

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2019 - 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**INTERET PRONOSTIQUE DE L'ÉPREUVE FONCTIONNELLE  
D'EXERCICE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2020 à 18H  
au Pôle Recherche de la faculté de médecine H. WAREMBOURG

**par Edouard CUVILLON**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Régis MATRAN**

**Monsieur le Docteur Thierry PEREZ**

**Madame le Docteur Anne PREVOTAT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC**

---

## **AVERTISSEMENT :**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses  
: celles-ci sont propres aux auteurs

## Table des matières

<b>I. Introduction</b> .....	<b>1</b>
A. Mucoviscidose.....	<b>2</b>
B. Épreuve fonctionnelle d'exercice et mucoviscidose .....	<b>12</b>
<b>II. Méthode</b> .....	<b>19</b>
A. Type d'étude et population de patients .....	<b>19</b>
B. Données épidémiologiques et cliniques .....	<b>20</b>
C. Données fonctionnelles de repos .....	<b>21</b>
D. Données fonctionnelles d'exercice .....	<b>21</b>
E. Éthique .....	<b>23</b>
F. Statistiques.....	<b>24</b>
<b>III. Résultats</b> .....	<b>25</b>
A. Population .....	<b>25</b>
B. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques .....	<b>26</b>
C. Caractéristiques fonctionnelles de repos .....	<b>28</b>
D. Caractéristiques fonctionnelles d'exercice.....	<b>29</b>
E. Survie des patients .....	<b>32</b>
F. Variables fonctionnelles d'exercices associées à la survie .....	<b>33</b>
G. Variables fonctionnelles de repos associées à la survie .....	<b>36</b>
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>39</b>
A. Points forts et limites de l'étude .....	<b>39</b>
B. Survie.....	<b>41</b>
C. Valeur pronostique de l'EFX .....	<b>42</b>
D. Valeur pronostique des EFR.....	<b>45</b>
E. Place de l'EFX comme examen d'évaluation pronostique.....	<b>47</b>
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>48</b>
<b>VI. Bibliographie</b> .....	<b>49</b>
<b>VII. Annexe</b> .....	<b>53</b>

## ABREVIATIONS

CRCM = Centre de Ressource et de Compétence en Mucoviscidose

EFR = Épreuve fonctionnelle respiratoire

EFX = Épreuve fonctionnelle d'exercice

IMC = Indice de masse corporelle

CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CRP = C-réactive protéine

SARM = Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SAMS = Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

ABPA = Aspergillose bronchopulmonaire allergique

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive

RGO = Reflux gastro-oesophagien

FC = Fréquence cardiaque

FMT = Fréquence maximale théorique

FR = Fréquence respiratoire

VEMS = Volume expiré maximal en une seconde

VMM = Ventilation minute maximale

CVF = Capacité vitale forcée

CPT = Capacité pulmonaire totale

CRF = Capacité résiduelle fonctionnelle

CI = Capacité inspiratoire

VR = Volume résiduel

DLCO = Diffusion libre du monoxyde de carbone

TM6 = Test de marche de 6 minutes

VO<sub>2</sub> = Quantité maximale d'oxygène consommée en une minute

VCO<sub>2</sub> = Nombre de litre de ventilation nécessaire à l'élimination d'un litre de CO<sub>2</sub>

V<sub>E</sub> = Volume minute

RV = Réserve ventilatoire

SV = Seuil ventilatoire

PaO<sub>2</sub> = Pression artérielle en oxygène

PaCO<sub>2</sub> = Pression artérielle en dioxyde de carbone

PAaO<sub>2</sub> = Gradient alvéolo-artériel en oxygène

P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> = Pression expirée en dioxyde de carbone

V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub> = Espace mort

QR = Quotient respiratoire

SpO<sub>2</sub> = Saturation pulsée en oxygène



## I. Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique, autosomique récessive nécessitant la transmission de deux variant alléliques considérés comme pathogènes par chacun des deux parents. Il s'agit de la maladie héréditaire grave la plus fréquente dans la population caucasienne.

Le gène atteint au cours de la maladie est appelé *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Il se situe sur le bras long du chromosome 7 et code pour une protéine membranaire intervenant dans la régulation des ions chlorures (Cl<sup>-</sup>). L'expression pathologique d'une mutation homo ou hétérozygote de cette protéine va se traduire principalement au niveau des tractus respiratoire, digestif, biliaire, pancréatique, génital et des glandes sudoripares par une viscosité accrue des sécrétions dont la clairance ne sera plus assurée de manière efficace. Ceci contribue à une agression chronique des tissus et à un dysfonctionnement des organes concernés. Les principales manifestations cliniques de la mucoviscidose sont représentées par les complications respiratoires, hépatiques et pancréatiques. L'insuffisance respiratoire chronique reste la principale cause de mortalité actuelle.

## **A. Mucoviscidose**

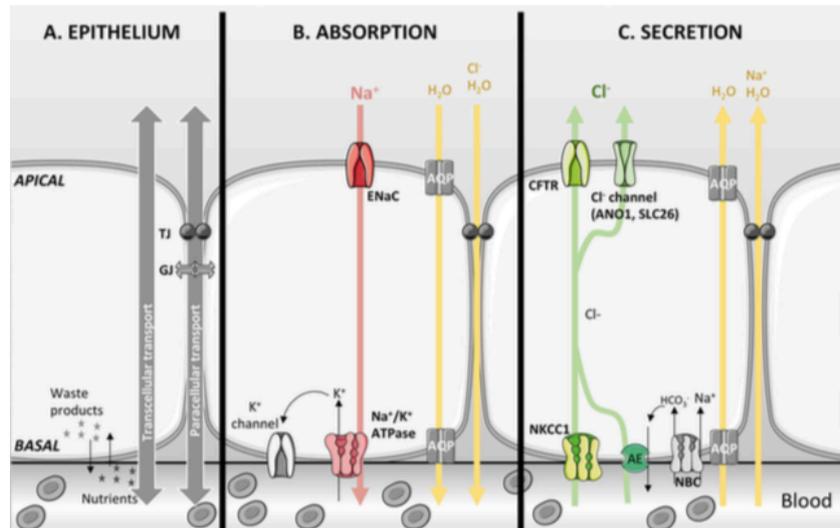
### **1. Epidémiologie**

La mucoviscidose constitue la première maladie héréditaire autosomique récessive létale dans la population caucasienne. On estime à environ deux millions le nombre de personnes porteuses d'un variant allélique unique considéré comme pathogène du gène CFTR dans la population générale française. (1)

En France, en 2017, il est estimé à 7000 le nombre de patients pris en charge pour une mucoviscidose. Dans la population française, la mucoviscidose a une prévalence identique selon le sexe avec un âge moyen d'environ 22 ans. La prévalence de la maladie est variable dans notre pays selon les régions avec une prévalence plus importante dans les régions nord-ouest et une prévalence plus faible dans les régions sud-est. (2)

### **2. Physiopathologie**

Le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour une protéine transmembranaire (protéine CFTR), jouant le rôle de canal ionique situé sur la face apicale des cellules épithéliales. Celle-ci permet le transport d'ion chlorure du secteur intracellulaire au secteur extracellulaire, avec par phénomène osmotique un appel d'eau permettant ainsi une hydratation du mucus produit à la face apicale des cellules. (3)



Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):93115.

Interaction des échanges ioniques Cl<sup>-</sup> et Na<sup>+</sup> au travers des membranes cellulaires et rôle de la protéine CFTR

Au cours de la mucoviscidose la mutation de la protéine CFTR va induire une altération du transport membranaire des ions chlorures vers le pôle apical des cellules épithéliales et ainsi diminuer l'hydratation du mucus situé au niveau extracellulaire. Il en résulte donc une viscosité accrue des sécrétions responsables d'une inflammation chronique des tissus, qui à long terme va induire une défaillance chronique des organes concernés.

### 3. Diagnostic

Le diagnostic de mucoviscidose peut être évoqué à différents moments de la vie. La maladie peut être évoquée au cours de la grossesse par la mise en évidence d'une hyperéchogénicité ou une dilatation des anses digestives. On estime en France, en 2017, un taux annuel de 4% du nombre de mucoviscidose de diagnostic anténatal. (2) Depuis 2002 et la mise en place du dépistage prénatal systématique, le diagnostic de mucoviscidose est beaucoup plus précoce et permet une prise en charge rapide de la maladie et de ses complications. (4) Celui-ci repose sur le

dosage de la *Tryptase Immuno-Réactive* (TIR) prélevée à partir d'un échantillon sanguin du nouveau-né. Ce dosage est couplé à la recherche des 29 mutations les plus fréquentes du gène CFTR. En cas de suspicion de mucoviscidose après le dépistage néonatal, le diagnostic sera confirmé par réalisation d'un test de la sueur, consistant en une mesure du chlore sudoral. Ainsi en 2017, le diagnostic par dépistage néonatal de la mucoviscidose représentait environ 64% des cas de mucoviscidose diagnostiqués sur l'année avec un âge médian de 2 mois. (2) Pour les patients n'ayant pu bénéficier du test de dépistage néonatal, les principaux signes cliniques devant faire évoquer une mucoviscidose sont un iléus méconial chez le nouveau-né, un retard de croissance chez le nourrisson, des infections respiratoires récidivantes, la découverte de dilatations de bronches, des diarrhées chroniques avec stéatorrhées voire de manière plus rare une dysfonction hépatique isolée. Dans ce cas, lorsque le diagnostic est évoqué il convient de faire réaliser un test de la sueur qui établira le diagnostic qui sera confirmé par la mise en évidence des mutations génétiques. (5) Aujourd'hui nous connaissons plus de 2000 mutations considérées comme pathologiques du gène CFTR dont la plus fréquente est la mutation DeltaF508. On estime en France à environ 83% le nombre de patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation DeltaF508 du gène CFTR. L'homozygotie DeltaF508 est associée à une sévérité plus accrue de la maladie et concerne environ 40% des patients atteints de mucoviscidose. (2,6,7)

#### 4. Pronostic

Depuis la mise en place du dépistage néonatal systématique, la mortalité en lien avec la mucoviscidose a diminué. En effet, au cours des 10 dernières années, on observe une chute du taux brut de mortalité secondaire à la mucoviscidose en

France. Ainsi, ce taux de mortalité en 2007 était de 12,3/1000 patients contre 8,1/1000 patients en 2017. De même, l'âge médian au décès était de 25,9 ans en 2007 contre 33,8 ans en 2017. (2) La principale cause de décès reste l'insuffisance respiratoire. L'amélioration de l'espérance de vie peut s'expliquer par une prise en charge plus précoce ainsi que par une meilleure connaissance des complications notamment infectieuses. De plus, depuis la mise en place du dispositif de greffe dit en « super-urgence » par l'agence de biomédecine en 2007, on observe une diminution du nombre de décès de patient inscrit sur liste de greffe.

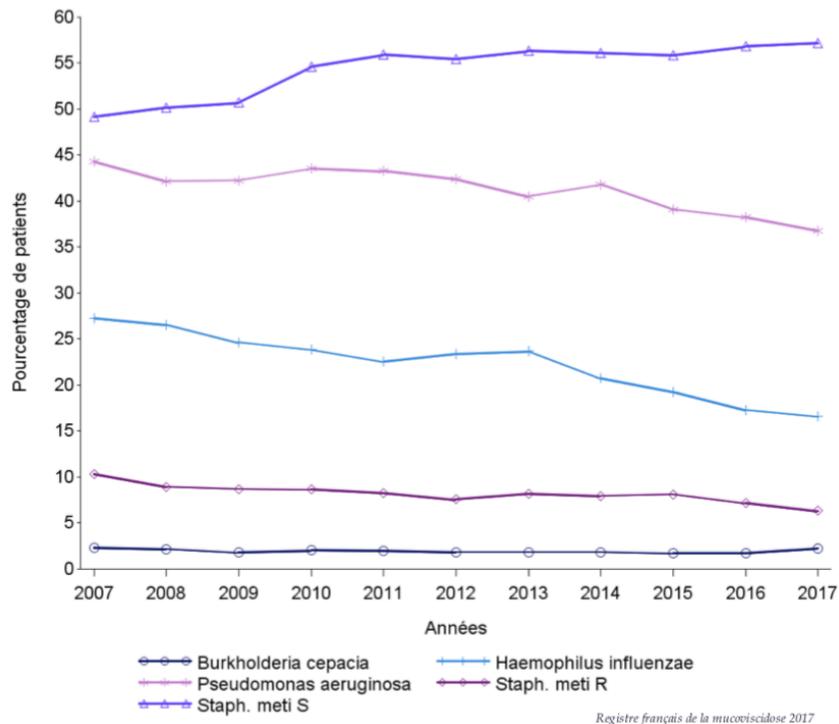
## 5. Complications et comorbidités

Les différentes complications et comorbidités secondaires à la mucoviscidose vont directement être en lien avec les organes affectés par la mutation de la protéine CFTR.

### *a. Complications respiratoires*

La principale manifestation respiratoire de la mucoviscidose est en lien avec des infections respiratoires récidivantes. En effet, l'absence d'hydratation du mucus produit par les cellules de l'épithélium respiratoire va induire un défaut de clairance de celui-ci. Ceci va créer un milieu propice au développement des bactéries à tropisme respiratoire et ainsi être responsable d'infections respiratoires basses récidivantes et de colonisation bactérienne. Les deux principaux germes impliqués lors des exacerbations infectieuses de mucoviscidose sont le *Staphylococcus aureus* et le *Pseudomonas aeruginosa*. (2,8) Le taux annuel médian d'exacerbation infectieuse de mucoviscidose nécessitant une cure d'antibiotique est estimé à 2 par

patient en 2017. (2) Ces épisodes d'infections répétés et ces colonisations vont progressivement altérer l'architecture bronchique et alvéolaire et ainsi induire une diminution de la fonction respiratoire au cours du temps ainsi que des échanges gazeux. (9) Le risque évolutif principal de ce processus est la survenue d'une insuffisance respiratoire chronique.



Répartition des germes respiratoires retrouvés chez les patients atteints de mucoviscidose  
Registre Français de la mucoviscidose 2017

Concernant les autres complications respiratoires en lien avec la mucoviscidose, on retrouve l'Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) qui correspond à une réaction d'hypersensibilité à un germe fongique : *Aspergillus*. L'ABPA est une complication plus rare de la mucoviscidose que les infections bactériennes. Son estimation exacte reste difficile du fait de méthodes diagnostiques variables. Au niveau mondial la prévalence de la sensibilisation aspergillaire est estimée à 39%, dont 9% de patients atteints de mucoviscidose ayant une ABPA. (10) Le lien entre la présence d'une ABPA et la détérioration de la fonction respiratoire reste débattue

dans la littérature ; néanmoins il semblerait que les patients présentant une ABPA auraient une détérioration de leur qualité de vie et une fonction respiratoire basale plus faible. (11–15)

L'hémoptysie est une autre complication pulmonaire peu fréquente mais potentiellement mortelle au cours de la mucoviscidose. Celle-ci survient dans un contexte d'altération architecturale de la paroi bronchique et peut être favorisée par les exacerbations infectieuses. On estime en 2017 qu'environ 6,5% des patients ont présenté un épisode d'hémoptysie au cours de l'année. (2) Les principaux facteurs de risque de survenue d'hémoptysie sont : un âge supérieur à 18 ans, un volume expiré maximal en une seconde (VEMS) inférieur à 70% de la valeur prédite et une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. (16) La survenue d'hémoptysie massive pouvant engager le pronostic vital reste néanmoins un évènement rare dont l'incidence annuelle est estimée à 0,87%. (17)

Enfin la dernière complication respiratoire pouvant être retrouvée au cours du suivi évolutif de la mucoviscidose est la survenue d'un pneumothorax. Cette complication est peu fréquente avec une incidence annuelle estimée entre 0,6 et 0,8%. (2,18) Cependant la survenue d'un pneumothorax est un évènement péjoratif dans le cours évolutif de la mucoviscidose car il est associé à une réduction de l'espérance de vie. (19)

L'ensemble des complications respiratoires vont induire une aggravation de la fonction respiratoire avec à terme, l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique. Celle-ci restant aujourd'hui la principale cause de décès, environ 80%,

dans la population de patients atteints de mucoviscidose. (20)

### *b. Complications hépatobiliaires et digestives*

Parmi les complications digestives pouvant survenir au cours de la mucoviscidose, la plus fréquente correspond à l'insuffisance pancréatique exocrine. Celle-ci s'explique en partie par un défaut de développement des cellules acineuses responsables de la sécrétion des enzymes pancréatiques durant la période prénatale, le tout aboutissant à une fibrose plus ou moins marquée des cellules pancréatiques exocrines. (21) Complication fréquente au cours de la mucoviscidose, elle concerne environ 80% des patients. (2) Si cette complication ne semble pas présenter d'impact sur l'évolution de la fonction respiratoire, elle présente néanmoins une altération de la qualité de vie des patients concernés.

Seconde complication digestive par ordre de fréquence, le reflux gastro-œsophagien (RGO) concerne environ 30% des patients atteints de mucoviscidose. (2) La physiopathologie de cette complication fait intervenir : une diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, une prévalence plus élevée d'hernie hiatale dans la population atteinte de mucoviscidose, ainsi qu'une diminution du péristaltisme œsophagien. (22–24) Il n'a pas été démontré de lien évident dans la littérature entre la présence d'un RGO et une aggravation de la fonction respiratoire en comparaison aux patients n'ayant pas de RGO.

Troisièmes par ordre de fréquence, la cirrhose hépatique compliquée d'hypertension portale, les lithiases biliaires et les syndromes occlusifs digestifs surviennent chacun chez environ 3% des patients atteints de mucoviscidose. (2)

Enfin, la dernière complication digestive survenant chez moins de 2% des patients est la pancréatite aiguë dont la physiopathologie pourrait être expliquée par une diminution de la sécrétion pancréatique de bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), mais aussi par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires au niveau pancréatique chez les patients atteints de mucoviscidose. (25)

### *c. Complications endocriniennes et nutritionnelles*

La principale complication endocrinienne secondaire à la mucoviscidose est la survenue d'un diabète. On estime à environ 20% la prévalence du diabète (traité ou non par insuline) dans la population de patients atteints de mucoviscidose. (2,26) La prévalence du diabète, en lien avec la mucoviscidose semble plus importante chez les femmes, les patients âgés de plus de 30 ans et les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*. De même, les patients atteints de diabète ont tendance à avoir une fonction respiratoire plus faible que dans la population de mucoviscidose indemne d'insuffisance pancréatique endocrine. (26) Le dépistage et le traitement précoce du diabète ont pour objectif de réduire la surmortalité induite par l'insuffisance pancréatique endocrine des patients atteints de mucoviscidose. (27)

Une autre complication endocrinienne en lien avec la mucoviscidose, concerne la fonction de reproduction sexuelle. En effet, au cours de la mucoviscidose, les hommes ont une infertilité diminuée en lien avec une agénésie bilatérale des canaux déférents et une azoospermie. (28) Bien que les femmes atteintes de mucoviscidose aient longtemps étaient considérées comme hypofertile, l'augmentation de l'espérance de vie et de la qualité de vie ont contribué à faire de la grossesse une situation de plus en plus fréquente pour les praticiens suivant des patientes atteintes

de mucoviscidose. (29)

Concernant le statut nutritionnel, les patients atteints de mucoviscidose présentent une dénutrition plus importante que dans la population générale. En effet le Z-score médian concernant l'IMC est estimé à  $-0,48$  chez les hommes et  $-0,10$  chez les femmes. (2) La survenue d'un état nutritionnel non suffisant chez les patients atteints de mucoviscidose est multifactorielle. En effet, la dénutrition peut être en lien avec : une mauvaise absorption digestive des nutriments secondaire à l'insuffisance pancréatique exocrine, à une augmentation de la dépense énergétique de repos secondaire à l'insuffisance respiratoire mais aussi en lien avec la survenue d'une insuffisance pancréatique endocrine. La prévention et la prise en charge précoce de la dénutrition constituent un véritable enjeu pour les patients atteints de mucoviscidose car il a pu être démontré une corrélation entre le statut nutritionnel des patients, le déclin de la fonction respiratoire et la survie. (30,31)

A l'état nutritionnel non suffisant des patients atteints de mucoviscidose peut s'ajouter une ostéopénie voire une ostéoporose. Cette complication est retrouvée chez environ 14% des patients atteints de mucoviscidose toute classe d'âge confondue et chez 23,5% des patients adultes. (2,32) Cependant, cette complication augmente sa fréquence avec les tranches d'âges, ainsi 25% des patients de plus de 30 ans présente une ostéopénie. Elle est également d'origine multifactorielle, avec un rôle prépondérant joué par l'inflammation chronique en lien avec les infections respiratoires récidivantes, la diminution de sécrétion des hormones anabolisantes (insuline, IGF1, testostérone et œstradiol) mais aussi par le recours éventuel à une corticothérapie systémique ou par un manque d'activité physique. (33,34)

L'ostéoporose semble survenir de manière plus fréquente chez les hommes et chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère. (35) Ainsi la population de patients atteints de mucoviscidose est plus à risque de fracture osseuse que la population générale. (32) La survenue d'une fracture osseuse contribue à l'aggravation de la qualité de vie des patients mais peut également entraver le drainage des sécrétions bronchiques si elle concerne la cage thoracique.

## 6. Mucoviscidose et fonction respiratoire

Les patients atteints de mucoviscidose vont présenter une dysfonction respiratoire en lien avec une altération des échanges gazeux prédominants d'abord à l'effort puis progressivement au repos. Cette altération des échanges gazeux est en lien avec l'atteinte de l'arbre bronchique sous forme d'un trouble ventilatoire obstructif défini comme un rapport VEMS/CV inférieur à la limite inférieure de la normale au cours d'une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR). Ce trouble ventilatoire obstructif est non complètement réversible après administration de bronchodilatateur de courte durée d'action. (36,37) Celui-ci est secondaire à une destruction architecturale de l'arbre bronchique distale associé à des dilatations de bronches, elles-mêmes secondaires à l'inflammation localement induite par les infections respiratoires basses récidivantes et la persistance de sécrétions bronchiques au sein de l'arbre bronchique. La présence d'une diminution des débits des petites voies aériennes plaide pour une atteinte primitive distale des voies aériennes. (36) L'histoire naturelle de la maladie tend vers une aggravation progressive du trouble ventilatoire obstructif et le meilleur marqueur reconnu comme représentatif de la fonction respiratoire et prédictif de mortalité dans la mucoviscidose est le VEMS. (38) Ainsi dans la population française on estime à 75,4% de la valeur théorique le VEMS moyen des

patients adultes atteints de mucoviscidose. (2) La physiopathologie respiratoire de la mucoviscidose impactant beaucoup plus l'arbre bronchique que le parenchyme pulmonaire, il est noté une aggravation de la CVF (capacité vitale forcée) et de la DCLO (diffusion libre du monoxyde de carbone) dans les stades avancés de la maladie. (2,39)

Les troubles de l'hématose à type d'hypoxémie et d'hypercapnie qui peuvent compliquer les mucoviscidoses les plus évoluées, sont directement en rapport avec les anomalies fonctionnelles respiratoires. En effet, l'obstruction bronchique présente chez les patients atteints de mucoviscidose, va induire une distension thoracique par piégeage aérique ainsi qu'une altération des rapports VA/Q (ventilation/perfusion). Ces anomalies de rapport VA/Q vont avoir pour conséquence la survenue en premier lieu à l'effort puis au repos, d'une hypoxémie et secondairement d'une hypercapnie. (40) Ces troubles de l'hématose témoignent d'une atteinte sévère de la mucoviscidose et engendrent une altération de la qualité de vie des patients. Une oxygénothérapie de longue durée et/ou une ventilation non-invasive pourront alors être introduits participant parfois à la dégradation de la qualité de vie.

## **B. Épreuve fonctionnelle d'exercice et mucoviscidose**

### **1. Apport de l'EFX dans l'évaluation de la mucoviscidose**

L'épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) est la méthode la plus fiable et la plus complète en pratique clinique pour évaluer la tolérance à l'exercice des patients atteints de pathologies respiratoires ou cardiovasculaires. En effet, les tests sous-

maximaux d'évaluation de la tolérance à l'effort (dont le test de marche de 6 minutes) ont démontrés leur intérêt pronostique dans l'évaluation de la mucoviscidose, néanmoins ils ne permettent pas d'évaluer de manière fine et rigoureuse les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'intolérance à l'exercice. (41)

Les EFX intègrent une évaluation dynamique de la fonction respiratoire avec analyse des échanges gazeux, de la fonction cardiovasculaire, de la réponse musculaire et métabolique à l'effort. S'il a été démontré que la réponse métabolique à l'effort pourrait être identique entre une EFX et un test de marche de 6 minutes, il a également été démontré que la réponse ventilatoire reste plus faible pour le test de marche et ne permet donc pas une étude complète de la fonction ventilatoire. (42)

Ainsi, la réalisation d'EFX avec mesure des gaz du sang est une technique plus sensible pour la détection précoce d'une dysfonction ventilatoire infra clinique que les tests d'effort sous maximaux, tel que le test de marche de 6 minutes, ou les EFR. (43)

Les anomalies des paramètres étudiés lors d'une EFX chez les patients atteints de mucoviscidose ont été bien évaluées et décrites. (43,44) Quelques études suggèrent que les altérations des paramètres ventilatoires au cours d'une EFX auraient une valeur pronostique plus précoce que la diminution du VEMS. (45,46) Cette évaluation a également un intérêt clinique puisque, l'évaluation des capacités aérobies au cours d'une EFX permet d'adapter l'intensité des efforts physiques aux capacités ventilatoires et cardiovasculaires des patients atteints de mucoviscidose. Ceci permet la poursuite d'une activité physique adaptée pour améliorer ou conserver une condition physique adéquate pour lutter contre la dénutrition, l'ostéoporose et le diabète. De plus, le maintien d'une activité physique adaptée permettrait une amélioration de la clairance muco-ciliaire des sécrétions bronchiques et donc une

dégradation fonctionnelle respiratoire plus lente. (47). Ainsi, en France, la réalisation d'une EFX est proposée de manière annuelle, selon le degré de sévérité de la maladie et les comorbidités associées des patients atteints de mucoviscidose. (5)

## 2. Aptitude aérobie

Concernant les anomalies du système ventilatoire mises en évidence au cours d'une EFX chez les patients atteints de mucoviscidose, l'altération de la capacité aérobie a été la première à être rapportée dans la littérature. En effet, au cours de la mucoviscidose il a été démontré chez environ 85% des patients une altération de la  $VO_2$  au pic de l'effort (quantité maximale d'oxygène consommée en une minute au pic de l'effort). (44) Cette altération de la  $VO_{2pic}$  est d'origine multifactorielle puisqu'elle peut faire intervenir toutes les fonctions impliquées dans l'apport, le transport et l'utilisation de l'oxygène au cours de l'effort. C'est ainsi que cette altération de la  $VO_{2pic}$  peut être la conséquence d'une dysfonction ventilatoire, d'une mauvaise adaptation cardiocirculatoire ou d'un défaut d'extraction de l'oxygène par les muscles périphériques. Le degré d'altération de la  $VO_{2pic}$  est dépendante de la sévérité de la maladie (estimée par le VEMS), du génotype (altération plus importante dans le sous-groupe homozygote pour la mutation DeltaF508), du statut nutritionnel (selon l'IMC et l'albuminémie) et du degré d'inflammation systémique (élévation de la CRP). (44,45) Certaines publications ont soumis l'hypothèse que le sexe féminin serait associé à une moins bonne capacité aérobie au cours de l'effort, néanmoins les publications sur le sujet restent controversées. (44,48)

## 3. Évaluation ventilatoire

Concernant les anomalies ventilatoires décrites lors de la réalisation d'une EFX chez

les patients atteints de mucoviscidose, il a été décrit une augmentation de l'équivalent respiratoire en oxygène ( $V_E/VO_2$ ) et de l'équivalent respiratoire en dioxyde de carbone ( $V_E/VCO_2$ ). Ces deux paramètres évaluent respectivement le volume nécessaire à ventiler pour la consommation d'un litre d'oxygène, et le volume nécessaire à ventiler pour éliminer un litre de dioxyde de carbone. L'augmentation de ces deux paramètres va traduire une anomalie des échanges gazeux par une augmentation de la ventilation de l'espace mort ( $V_D/V_T$ ), en lien avec le trouble ventilatoire obstructif pouvant être associé à une commande ventilatoire excessive (augmentation du volume minute). L'augmentation du  $V_E/VO_2$  et du  $V_E/VCO_2$  n'a été mise en évidence que chez les patients atteints de mucoviscidose avec un VEMS < 80% de la valeur théorique. (44)

Concernant l'adaptation ventilatoire à l'effort chez les patients atteints de mucoviscidose, celle-ci ne s'altère que chez les patients présentant un VEMS < 60%. Dans ce sous-groupe de patients, on observe une réduction du  $V_E$  par probable diminution des volumes mobilisables en lien avec l'atteinte obstructive des voies aériennes contribuant à une réduction de la réserve ventilatoire (RV). Ainsi dans ce sous-groupe de patients, la limitation fonctionnelle à l'exercice, bien que multifactorielle, présente une prédominance ventilatoire. (49)

Concernant les anomalies des échanges gazeux au pic de l'effort, l'anomalie la plus précoce est l'augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène ( $PAaO_2$ ). En effet, cette augmentation est présente chez l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose quelle que soit la valeur du VEMS. (44) Elle traduit, la présence précoce de trouble de la diffusion alvéolo-capillaire chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, seuls les patients présentant une altération sévère de la

fonction respiratoire vont présenter une hypoxémie associée ou non à une hypercapnie. Ceci peut s'expliquer par une inadéquation des rapports VA/Q secondaire à une augmentation du  $V_D/V_T$  en lien avec la pathologie obstructive induite par la mucoviscidose. (45)

#### 4. Évaluation cardiovasculaire

Les comorbidités cardiovasculaires ont été peu évaluées chez les patients atteints de mucoviscidose. Ceci est dû à une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale et donc au peu de morbidité ou de mortalité en lien avec le système cardiovasculaire. Une étude récente suggère néanmoins que les enfants atteints de mucoviscidose auraient une légère diminution de leur fonction ventriculaire droite et gauche, ainsi qu'une augmentation accrue de la rigidité vasculaire en comparaison à des enfants sains. (50) Les paramètres cardiovasculaires mesurés au cours d'une EFX chez les patients atteints de mucoviscidose sont peu décrits car le plus souvent peu limitant en comparaison au système ventilatoire pour la réalisation d'un effort. Néanmoins, on peut noter que l'adaptation cardiocirculatoire semble correcte au cours de l'effort chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT) ne semble pas altérer au cours de l'effort en dehors d'un éventuel déconditionnement physique. Cependant, il a été constaté une diminution du pouls d'oxygène (rapport  $VO_2/FC$ ) au pic de l'effort de plus en plus importante selon la gravité de la fonction respiratoire. Ceci s'explique par l'altération plus marquée de la  $VO_2$  pic selon la sévérité du VEMS sans atteinte associée de la fréquence cardiaque. (44)

## 5. Évaluation du système musculaire et périphérique

La fonction musculaire périphérique est un déterminant majeur pour la tolérance à l'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose. (51) Celle-ci peut être altérée par de multiples mécanismes notamment l'inflammation chronique, la dénutrition avec une diminution de la masse maigre, le déconditionnement physique... et influencer l'évolution de nombreux paramètres au cours d'une EFX. Le paramètre probablement le plus sensible pour évaluer une diminution de l'extraction périphérique de l'oxygène est la survenue d'un seuil ventilatoire précoce (SV < 40% de la VO<sub>2</sub> max). Ceci correspond à la nécessité pour un individu de faire s'ajouter aux mécanismes aérobie, les mécanismes anaérobies pour satisfaire les besoins énergétiques de l'organisme au cours de l'effort. Ainsi, la mise en place des mécanismes énergétiques anaérobies va se traduire par une augmentation de la concentration systémique d'acide lactique. Cette acidose lactique va être compensée par un tamponnement via les bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) induisant ainsi la production de CO<sub>2</sub> et donc une augmentation de son élimination par voie respiratoire (augmentation de la VCO<sub>2</sub>). (52)

## 6. Valeur pronostic de l'EFX au cours de la mucoviscidose

Au cours de la mucoviscidose les principaux facteurs prédictifs de mortalité connus sont : le VEMS, la présence d'un diabète, l'IMC, une insuffisance pancréatique exocrine ainsi que la colonisation à *P. aeruginosa*. (53,54). Identifier précocement les patients les plus à risque de se dégrader au cours du temps est un enjeu dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose pour mettre en place rapidement les mesures thérapeutiques qui s'imposent. L'enjeu supplémentaire est

de pouvoir identifier le moment adéquat afin d'adresser les patients le plus précocement possible en centre de greffe pulmonaire. Actuellement les critères reconnus comme devant évoquer l'indication d'une transplantation pulmonaire sont : un âge jeune, le sexe féminin, un VEMS < 30% de la valeur théorique ou un déclin rapide du VEMS, une hypercapnie > 50 mmHg, une hypoxémie < 55 mmHg, des exacerbations fréquentes associées à un recours fréquent aux cures d'antibiothérapies intraveineuses, des hémoptysies récidivantes ou massives malgré un traitement adapté et des pneumothorax à répétition ou compliqués. (5) L'ensemble de ces facteurs ont été identifiés comme associés à une mortalité accrue à 2 ans. (55) Malgré l'utilisation de ces paramètres, on constate en France 56 décès de patients atteints de mucoviscidose en 2017. Cependant, la mise en place du dispositif de greffe dit « en super-urgence » a permis de diminuer le taux de décès sur liste de greffe pulmonaire à 5% en 2017. (56) Néanmoins, l'enjeu actuel est de réussir à définir plus précisément les groupes de patients à risque de mortalité pour pouvoir entreprendre un bilan pré-greffe le plus précoce possible. Notre hypothèse est que l'analyse des paramètres ventilatoires et des échanges gazeux à l'effort au cours d'une EFX permettrait d'identifier plus précisément les patients sévères à risque de dégradation rapide dans l'objectif d'optimiser leur prise en charge et de les orienter le plus tôt possible vers un centre de transplantation pulmonaire.

Peu d'études ont évalué l'impact pronostic de l'EFX chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. A notre connaissance, seules quatre études se sont intéressées à la valeur pronostic des EFX au cours de la mucoviscidose.(45–47,57). L'ensemble de ces études ont retrouvé la valeur de  $VO_{2pic}$  comme valeur pronostique au cours de la mucoviscidose. Cette  $VO_{2pic}$  est une valeur dépendante des paramètres ventilatoires, cardiovasculaires et métaboliques. L'analyse de l'ensemble des

déterminants de cette altération de la  $VO_{2pic}$  ne peut être complète que si elle est couplée à une analyse des gaz du sang artériels au repos et au pic de l'effort. Seule l'étude de Nguyen et coll., a été réalisée avec analyse des gaz du sang au cours de l'effort. Cette étude réalisée au CHU de Lille chez 51 patients atteints de mucoviscidose, retrouve comme paramètre associé à la survie à 3 ans le gradient alvéolo-artériel en oxygène et l'IMC. (45) Ces résultats ont conduit à la mise en place de l'étude multicentrique « Etude EFX » dont ce travail rapporte les résultats des patients inclus au CHU de Lille. Plus récemment, Hebestreit et coll. ont réalisés une étude multicentrique chez 433 patients atteints de mucoviscidose. Il en ressort comme facteur pronostic la  $VO_{2pic}$ , la charge développée au pic de l'effort, les équivalents respiratoires en oxygène et dioxyde de carbone. (45). Dans cette étude il n'était pas réalisé de gaz du sang artériels au cours de l'effort.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'intérêt pronostique de l'EFX avec analyse des gaz du sang, après 5 ans de suivi chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. L'objectif secondaire est d'évaluer quels paramètres EFR sont associés à la survie à 5 ans.

## **II. Méthode**

### **A. Type d'étude et population de patients**

Il s'agit d'une analyse des données du protocole d'étude prospectif multicentrique intitulé « Etude EFX » visant à étudier l'impact pronostique de l'EFX chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce travail se focalise sur l'analyse des données

fonctionnelles des patients inclus au sein du Centre de Ressources et de Compétences en Mucoviscidose adulte (CRCM) du CHU de Lille.

La période d'inclusion s'est étendue de 2012 à 2015. Les critères d'inclusion du protocole étaient les suivants : patients âgés de 15 ans ou plus, et atteints de mucoviscidose confirmée par test de la sueur ou génétique et présentant une stabilité clinique et fonctionnelle dans le mois qui précède l'inclusion et la réalisation de l'EFX. Les principaux critères d'exclusion étaient : les femmes enceintes ou en cours d'allaitement, les patients ne bénéficiant pas du système d'assurance maladie, les patients inscrits sur liste de transplantation, les patients sous tutelle ou curatelle, ainsi que le refus ou l'incapacité physique de réaliser une EFX. Ces EFX étaient réalisées au cours du bilan annuel de suivi de la mucoviscidose.

## **B. Données épidémiologiques et cliniques**

Pour ce travail, nous avons recueilli les données des patients de manière rétrospective à partir de leur dossier médical et de la base de données du service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) du CHU de Lille où ont été réalisées les explorations fonctionnelles de repos et d'exercice. Concernant les caractéristiques cliniques des patients, nous avons recueilli l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), les mutations du gène CFTR, la présence d'un diabète et d'une ABPA, les éventuelles colonisations bactériennes ainsi que le nombre de cures d'antibiothérapie réalisées sur une année. Le diagnostic d'ABPA était retenu quand mentionné dans le dossier médical ; la présence des critères diagnostics n'a pas été vérifiée. Les différents statuts reportés à la fin de la période de suivi étaient : vivant, vivant transplanté, perdu de vue ou décédé. Nous avons

également recueilli les paramètres biologiques nutritionnels (albuminémie et pré-albuminémie).

### **C. Données fonctionnelles de repos**

Concernant les données fonctionnelles de repos, nous avons recueilli les données des EFR suivantes : le VEMS, la CVF, le rapport VEMS/CVF, la CPT, la CRF, le VR, la DLCO en apnée ainsi que les résistances des voies aériennes périphériques. Ces valeurs étaient exprimées en valeur absolue, en pourcentage de la théorique et en z-score selon les normes établies par la Global Lung Initiative. L'ensemble de ces données étaient analysées par l'intermédiaire des logiciels Expair<sup>®</sup>, SentrySuite<sup>®</sup> et Jlab<sup>®</sup>. Les valeurs de référence étaient en règle avec les recommandations de l'European Respiratory Society.

### **D. Données fonctionnelles d'exercice**

Concernant les données fonctionnelles d'exercice, nous avons tout d'abord recueilli les données du test de marche de 6 minutes (TM6), à savoir la distance parcourue ainsi que la différence de saturation en oxygène entre le début et la fin du test mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls.

Avant la réalisation des EFX, étaient relevées les informations concernant la pression atmosphérique, la pression hygrométrique ainsi que la température ambiante le jour de l'examen. Les EFX étaient réalisées sur vélo avec réalisation d'un gaz du sang au repos puis au pic de l'effort. Les gaz du sang étaient analysés par un analyseur de gaz du sang (marque Radiometer<sup>®</sup>). Les volumes expirés à la bouche du patient ( $V_E$  par pneumotachographe Vyaires/Carfusion<sup>®</sup> et Cosmed<sup>®</sup>)

ainsi que les gaz expirés ( $VO_2$  et  $VCO_2$ ) étaient enregistrés tout au long de l'effort et lors de la période de récupération. Le protocole d'exercice était triangulaire et consistait en une période d'échauffement à charge constante suivi d'une incrémentation progressive de la charge en rampe de 10 ou 15 watts/minute selon les patients puis d'une période de récupération sans charge. Au cours de l'effort était réalisée une surveillance de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls, une surveillance de l'électrocardiogramme, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Les données suivantes étaient enregistrées au repos, au seuil ventilatoire lorsque celui-ci pouvait être défini et au pic de l'effort : le quotient respiratoire ( $QR = VCO_2/VO_2$ ), l'aptitude aérobie (exprimée par la  $VO_2$ ), la  $VCO_2$ , la charge développée exprimée en watt, le volume courant ( $V_t$ ), la fréquence respiratoire (FR), la ventilation minute ( $V_E = FR \times V_t$ ) et les équivalents respiratoires en oxygène et en dioxyde de carbone ( $V_E/VO_2$  et  $V_E/VCO_2$ ). A partir de ces mesures était calculée la réserve ventilatoire (RV) au pic de l'effort selon l'équation suivante :  $RV = ((VMM - V_{Epic})/VMM)$  où VMM correspond à la ventilation minute maximale théorique calculée par la formule :  $VMM = VEMS \times 40$ . Le calcul de l'espace mort ( $V_d/V_t$ ) à chaque temps était réalisé à partir de l'équation de Bohr modifiée :  $V_d/V_t = 1 - (P_{ECO_2}/P_aCO_2)$  où  $P_{ECO_2}$  correspond à la pression expirée en dioxyde de carbone. Le seuil ventilatoire était défini graphiquement au cours de l'EFX, et correspond à l'identification du seuil pour lequel les pentes de  $V_E$  et de  $VCO_2$  deviennent plus raides que la pente de  $VO_2$ .

La  $VO_{2max}$  était considérée comme normale si elle était supérieure à 84% de la valeur théorique.

Concernant l'analyse des paramètres cardiovasculaires, étaient recueillis au cours de l'EFX la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle systolique et diastolique ainsi que le pouls en oxygène ( $VO_2/FC$ ).

Concernant l'analyse des gaz du sang, étaient recueillis la  $PaO_2$ , la  $PaCO_2$ , le gradient alvéolo-artériel en oxygène ( $PAaO_2$ ) ainsi que les lactates. Enfin la dyspnée était évaluée en fin de test selon l'échelle de Borg cotée de 0 à 10 en auto-évaluation.

L'EFX était considérée comme maximale si un ou plusieurs des critères suivants étaient associés :

- Arrêt sur la fatigue des membres inférieurs ou la dyspnée
- FC maximale supérieure 90% de la FC maximale théorique
- Obtention d'un plateau de  $VO_2$
- Lactatémie supérieure à 6 mmol/L
- $QR > 1,1$
- $V_E/VO_2 \text{ pic} > 35$
- Variation de pH  $> 0,04$  entre le repos et le pic de l'effort.

Les normes d'interprétations des EFX étaient conformes aux principes édités par Wasserman et al. (58)

## **E. Éthique**

Dans le cadre du protocole « Étude EFX », les patients ont bénéficié d'une information complète, orale et écrite, expliquant le déroulé du protocole. Pour chaque patient, avant l'inclusion dans le protocole, un consentement éclairé signé a été

recueilli. Une demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS a été obtenu le 2 janvier 2012 et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes a été obtenu le 10 janvier 2012. L'étude a été enregistrée sur Clinical Trial avec le numéro NCT02994017.

## **F. Statistiques**

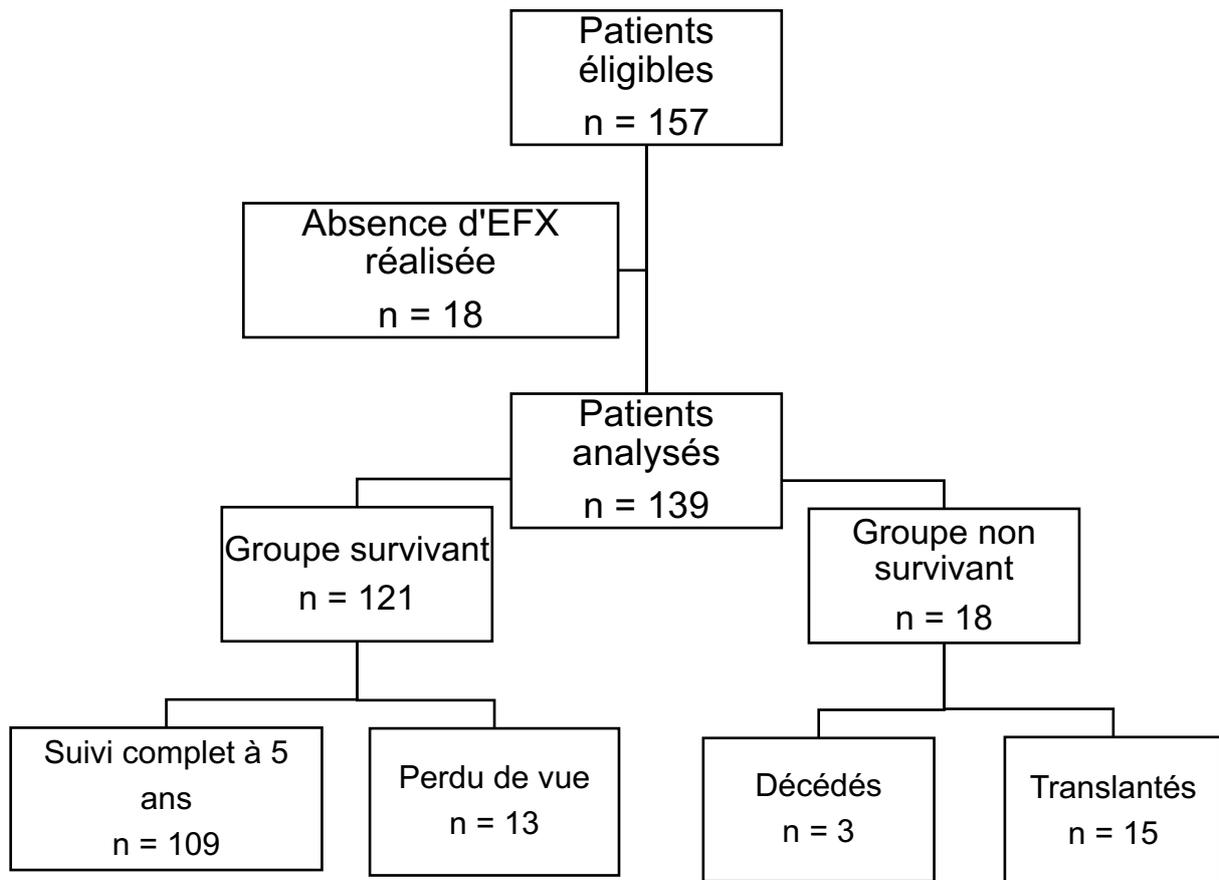
Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie sans transplantation ou décès a été estimée avec la méthode de Kaplan Meier.

La recherche des facteurs pronostics de la survie sans transplantation ou décès a été effectuée avec un modèle de Cox. Les hazard ratio et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à partir du modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus cumulés de Martingale. La log-linéarité des variables quantitatives a également été vérifiée à partir des résidus cumulés de Martingale.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

### III. Résultats

#### A. Population



**Figure 1** : Diagramme de flux

Entre 2012 et 2015, 157 patients atteints de mucoviscidose ont été identifiés pour être inclus dans le protocole « Etude EFX ». Parmi ce groupe de patients, 139 ont effectivement réalisé une épreuve fonctionnelle d'exercice. (**Figure 1**).

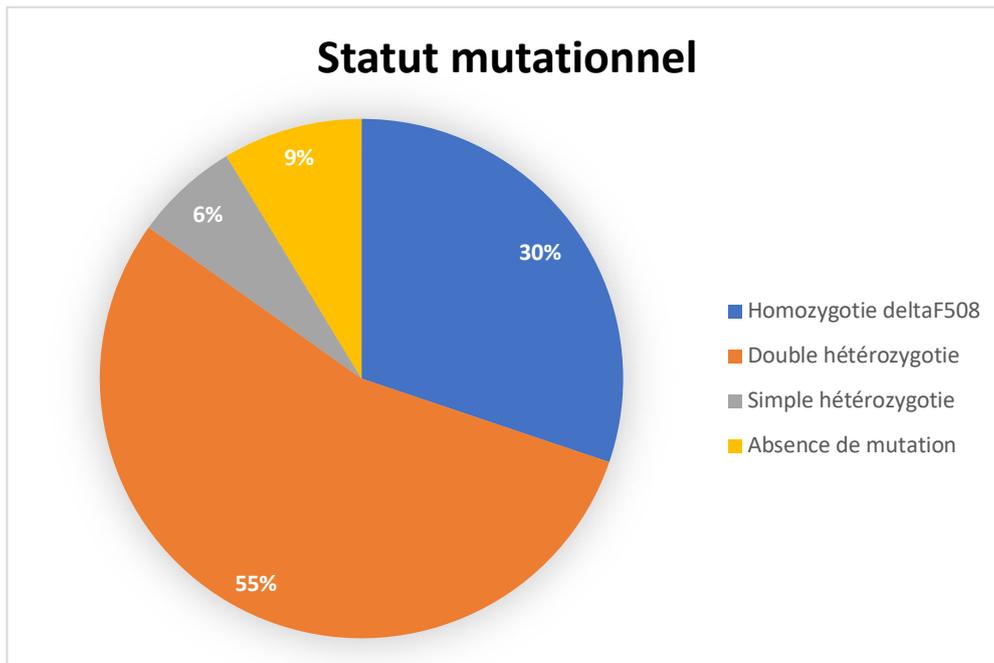
Parmi les 139 patients ayant réalisés une EFX, 13 patients ont été perdu de vue et n'ont pas complété les 5 années de suivi. Parmi ces 13 patients, 8 ont déménagé avec poursuite du suivi dans un autre centre et 5 patients ont été perdu de vue pour rupture du suivi clinique. Ces patients ont été inclus dans le groupe survivant. Néanmoins, le délai de survie pour ces patients tient compte de la date des dernières nouvelles connues au sein de notre centre. Les caractéristiques relatives à ces patients perdus de vue sont rapportées en annexe (**Annexe 1**).

Le délai moyen de suivi au sein de notre population était de 52,8 mois +/- 15,7 mois.

## **B. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques**

Les principales caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à l'inclusion sont reprises dans le Tableau 1.

Il s'agissait de patient d'âge médian à l'inclusion de 27 ans dont 36,5% présentaient une homozygotie pour la mutation DeltaF508 avec un sexe ratio de 0,88 homme pour 1 femme. Le statut mutationnel est présenté dans la figure 2 et le détail des mutations du gène CFTR retrouvées dans notre population est présenté en annexe (**Annexe 2**). L'état nutritionnel était satisfaisant (IMC médian de 20,6 kg/m<sup>2</sup> sans anomalies protéiques biologiques). Un diabète associé à la mucoviscidose était rapporté pour 15 patients (10,8%), une ABPA pour 28 patients (20,1%). Au niveau bronchique, une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* était mise en évidence chez 70 patients (50,7%), une colonisation à *Staphylococcus aureus* était retrouvée chez 68 patients (48,9%).



**Figure 2 :** Statut mutationnel de la population étudiée

		Total n = 139	Groupe survivant n = 121	Groupe non survivant n = 18
Âge	an	27 [23 ; 35]	26 [22 ; 34]	29,5 [24,3 ; 34,8]
Sexe masculin	n(%)	65 (47,5)	61 (50,5)	4 (22)
ΔF508 homozygote	n(%)	42 (36,5)	34 (28)	8 (44,4)
IMC	kg/m	20,6 [18,9 ; 22,8]	20,8 [19 ; 22,9]	19,1 [16,8 ; 20,6]
Albumine	g/l	44 [42 ; 46]	44 [42 ; 46]	41 [39 ; 43]
Pré-albumine	g/l	0,25 [0,21 ; 0,3]	0,25 [0,21 ; 0,31]	0,21 [0,18 ; 0,23]
Diabète	n(%)	15 (10,8)	11 (9)	4 (22,2)
ABPA	n(%)	28 (20,1)	24 (19,8)	4 (22,2)
Colonisation à <i>SARM</i>	n(%)	12 (8,7)	10 (8,2)	2 (11,1)
Colonisation à <i>SAMS</i>	n(%)	56 (41)	53 (44,6)	3 (16,6)
Colonisation à <i>Pseudomonas</i>	n(%)	70 (50,7)	57 (47,1)	13 (72,2)

**Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion.** Le groupe survivant correspond aux patients encore en vie à la fin de la période de suivi (5 ans) ou aux perdus de vue qui étaient encore en vie à la dernière date de revue. Le groupe non survivant correspond aux patients décédés ou transplantés pulmonaires pendant la période de suivi. IMC = indice de masse corporel, ABPA = aspergillose bronchopulmonaire allergique, SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SAMS = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Résultats exprimés en médiane [Q1 ; Q3] ou en nombre de patient (pourcentage)

### **C. Caractéristiques fonctionnelles de repos**

Les caractéristiques fonctionnelles de repos à l'inclusion sont reprises dans le Tableau 2.

Notre population était caractérisée par une altération de la fonction respiratoire de repos avec un VEMS médian mesuré à 65% de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF médian mesuré à 67%. Le groupe non survivant présente une fonction respiratoire plus altérée que le groupe survivant avec un VEMS médian mesuré à 31% de la valeur théorique. De plus, nous avons observé la présence d'une distension thoracique avec un volume résiduel (VR) médian mesuré à 143% de la valeur théorique. Cette distension thoracique semblait plus marquée dans le groupe non survivant avec VR médian mesuré à 241% de la valeur théorique. Cette distension s'associe à une diminution de la capacité inspiratoire (CI) médiane mesurée à 60% de la valeur théorique.

		<b>Total n = 139</b>	<b>Groupe survivant n = 121</b>	<b>Groupe non survivant n = 18</b>
Distance test de marche	m	<b>500</b> [445 ; 550]	<b>507,5</b> [450 ; 552,3]	<b>447,5</b> [386,3 ; 492,5]
VEMS	%théo	<b>65</b> [43 ; 92]	<b>74</b> [51 ; 85]	<b>31</b> [26 ; 37]
CVF	%théo	<b>84</b> [66 ; 105]	<b>90</b> [73 ; 106]	<b>55</b> [40 ; 65]
VEMS/CVF	%	<b>67</b> [54 ; 78]	<b>69</b> [59 ; 79]	<b>47</b> [44 ; 53]
CPT	%théo	<b>106</b> [96 ; 117]	<b>105</b> [97 ; 116]	<b>115</b> [99 ; 124]
CRF	%théo	<b>117</b> [103 ; 144]	<b>113</b> [100 ; 134]	<b>156</b> [132 ; 175]
CI	%théo	<b>60</b> [48 ; 72]	<b>61</b> [51 ; 73]	<b>47</b> [36 ; 50]
CRF/CPT	%	<b>58,1</b> [52,3 ; 67,9]	<b>57</b> [51,6 ; 64,2]	<b>72</b> [69 ; 76,2]
CI/CPT	%	<b>41,9</b> [32,1 ; 47,7]	<b>43</b> [35,8 ; 48,4]	<b>28</b> [23,8 ; 31]
VR	%théo	<b>143</b> [108 ; 165]	<b>134</b> [103 ; 178]	<b>241</b> [223 ; 258]
VR/CPT	%	<b>40,3</b> [27,6 ; 53,3]	<b>36</b> [27 ; 46]	<b>59</b> [54 ; 65,2]
DLCO	%théo	<b>75</b> [63 ; 89,4]	<b>77</b> [66 ; 90]	<b>54</b> [50,5 ; 65]

**Tableau 2 : Caractéristiques fonctionnelles de repos à l'inclusion.** Le groupe survivant correspond aux patients encore en vie à la fin de la période de suivi (5 ans) ou aux perdus de vue qui étaient encore en vie à la dernière date de revue. Le groupe non survivant correspond aux patients décédés ou transplantés pulmonaires pendant la période de suivi. VEMS = volume maximal expiré en une seconde, CVF = capacité vitale forcée, CPT = capacité pulmonaire totale, CRF = capacité résiduelle fonctionnelle, CI = capacité inspiratoire, VR = volume résiduel, DLCO = diffusion libre du monoxyde de carbone. Résultats exprimés en médiane [Q1 ; Q3], %théo : Résultats exprimés en pourcentage de la valeur théorique.

#### **D. Caractéristiques fonctionnelles d'exercice**

L'ensemble des EFX réalisées au sein de notre population ont été jugées interprétables et maximales par les investigateurs selon les critères définis précédemment. Concernant les critères d'arrêts cliniques, on retrouvait la dyspnée chez 39 patients (28%), et l'épuisement musculaire chez 62 patients (44%). Pour 38 patients, il n'était pas fait mention de critères d'arrêts cliniques. Les principales caractéristiques fonctionnelles d'exercices sont reprises dans le Tableau 3.

		<b>Total n = 139</b>	<b>Groupe survivant n = 121</b>	<b>Groupe non survivant n = 18</b>
<b>TM6</b>				
Distance parcourue	M	<b>500</b> [445 ; 550]	<b>507,5</b> [450 ; 552,3]	<b>447,5</b> [386,3 ; 492,5]
$\Delta$ SpO <sub>2</sub>	%théo	<b>2</b> [0 ; 4]	<b>2</b> [0 ; 3]	<b>5</b> [3 ; 9]
Nadir SpO <sub>2</sub>	%théo	<b>96</b> [92 ; 97]	<b>96</b> [93 ; 97]	<b>88</b> [85 ; 94]
<b>EFX</b>				
VO <sub>2</sub> pic	ml/min/kg	<b>25,9</b> [20,3 ; 31,8]	<b>26,9</b> [21,6 ; 32,1]	<b>20,3</b> [14,9 ; 23,6]
VO <sub>2</sub> pic	%théo	<b>72,4</b> [60,8 ; 82,9]	<b>74</b> [62,7 ; 84,2]	<b>53</b> [50 ; 67]
QR pic		<b>1,1</b> [1,1 ; 1,2]	<b>1,14</b> [1,11 ; 1,21]	<b>1,1</b> [1,06 ; 1,2]
Charge pic	Watt	<b>110</b> [82,5 ; 145]	<b>115</b> [87,8 ; 147,3]	<b>77</b> [70 ; 90]
Charge pic	%théo	<b>69,4</b> [58,8 ; 81,6]	<b>73</b> [60,7 ; 82]	<b>60</b> [54,2 ; 72,8]
V <sub>E</sub> pic	L	<b>59</b> [43,7 ; 72,8]	<b>61</b> [48 ; 75]	<b>38,5</b> [28,1 ; 49,8]
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> pic		<b>37,5</b> [34,3 ; 44,3]	<b>37</b> [34,2 ; 43,2]	<b>40,5</b> [35,1 ; 47,8]
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> pic		<b>31,9</b> [27,6 ; 36,4]	<b>32,9</b> [29,5 ; 36,9]	<b>38</b> [32,9 ; 41,1]
V <sub>t</sub> /CVF pic	%théo	<b>50</b> [39 ; 52]	<b>50</b> [39 ; 54]	<b>40</b> [38 ; 49]
RV pic	%théo	<b>32,8</b> [10,1 ; 48,3]	<b>36,9</b> [17,1 ; 49,3]	<b>11,4</b> [6,3 ; 29,3]
FR pic	cycles/min	<b>37</b> [31,8 ; 44,4]	<b>36,7</b> [31,3 ; 44,2]	<b>42,7</b> [36,2 ; 53]
PaO <sub>2</sub> pic	mmHg	<b>87,4</b> [73,7 ; 98,3]	<b>89,7</b> [76,6 ; 99,4]	<b>62,3</b> [54,6 ; 72,1]
PaCO <sub>2</sub> pic	mmHg	<b>40,1</b> [36 ; 45,6]	<b>39,3</b> [35,6 ; 43,8]	<b>46,7</b> [44,8 – 50]
PAaO <sub>2</sub> pic	mmHg	<b>29</b> [19,5 ; 36,1]	<b>26,6</b> [19 ; 35,1]	<b>41</b> [33,7 ; 49,7]
Lactates pic	mmol/L	<b>7,6</b> [5,9 ; 9,2]	<b>7,8</b> [6,3 ; 9,2]	<b>6,1</b> [4,9 ; 7,3]
V <sub>d</sub> /V <sub>t</sub> pic		<b>0,3</b> [0,2 ; 0,4]	<b>0,28</b> [0,19 ; 0,35]	<b>0,4</b> [0,34 ; 0,45]
$\Delta$ V <sub>d</sub> /V <sub>t</sub>		<b>-0,03</b> [-0,09 ; 0,04]	<b>-0,02</b> [-0,09 ; 0,04]	<b>-0,09</b> [-0,13 ; -0,07]
VO <sub>2</sub> /FC	%théo	<b>110</b> [88 ; 128]	<b>112</b> [98 ; 130]	<b>77</b> [64 ; 88]

**Tableau 3 : Caractéristiques fonctionnelles d'exercices.** Le groupe survivant correspond aux patients encore en vie à la fin de la période de suivi (5 ans) ou aux perdus de vue qui étaient encore en vie à la dernière date de revue. Le groupe non survivant correspond aux patients décédés ou transplantés pulmonaires pendant la période de suivi. VO<sub>2</sub> = quantité maximale d'oxygène consommée en une minute, VCO<sub>2</sub> = nombre de litre de ventilation nécessaire à l'élimination d'un litre de CO<sub>2</sub>, QR = quotient respiratoire, V<sub>E</sub> = ventilation minute, V<sub>t</sub> = volume courant, CVF = capacité vitale forcée, RV = réserve ventilatoire, PaO<sub>2</sub> = pression artérielle en oxygène, PaCO<sub>2</sub> = pression artérielle en dioxyde de carbone, V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub> = espace mort, FC = fréquence cardiaque. Résultats exprimés en médiane [Q1 ; Q3]. %théo : résultats exprimés en pourcentage de la valeur théorique.

### 1. Capacité aérobie

Notre population était caractérisée par une diminution de la capacité maximale aérobie avec une VO<sub>2</sub> médiane au pic de l'effort de 25,9 ml/kg/min soit 72,4% de la valeur théorique associée à une diminution de la charge avec une puissance médiane développée au pic de l'effort de 110 watts soit 69,4% de la valeur attendue.

La  $VO_2$  et la charge médiane au pic de l'effort étaient diminuée de façon plus importante dans le groupe non survivant.

## 2. Réponse ventilatoire

Concernant la réponse ventilatoire au cours de l'effort, nous avons observé dans la population totale une diminution de la ventilation minute avec un  $V_E$  médian au pic de l'effort de 59L associée à une légère hyperventilation au pic de l'effort au sein de notre population avec un  $V_E/VO_2$  médian au pic de l'effort de 37,5. Il n'était pas associé de polypnée au pic de l'effort, avec une FR médiane au pic de 37 cycles/min. La limitation ventilatoire constituait la principale limitation à l'effort dans le groupe non survivant, avec une réserve ventilatoire médiane au pic de l'effort effondrée à 11,4% contre 36,9% pour les patients du groupe survivant.

## 3. Mesure des échanges gazeux

L'analyse des gaz du sang au pic de l'effort objectivait une hypoxémie à 62,3 mmHg ainsi qu'une hypercapnie à 46,7 mmHg dans le groupe non survivant. L'estimation du gradient alvéolo-artériel en oxygène ( $PAaO_2$ ) au pic de l'effort restait inférieur à la valeur seuil de 30 mmHg au sein de notre population générale. Ce  $PAaO_2$  pic était élevé au sein du groupe non survivant à 41 mmHg. La lactatémie médiane n'était pas plus élevée dans le groupe non survivant.

La mesure de l'espace mort  $V_D/V_T$  au pic de l'effort était légèrement augmentée dans le groupe non survivant à 0,4 contre 0,28 dans le groupe non survivant.

#### 4. Réponse cardiovasculaire

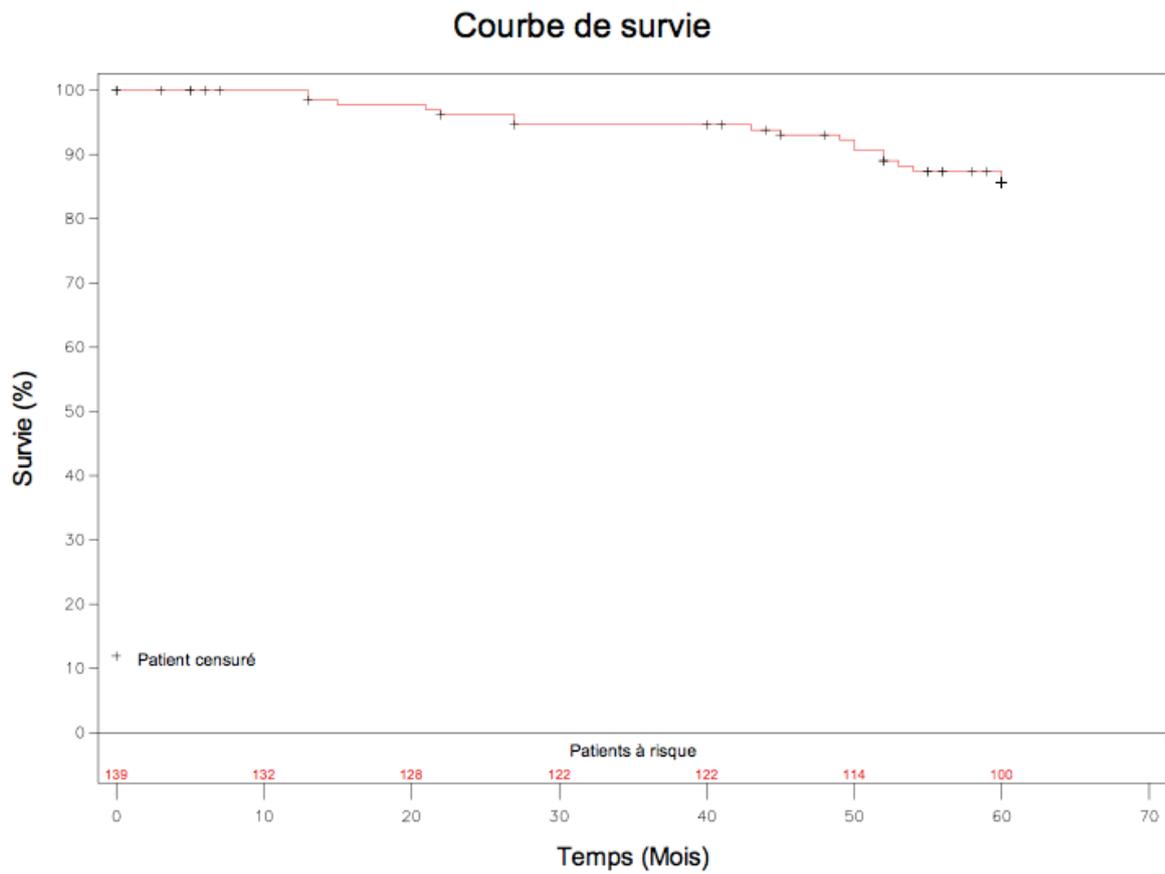
Il n'était pas observé d'anomalie de la réponse cardiovasculaire au cours de l'effort dans notre population, avec une FC médiane au pic, médiane de 84,7% de la FMT. De même, il n'était pas observé d'altération du pouls d'oxygène au pic de l'effort, avec un VO<sub>2</sub>/FC médian de 110% de la valeur théorique attendue.

#### 5. Test de marche de 6 minutes

Il n'était pas noté d'altération de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes dans l'ensemble de notre population. Il était néanmoins observé une désaturation à l'effort au sein du groupe non survivant avec un nadir de SpO<sub>2</sub> médian à 88% soit un  $\Delta$ SpO<sub>2</sub> de 5.

### **E. Survie des patients**

Au cours des cinq années de suivi, 3 patients sont décédés et 15 patients ont pu bénéficier d'une transplantation pulmonaire, soit une survie globale estimée à cinq ans de 85% (**Figure 3**). Ces 18 patients constituent dans notre étude le groupe « non survivant ». Les 121 patients vivants après cinq ans de suivi constituent le groupe « survivant »



**Figure 3 : Courbe de survie**

## F. Variables fonctionnelles d'exercices associées à la survie

Les principaux résultats sont repris dans le Tableau 4.

		<b>Hazard Ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>Pour une variation de</b>
VO <sub>2</sub> pic	ml/min/kg	0,45	0,3 – 0,69	<b>&lt; 0,001</b>	5 unités
Charge pic	%théo	0,79	0,68 – 0,91	<b>0,002</b>	5 unités
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> pic		1,02	0,97 – 1,07	0,44	5 unités
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> pic		1,06	0,99 – 1,13	0,092	5 unités
VO <sub>2</sub> /FC pic	%théo	0,62	0,52 – 0,76	<b>&lt; 0,001</b>	5 unités
V <sub>d</sub> /V <sub>t</sub> pic		3,32	1,63 – 6,76	<b>0,001</b>	0,1 unité
ΔV <sub>d</sub> /V <sub>t</sub>		1,6	1,03 – 2,47	<b>0,034</b>	0,1 unité
Lactates pic	mmol/L	0,75	0,58 – 0,98	<b>&lt; 0,001</b>	5 unités
PAaO <sub>2</sub> pic	mmHg	1,68	1,32 – 2,12	<b>&lt; 0,001</b>	5 unités

**Tableau 4 : Analyse uni variée des paramètres fonctionnels d'exercices associés à la survie.**  
VO<sub>2</sub> = quantité maximale d'oxygène consommée en une minute, VCO<sub>2</sub> = nombre de litre de ventilation nécessaire à l'élimination d'un litre de CO<sub>2</sub>, V<sub>E</sub> = ventilation minute, FC = fréquence cardiaque, V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub> = espace mort, PAaO<sub>2</sub> = gradient alvéolo-artériel en oxygène.

### 1. Capacité aérobie

En analyse uni variée, la VO<sub>2</sub> (ml/min/kg) au pic de l'effort était associée de manière statistiquement significative à une meilleure survie avec un HR = 0,45 (IC95% : 0,3 ; 0,68) (p < 0,001) pour une variation de 5 ml/min/kg.

La charge maximale développée au pic de l'effort était également associée de manière significative à un gain de survie avec un HR à 0,79 (0,68 ; 0,91) (p = 0,002) pour une variation de 5%.

### 2. Réponse ventilatoire

Les rapports V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> et V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> au pic de l'effort n'étaient pas associés de manière significative à la survie, avec respectivement un HR à 1,02 (IC95% : 0,97 ; 1,07) (p = 0,44) et un HR à 1,06 (IC95% : 0,99 ; 1,13) (p = 0,092).

### 3. Échanges gazeux

Concernant les valeurs analysées à partir des gaz du sang artériels, la lactatémie au pic de l'effort était associée à une meilleure survie avec un HR à 0,75 (IC95% : 0,68 ; 0,98) ( $p = 0,036$ ) pour une augmentation de 1 mmol/L.

L'augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène était associé à un sur-risque de décès ou de transplantation avec un HR à 1,68 (IC95% : 1,32 ; 2,12) ( $p < 0,01$ ), pour une augmentation de 5 mmHg. L'espace mort au pic de l'effort était également associé à une augmentation du risque de décès ou de transplantation avec un HR à 3,32 (IC95% : 1,63 ; 6,16) ( $p < 0,001$ ) pour une augmentation de 0,1.

### 4. Réponse cardiovasculaire

Concernant le pouls d'oxygène, celui-ci était associé, dans notre étude, à un gain de survie avec un HR à 0,62 (IC95% : 0,52 ; 0,76) ( $p < 0,001$ ), pour une augmentation de 1%

## G. Variables fonctionnelles de repos associées à la survie

Les principaux résultats sont repris dans le Tableau 5.

		Hazard Ratio	IC 95%	<i>p</i>	Pour une variation de
VEMS	%théo	0,6	0,47 – 0,75	< 0,001	5 unités
CVF	%théo	0,69	0,6 – 0,79	< 0,001	5 unités
VEMS/CV	%	0,62	0,5 – 0,77	< 0,001	5 unités
CI	%théo	0,81	0,72 – 0,92	0,001	5 unités
CPT	%théo	1,04	0,94 – 1,15	0,45	5 unités
CI/CPT	%	0,67	0,56 – 0,8	< 0,001	5 unités
VR	%théo	1,1	1,06 – 1,15	< 0,001	5 unités
VR/CPT	%	2,05	1,54 – 2,73	< 0,001	5 unités
CRF/CPT	%	1,5	1,25 – 1,79	< 0,001	5 unités
DLCO	%théo	0,55	0,39 – 0,77	0,001	10 unités

**Tableau 5: Analyse uni variée des paramètres fonctionnels de repos associés à la survie.** VEMS = volume maximal expiré en une seconde, CVF = capacité vitale forcée, CI = capacité inspiratoire, CPT = capacité pulmonaire totale, VR = volume résiduel, DLCO = diffusion libre du monoxyde de carbone.

### 1. Paramètres associés à la survie

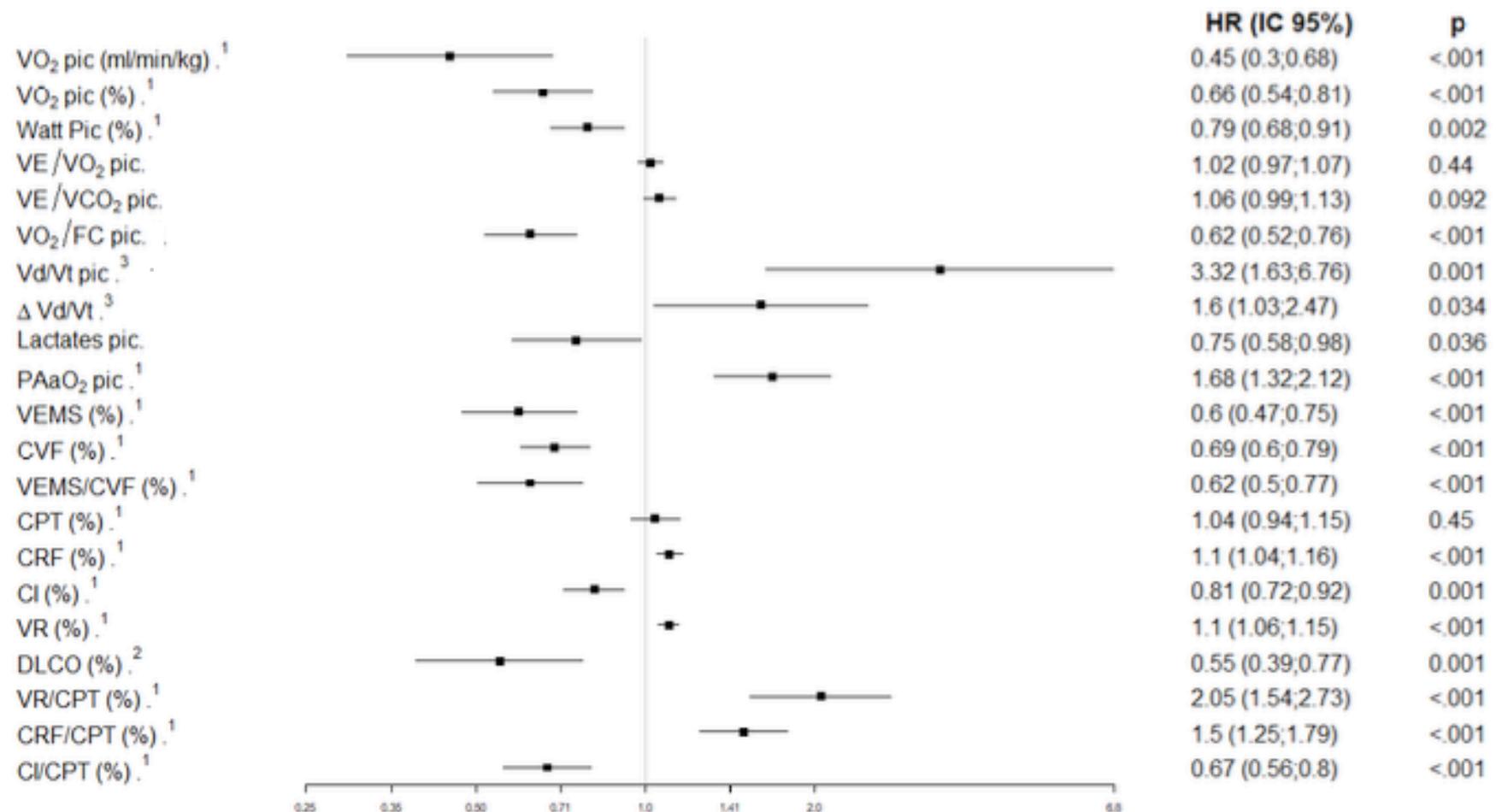
Les paramètres fonctionnels de repos associés à la survie étaient une meilleure fonction respiratoire représentée par le VEMS avec un HR = 0,6 (IC95% : 0,47 - 0,75 ;  $p < 0,001$ ), pour une augmentation de 5%, une obstruction bronchique moindre représentée par le rapport VEMS/CVF avec un HR = 0,62 (IC95% : 0,5 - 0,77 ;  $p < 0,001$ ) pour une augmentation de 5%. Les volumes pulmonaires représentés par la CVF, étaient également associés à un gain de survie avec un HR = 0,69 (IC95% : 0,6 - 0,79 ;  $p < 0,001$ ) pour une augmentation de 5%. La capacité inspiratoire ainsi qu'un rapport CI/CPT plus élevés représentaient également un gain

de survie dans notre étude. Néanmoins, la CPT ne ressortait pas comme facteur pronostique de survie dans notre étude. Enfin, une moindre altération de la diffusion des gaz alvéolaires représentée par la DLCO constituait également un facteur pronostique avec un HR = 0,55 (C95% : 0,39 - 0,77 ; p = 0,001), pour une augmentation de 10%.

## 2. Paramètres associés au décès ou à la transplantation pulmonaire

En analyse uni variée, les variables fonctionnelles de repos associées à un sur-risque de décès ou de transplantation, témoignaient toutes d'une distension thoracique. Ces paramètres représentant la distension thoracique étaient le VR avec un HR = 1,11 (IC95% : 1,06 - 1,15 ; p < 0,001) pour une augmentation de 5% ; la CRF avec un HR = 1,1 (IC95% : 1,04 - 1,16 ; p < 0,001), pour une augmentation de 5% ; le rapport VR/CPT avec un HR = 2,05 (IC95% : 1,54 - 2,73 ; p < 0,01), pour une augmentation de 5% et le rapport CRF/CPT avec un HR = 1,5 (IC95% : 0,56 - 0,8 ; p < 0,01), pour une augmentation de 5%.

Le récapitulatif de l'ensemble de ces résultats est repris dans la Figure 3.



**Figure 3 : Forest Plot.** VEMS = volume maximal expiré en une seconde, CVF = capacité vitale forcée, CI = capacité inspiratoire, CPT = capacité pulmonaire totale, CRF = capacité résiduelle fonctionnelle, VR = volume résiduel, DLCO = diffusion libre du monoxyde de carbone, VO<sub>2</sub> = quantité maximale d'oxygène consommée en une minute, VCO<sub>2</sub> = nombre de litre de ventilation nécessaire à l'élimination d'un litre de CO<sub>2</sub>, V<sub>E</sub> = ventilation minute, FC = fréquence cardiaque, V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub> = espace mort, PAaO<sub>2</sub> = gradient alvéolo-artériel en oxygène Par défaut, variation du HR pour 1 unité. <sup>1</sup>Variation du HR pour 5 unités. <sup>2</sup>Variation du HR pour 10 unités. <sup>3</sup>Variation du HR pour 0,1 unité

## **IV. Discussion**

Notre étude prospective de cohorte menée chez 139 patients lillois atteints de mucoviscidose et ayant réalisé une EFX retrouve comme facteurs pronostiques associés à une survie moindre à 5 ans au pic de l'effort : des valeurs plus basses de  $VO_2$ , de puissance développée, de pouls en oxygène, de gradient alvéolo-artériel en oxygène et des valeurs élevées de l'espace mort. Elle confirme également l'association entre la sévérité de l'obstruction bronchique et une survie altérée. Notre étude met aussi en évidence une relation inverse entre la survie d'une part, et d'autre part, la présence d'une distension thoracique et une altération de la mesure de la DLCO.

### **A. Points forts et limites de l'étude**

A notre connaissance, notre étude est seulement la seconde évaluant l'impact pronostique de l'EFX, avec réalisation de gaz du sang artériel. Cet examen permet une analyse complète des paramètres ventilatoires et métaboliques au cours de l'effort. Le caractère monocentrique de ce travail avec réalisation de l'ensemble des EFX dans le même service a permis d'obtenir des données homogènes. De plus, notre étude présente un nombre de sujets plus important que l'étude menée par Nguyen et coll. avec un suivi également plus long permettant de renforcer le niveau de preuve. (45) Elle comporte cependant plusieurs limites.

La première limite de notre étude est la survenue d'un faible nombre d'évènements, à savoir un décès ou une transplantation pulmonaire.

En effet, au cours des 5 années de suivi, seuls 15 patients ont été transplantés et 3 patients sont décédés, soit environ 13% d'évènements sur la période de suivi. Ce faible nombre d'évènements a eu un impact sur les analyses statistiques, les limitant à des analyses uni variées, ne prenant pas en compte de potentiels facteurs de confusion. De plus, cela ne nous a pas permis d'estimer des seuils pour les variables ayant un impact sur la survie ou le risque de décès. Le protocole initial prévoyait un nombre de sujets nécessaires à inclure estimé à 300 patients pour obtenir un taux d'évènement d'environ 25% à 3 ans. Ce taux de 25% était probablement surestimé car basé sur les données de 2 études, l'une comprenant peu de patients et la seconde réalisée au début des années 1970. (45,47) De fait, le registre national de la mucoviscidose rapporte un taux de mortalité après 26 ans de suivi d'environ 10% dans une population de jeunes adultes suivi pour une mucoviscidose. (2) Par conséquent, même après inclusion des données des autres centres, il est probable que le nombre d'évènement reste insuffisant pour réaliser des analyses statistiques fiables intégrant des analyses pondérées sur plusieurs facteurs de confusion et des analyses multivariées.

Une seconde limite à notre étude est le manque de données anamnestiques concernant l'intégralité des comorbidités des patients, le nombre d'exacerbations infectieuses annuelles ainsi que le nombre de cure d'antibiothérapie réalisée au cours du suivi. Pour des raisons administratives, la société qui devait enregistrer toutes ces données dans l'eCRF n'a pas pu le faire dans un délai permettant leur intégration dans ce travail.

Une autre limite de notre étude est le nombre de patients perdus de vue. En effet, 13 patients n'ont pas complété les 5 années de suivi. La grande majorité des perdus de vue est en lien avec un déménagement et donc un suivi dans un autre centre. Nous avons pu prendre contact avec les CRCM ayant accueillis ces patients. A notre connaissance, sur les 8 patients perdu de vue pour déménagement, 6 sont encore vivants lors de la réalisation de ce travail. Concernant les 2 patients restant, nous n'avons pas pu obtenir d'information récente sur leur statut vivant, décédé ou transplanté. Nous avons inclus ces patients dans le groupe survivant, tout en sachant que le délai de survie pour ces patients tient compte de la date des dernières nouvelles connues au sein de notre centre. Ces patients ne semblent pas plus sévères que notre population générale et nous pouvons supposer qu'ils n'ont pas contribué à minorer le nombre de décès ou de transplantation.

## **B. Survie**

Notre étude est caractérisée par un taux élevé de survie à 5 ans alors que taux initial de survie estimé à 3 ans dans le protocole de l'étude était de 75%, et se référait aux études de Nguyen et coll. (45) et Nixon et coll. (47) L'étude de Nguyen et coll. réalisée dans notre centre rapportait un taux de survie de 72,5%, soit un taux plus faible que dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que ce nouveau travail a inclus des patients présentant une altération moins sévère de la fonction respiratoire. En effet, nous rapportons un VEMS médian à l'inclusion de 65% contre 52,6% dans l'étude de Nguyen et coll. En comparaison à l'étude de Nixon et coll, nous observons une différence moins importante en termes de sévérité de la fonction respiratoire entre nos 2 populations. En effet, les auteurs rapportent un VEMS moyen à l'inclusion de 59%. Cependant, Nixon et coll. rapportent un taux de survie bien plus

faible que dans notre étude, d'environ 56% à 8 ans. Ceci s'explique vraisemblablement par l'ancienneté de cette étude menée dans les années 1970, bien avant l'avènement des traitements inhalés et une meilleure gestion des complications infectieuses, qui ont contribué à augmenter l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. De fait, Hebestreit et coll. ont rapporté dans leur étude publiée en 2019 un taux de survie de 93% à 5 ans puis de 69,3% à 10 ans. Leur population à l'inclusion est moins sévère sur le plan fonctionnel que dans notre étude, avec un VEMS moyen mesuré à 73,4%.<sup>(46)</sup>

La survie de notre population meilleure qu'estimée initialement s'explique donc très certainement par une population moins sévère à l'inclusion et par l'amélioration des prises en charges de ces patients.

### **C. Valeur pronostique de l'EFX**

Les paramètres semblant avoir le plus d'impact pronostique sont d'ordre ventilatoire et en lien avec les échanges gazeux.

#### **1. Capacité aérobie et charge développée au pic de l'effort**

En analyse uni variée, nous avons conforté le caractère pronostique de la  $VO_2$  au pic de l'effort dans notre population de patients atteints de mucoviscidose, avec un HR à 0,45 pour une augmentation de 5 ml/min/kg. Ceci est cohérent avec les données des études menées par Moorcroft et coll. et Nguyen et coll., où la  $VO_2$  au pic de l'effort et la charge développée au pic de l'effort étaient également associée à la survie en

analyse univariée. (45,57) Cependant ces résultats n'étaient pas confirmés lors de l'analyse multivariée probablement en raison de leur faible effectif, respectivement 92 et 51 patients. La sévérité plus importante des patients formant le groupe survivant, comparativement à notre étude, pourrait avoir minimisé également les différences dans ces deux études avec une  $VO_2$  moyenne au pic de l'effort respectivement de 66,6% pour Moorcroft et coll. et de 66,1% pour Nguyen et coll. dans le groupe survivant versus 74% dans notre étude. La sévérité plus importante de la fonction respiratoire dans ces 2 études pourrait également expliquer l'absence de valeur pronostique retrouvée dans ces travaux entre la diminution de la charge développée au pic de l'effort et la mortalité alors que cette association est significative dans notre étude en analyse univariée. Ainsi, dans le groupe survivant de l'étude de Nguyen et coll., la lactatémie moyenne au pic de l'effort est dosée à 5,9 mmol/L, contre 7,8 mmol/L dans notre groupe survivant. Finalement, l'étude récente d'Hebestreit et coll. incluant 433 patients adultes atteints de mucoviscidose dont les caractéristiques sont proches de notre population conforte nos résultats avec en analyse multivariée une valeur pronostique de la  $VO_2$  et de la charge développée au pic de l'effort. (46) Ainsi, malgré l'absence de prise en compte des facteurs de confusion dans notre travail, la valeur pronostique de la  $VO_2$  au pic de l'effort paraît fiable et cohérente avec les données de la littérature.

## 2. Réponse ventilatoire et échanges gazeux

Contrairement à Moorcroft et coll. et Hebestreit et coll. nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survie et les équivalents respiratoires en oxygène et dioxyde de carbone malgré une tendance à l'augmentation de la mortalité lorsque ces rapports augmentent. (46,57) Hebestreit et coll. ont ainsi rapporté que l'augmentation du

rapport  $V_E/VO_2$  est plus importante dans les groupes de patients présentant une fonction respiratoire plus altérée, et donc probablement une altération plus importante des rapports ventilation/perfusion. Néanmoins, l'absence de réalisation de gaz du sang dans leur étude ne permet pas d'évaluer la sévérité de l'altération des rapports ventilation/perfusion dans leur population. L'augmentation des rapports  $V_E/VO_2$  et  $V_E/VCO_2$  au pic de l'effort, traduit le plus souvent : soit une anomalie des rapports ventilation/perfusion par une augmentation pathologique de la ventilation de l'espace mort au cours de l'effort, soit une anomalie de diffusion des gaz alvéolaires, soit une pathologie vasculaire. De fait, nous observons dans notre travail des anomalies des rapports ventilation/perfusion dans le groupe non survivant de notre étude, avec un  $V_d/V_t$  médian au pic de l'effort de 0,4 versus 0,28 dans le groupe survivant. Cette augmentation de la ventilation de l'espace mort dans notre étude est associée à la survie, association qui n'a pas été rapportée dans d'autres travaux à notre connaissance, ceci n'ayant pas été observé dans l'étude de Nguyen et coll. (45) En l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, cette association sera à confirmer par une autre étude sur une population plus large.

Nous observons également dans notre étude un potentiel impact pronostique du gradient alvéolo-artériel en oxygène. Ces résultats traduisent l'altération des échanges gazeux survenant au pic de l'effort, chez les patients atteints de mucoviscidose et peuvent expliquer l'absence de diminution de la capnie observée au pic de l'effort, ainsi que l'hypoxémie d'effort retrouvée dans le groupe non survivant. Ce résultat vient conforter ceux rapportés par Nguyen et coll. En effet, dans leur étude l'élévation du gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort, était associé à un sur-risque de mortalité de manière indépendante. (45) L'altération des échanges gazeux au repos était déjà reconnue comme facteur pronostique au

cours de la mucoviscidose ; cependant nos résultats supposent que l'altération des échanges gazeux, démasquée lors d'une épreuve d'effort, présente également une valeur pronostique plus précoce chez ces patients.

Enfin, contrairement à Nguyen et coll. nous retrouvons une association statistique entre la lactatémie dosée au pic de l'effort et la survie. La réalité de cette association, qui est tout juste significative, avec un groupe non survivant ayant développé une charge moins importante et donc présentant une lactatémie au pic moins élevée, demande à être évaluée dans une population plus large avant d'en tirer des conclusions définitives.

#### **D. Valeur pronostique des EFR**

Notre étude tend à confirmer l'association déjà bien documentée dans la littérature entre la sévérité de l'obstruction bronchique et une survie moindre dans la mucoviscidose. (59–61) L'originalité de nos résultats repose sur la mise en évidence de valeur pronostique de la diffusion alvéolo-capillaire et de la distension thoracique dans la mucoviscidose. Ces deux résultats sont encore peu rapportés dans la littérature.

Nos résultats ont mis en évidence en analyse uni variée, une possible valeur pronostique de l'altération de la DLCO et la mortalité. Dans l'étude menée par Nguyen et coll., la DLCO n'était pas associée au pronostic des patients atteints de mucoviscidose. (45) A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué l'impact pronostique de la DLCO au cours de la mucoviscidose alors que cela est déjà

démontré dans la BPCO. Ainsi, Behnia et coll. ont montré chez des patients atteints de BPCO légères à modérées, qu'une altération des échanges gazeux, objectivée sur la DLCO, est associée à une moins bonne tolérance à l'exercice. (62,63) Or, la tolérance à l'exercice dans la mucoviscidose semble avoir un impact pronostique. L'altération de la DLCO est également associée à un sur-risque de décès chez les patients atteints de BPCO. (64) Ainsi, il pourrait être intéressant d'étudier si la sévérité de l'atteinte de la DLCO est associée à une moins bonne tolérance à l'exercice au cours de la mucoviscidose.

Dans notre étude, hormis la CPT, l'ensemble des paramètres évaluant la distension thoracique au repos sont associés à la survie. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée évaluant l'impact pronostique de la distension thoracique de repos dans la mucoviscidose. Récemment, Stevens et coll. ont observé un impact de la distension thoracique de repos sur les performances à l'exercice, dans une population adulte atteint de mucoviscidose. En effet, ils observent une corrélation entre le rapport VR/CPT, la CI mesurée au repos et la  $VO_2$  mesurée au pic de l'effort. (65) Dans cette même étude, ils observent à l'effort une corrélation entre la diminution de la capacité inspiratoire et la  $VO_2$  mesurée au pic de l'effort. L'ensemble de ces données laisse supposer que la distension thoracique de repos pourrait avoir un impact pronostique dans la mucoviscidose comme montré dans la BPCO. (66)

## **E. Place de l'EFX comme examen d'évaluation pronostique**

Nos résultats confortent la place de l'EFX avec réalisation des gaz du sang comme examen permettant d'évaluer non seulement les déterminants physiologiques impliqués dans les limitations à l'effort mais également comme examen pronostique permettant d'identifier plus rapidement les patients à risque d'évolution défavorable. Notre population présentant les caractéristiques des patients pris en charge en CRCM adulte en France, l'extrapolation de nos résultats en vie réelle paraît pertinente. Toutefois, la population concernée pourra se réduire. Récemment de nouvelles thérapeutiques associant des traitements potentialisateurs et correcteurs de la protéine CFTR sont arrivés sur le marché avec un impact significatif chez les patients. Ainsi, l'association Ivacaftor – Tezacaftor – Elexacaftor (TRIKAFTA®), actuellement disponible en autorisation temporaire d'utilisation en attente d'une autorisation de mise sur le marché a démontré une nette amélioration de la fonction respiratoire, une réduction de plus de 60% du nombre d'exacerbation à 6 mois ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. (67) Ces résultats prometteurs et le mécanisme d'action suggèrent un impact probablement important sur le pronostic de la maladie. Par conséquent, il sera nécessaire de confirmer la valeur pronostique des marqueurs fonctionnels au repos et à l'effort dans la population bénéficiant de ces traitements. Néanmoins, tous les patients ne présentent pas les mutations permettant de bénéficier de ces traitements, et certains patients doivent les arrêter pour des problèmes de tolérance. Ainsi, dans la population de notre étude, seuls 74 patients (53%) présentent un profil mutationnel les rendant éligible à une trithérapie. Nos résultats restent donc applicables pour 47% de notre population.

## V. Conclusion

Nous avons mené une étude pronostique exploratoire des facteurs fonctionnels d'efforts et de repos dans une population de patients atteints de mucoviscidose permettant d'associer plusieurs déterminants fonctionnels à la mortalité à 5 ans. Ainsi, au repos, la mortalité est associée à la sévérité de l'obstruction bronchique, de la distension thoracique et de l'altération de la DLCO. A l'effort, elle est associée au pic de l'effort à une altération de l'aptitude aérobie, de la puissance développée, du pouls d'oxygène, du gradient alvéolo-artériel en oxygène et de l'espace mort. Ces résultats doivent être confirmées par l'intégration des données des patients inclus dans les autres centres mais elles confortent la place de l'EFX dans l'évaluation des patients atteints de mucoviscidose.

## VI. Bibliographie

1. Mucoviscidose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 31 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
2. Registre français de la mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 31 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
3. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):93-115.
4. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* janv 2007;119(1):19-28.
5. pnds\_2017\_vf1.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
6. Johansen HK, Nir M, Høiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet Lond Engl.* 16 mars 1991;337(8742):631-4.
7. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* nov 2006;130(5):1441-7.
8. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 3 sept 2019;
9. Gold LS, Patrick DL, Hansen RN, Goss CH, Kessler L. Correspondence between lung function and symptom measures from the Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary-Chronic Respiratory Infection Symptom Score (CFRSD-CRISS). *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* nov 2019;18(6):886-93.
10. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(12):1765-78.
11. Fillaux J, Brémont F, Murriss M, Cassaing S, Rittié J-L, Tétu L, et al. Assessment of Aspergillus sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis.* nov 2012;44(11):842-7.
12. Horck M van, Kant K van de, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, et al. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 1 juin 2018 [cité 17 déc 2019];51(6). Disponible sur: <http://erj.ersjournals.com/content/51/6/1702509>
13. Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis on Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 2006;174(11):1211-20.
14. Hong G, Alby K, Ng SCW, Fleck V, Kubrak C, Rubenstein RC, et al. The presence of Aspergillus fumigatus is associated with worse respiratory quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 21 août 2019;
15. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* sept 2000;16(3):464-71.
16. Thompson V, Mayer-Hamblett N, Kloster M, Bilton D, Flume PA. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: A retrospective cohort study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* sept 2015;14(5):632-8.
17. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al.

- Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2010;182(3):298-306.
18. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest.* août 2005;128(2):720-8.
  19. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 déc 2012;12:CD007481.
  20. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abely M, et al. Étude des causes de décès des patients mucoviscidosiques en France : 2007–2010. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2015;32:A8-9.
  21. Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989;82 Suppl 16:2-10.
  22. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1 mai 1991;66(5):617-22.
  23. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and Mechanisms of Gastro-Oesophageal Reflux in Adult Cystic Fibrosis Patients: *J R Soc Med* [Internet]. 30 mai 2017 [cité 2 janv 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014107689809100103>
  24. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol.* sept 2012;107(9):1346-53.
  25. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* nov 2017;16 Suppl 2:S79-86.
  26. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 31 oct 2019;
  27. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2015;191(2):194-200.
  28. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online.* janv 2005;10(1):14-41.
  29. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janv 2008;7 Suppl 1:S2-32.
  30. 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.* sept 2000;137(3):374-80.
  31. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 1 mars 2013;162(3):530-535.e1.
  32. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 1 janv 2010;86(1):1-7.
  33. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2000;162(3 Pt 1):789-94.
  34. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax.* sept 2000;55(9):798-804.

35. Robinson CA, Hofer M, Benden C, Schmid C. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 28 févr 2019;45(1):e20170280.
36. Muramatu LH, Stirbulov R, Forte WCN. Pulmonary function parameters and use of bronchodilators in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. févr 2013;39(1):48-55.
37. Pezoa A, Jorquera P, Madrid R, Maturana P, Viviani P, Caussade S. [Spirometric characterization of cystic fibrosis patients]. *Rev Chil Pediatr*. juin 2018;89(3):332-8.
38. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(11):905-17.
39. Espiritu JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med*. 1 juin 2003;97(6):606-11.
40. 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*. sept 1999;116(3):647-54.
41. Flores JS, Rovedder PME, Ziegler B, Pinotti AFF, Barreto SSM, Dalcin P de TR. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in a Cohort of Adults With Cystic Fibrosis: A 7-Year Follow-Up Study. *Respir Care*. févr 2016;61(2):192-9.
42. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. juill 2005;128(1):55-61.
43. Di Paolo M, Teopompi E, Savi D, Crisafulli E, Longo C, Tzani P, et al. Reduced exercise ventilatory efficiency in adults with cystic fibrosis and normal to moderately impaired lung function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1 août 2019;127(2):501-12.
44. Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulm Med*. 30 avr 2014;14:74.
45. Nguyen S, Leroy S, Cracowski C, Perez T, Valette M, Nevriere R, et al. [Prognostic value of clinical exercise testing in adult patients with cystic fibrosis]. *Rev Mal Respir*. mars 2010;27(3):219-25.
46. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2019;199(8):987-95.
47. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 17 déc 1992;327(25):1785-8.
48. Tucker MA, Lee N, Rodriguez-Miguel P, Looney J, Crandall RH, Forseen C, et al. Exercise testing in patients with cystic fibrosis—importance of ventilatory parameters. *Eur J Appl Physiol*. janv 2019;119(1):227-34.
49. Kampouras A, Hatziagorou E, Avramidou V, Georgopoulou V, Kirvassilis F, Hebestreit H, et al. Ventilation efficiency to exercise in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 5 juill 2019;ppul.24438.
50. Eising JB, van der Ent CK, Teske AJ, Vanderschuren MM, Uiterwaal CSPM, Meijboom FJ. Young patients with cystic fibrosis demonstrate subtle alterations of the cardiovascular system. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018;17(5):643-9.
51. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci Lond Engl* 1979. oct 1992;83(4):391-7.
52. Laveneziana P, Dubé BP, Garcia G. L'épreuve d'effort pour les pneumologues. *MISE AU POINT*. :11.
53. Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr Edinb Scotl*.

juin 2013;32(3):382-5.

54. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* juill 2009;8(4):229-37.
55. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 30 avr 1992;326(18):1187-91.
56. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
57. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax.* mars 1997;52(3):291-3.
58. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, 4th Edition. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2005;37(7):1249.
59. Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* nov 2017;16(6):702-8.
60. Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuzan C, Backenroth D, Zhang Y, et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2017;16(1):78-84.
61. Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, Cypel M, Stephenson AL, Solomon M, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 20 févr 2020;
62. Behnia M, Wheatley C, Avolio A, Johnson B. Influence of resting lung diffusion on exercise capacity in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 25 août 2017;17(1):117.
63. Behnia M, Wheatley CM, Avolio A, Johnson BD. Alveolar-capillary reserve during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3115-22.
64. Ak B, D S, Rj T, C S, JI K, Sp W, et al. Lung Function Indices for Predicting Mortality in COPD [Internet]. Vol. 42, The European respiratory journal. *Eur Respir J;* 2013 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349449/>
65. Stevens D. Static hyperinflation is associated with ventilatory limitation and exercise tolerance in adult cystic fibrosis. *Clin Respir J.* mai 2018;12(5):1949-57.
66. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2005;171(6):591-7.
67. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 07 2019;381(19):1809-19.

## VII. Annexe

		<b>Perdu de vue n = 12</b>
Age <sup>†</sup>	an	<b>23</b> [21 ; 29]
Sexe masculin	n(%)	<b>3</b> (25)
IMC <sup>†</sup>	kg/m <sup>2</sup>	<b>29,2</b> [18,8 ; 21,2]
Diabète	n(%)	<b>0</b> (0)
Colonisation à <i>Pseudomonas</i>	n(%)	<b>5</b> (41,6)
Colonisation à <i>SARM</i>	n(%)	<b>1</b> (8,3)
Colonisation à <i>SAMS</i>	n(%)	<b>5</b> (41,6)
ABPA	n(%)	<b>1</b> (8,3)
VEMS <sup>†</sup>	%	<b>74</b> [51 ; 91]
CVF <sup>†</sup>	%	<b>83</b> [73 ; 93]
VEMS/CVF <sup>†</sup>	%	<b>73</b> [66 ; 82]
CPT <sup>†</sup>	%	<b>104</b> [98 ; 105]
CRF <sup>†</sup>	%	<b>107</b> [87 ; 119]
CI <sup>†</sup>	%	<b>61</b> [58 ; 69]
VR <sup>†</sup>	%	<b>115</b> [76 ; 156]
DLCO <sup>†</sup>	%	<b>89</b> [74 ; 91]
VO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>	%	<b>73</b> [61 ; 83]
Watt pic <sup>†</sup>	%	<b>64</b> [60 ; 80]
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>		<b>38,5</b> [35,9 ; 40,5]
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>		<b>32,9</b> [30,7 ; 35,3]
RV pic <sup>†</sup>	%	<b>37</b> [28 ; 47]
PaO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>	mmHg	<b>88</b> [78 ; 104]
PaCO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>	mmHg	<b>39</b> [36 ; 41]
PAaO <sub>2</sub> pic <sup>†</sup>	mmHg	<b>31</b> [12 ; 35]
Lactates pic <sup>†</sup>	mmol/L	<b>8</b> [6 ; 11]
V <sub>d</sub> /V <sub>t</sub> pic <sup>†</sup>		<b>0,26</b> [0,21 ; 0,33]

**Annexe 1 : Caractéristiques des patients perdus de vue.** IMC = indice de masse corporelle, *SARM* = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *SAMS* = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, ABPA = aspergillose bronchopulmonaire allergique, VEMS = volume expiré maximal en une seconde, CVF = capacité vitale forcée, CPT = capacité pulmonaire totale, CRF = capacité résiduelle fonctionnelle, CI = capacité inspiratoire, VR = volume résiduel, DLCO = diffusion libre du monoxyde de carbone, VO<sub>2</sub> = quantité maximale d'oxygène consommée en une minute, VCO<sub>2</sub> = nombre de litre de ventilation nécessaire à l'élimination d'un litre de CO<sub>2</sub>, V<sub>E</sub> = volume minute, RV = réserve ventilatoire, PaO<sub>2</sub> = pression artérielle en oxygène, PaCO<sub>2</sub> = pression artérielle en dioxyde de carbone, PAaO<sub>2</sub> = gradient alvéolo-artériel en oxygène, V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub> = espace mort <sup>†</sup>Résultats exprimés en médiane (Q1 ; Q3)

<b>Mutation 1</b>	<b>Effectif</b>
ΔF508	107 (84,3)
TG11T5	3 (2,4)
27895GA	2 (1,6)
R117H	2 (1,6)
R553X	2 (1,6)
5T	1 (0,8)
A455E	1 (0,8)
G542X	1 (0,8)
G551D	1 (0,8)
G576A	1 (0,8)
G85E	1 (0,8)
N1303K	1 (0,8)
Q270X	1 (0,8)
8508	1 (0,8)
TG12T5	1 (0,8)
C17171g	1 (0,8)
Données manquantes	12

<b>Mutation 2</b>	<b>Effectif</b>
ΔF508	42 (36,5)
N1303K	6 (5,2)
27895GA	5 (4,3)
TG12T5	4 (3,5)
G542X	4 (3,5)
S1251N	3 (2,6)
17171GA	3 (2,6)
Autres mutations	48 (34,5)
Données manquantes	24

**Annexe 2 :** Principales mutations du gène CFTR. Résultats exprimés en nombre (%)

**AUTEUR : Nom : Cuvillon**

**Prénom : Edouard**

**Date de soutenance : 23 juin 2020**

**Titre de la thèse : Intérêt pronostique de l'épreuve fonctionnelle d'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose**

**Thèse - Médecine – Lille : Année 2020**

**Cadre de classement : Pneumologie**

**DES + spécialité : Pneumologie**

**Mots-clés : pronostique, mucoviscidose, EFX, survie**

**Résumé :**

**Introduction :** L'intérêt de l'épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) chez les patients atteints de mucoviscidose a été peu évaluée avec des résultats contradictoires et incomplets en l'absence de réalisation de gaz du sang artériel. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique de l'EFX dans une population de patients atteints de mucoviscidose.

**Méthode :** Nous rapportons les données de survie analysées au sein du CRCM du CHU de Lille entre 2012 et 2015 chez des patients adultes atteints de mucoviscidose ayant réalisés une EFX avec analyse des gaz du sang artériel complété d'une analyse EFR dans le cadre d'une étude multicentrique « Étude EFX » (NCT02994017)

**Résultats :** 139 patients ont réalisés une EFX complète. Après 5 années de suivi, 3 patients sont décédés et 15 patients ont bénéficiés d'une transplantation pulmonaire soit une survie globale de 85%. En analyse univariée les principaux facteurs associés à la survie au pic de l'effort étaient la  $VO_2$  (HR = 0,45 ; p < 0,001), la charge développée (HR = 0,79 ; p = 0,002), le pouls d'oxygène (HR = 0,62 ; p < 0,001), l'espace mort (HR = 3,32 ; p = 0,001), la lactatémie (HR = 0,75 ; p < 0,001) et le gradient alvéolo-artériel en oxygène (HR = 1,68 ; p < 0,001). En analyse univariée, les variables fonctionnelles de repos associées à la survie étaient l'obstruction bronchique (VEMS : HR = 0,6 ; p < 0,001), la distension thoracique (CI/CPT : HR = 0,67 ; p < 0,001) et les troubles de la diffusion alvéolo-capillaire (DLCO : HR = 0,55 ; p = 0,001).

**Conclusion :** Ce travail confirme la valeur pronostique des paramètres évalués au pic de l'effort chez les patients atteints de mucoviscidose et de l'apport des données obtenues par la réalisation de gaz du sang artériel au cours de cet examen. Ces résultats doivent être confortés par la prise en compte des données des patients inclus dans d'autres centres.

**Composition du Jury :**

**Présidente : Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs : Professeur Régis MATRAN, Docteur Thierry PEREZ, Docteur Anne PREVOTAT**

**Directeur de thèse : Docteur Olivier LE ROUZIC**