

Quoi de neuf en réhabilitation pédiatrique?

Dr L MELY, pneumopédiatre
CRCM mixte du Var et réhabilitation
respiratoire

12^{es}

Journées

Francophones
Alvéole

15 & 16
mars
2018

Cité des Congrès de Nantes

Pas de conflits d'intérêt avec le sujet traité



- VO₂peak chez l'enfant et l'adolescent
- Intérêt de nouvelles techniques comme NIRS: near-infrared spectroscopy
- Cardiopathies congénitales
- Hypertension pulmonaire
- Mucoviscidose
- Besoin de valeurs de références et d'une harmonisation des résultats

Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics.

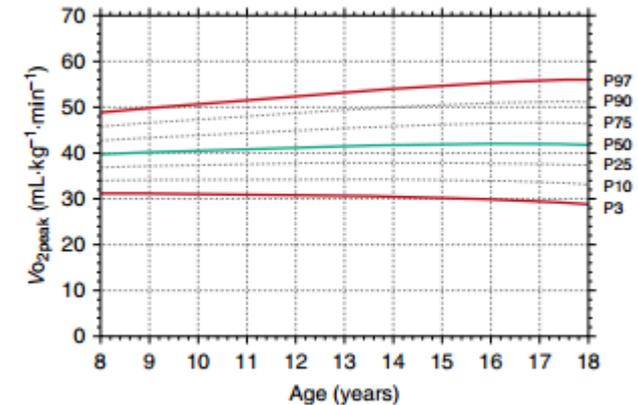
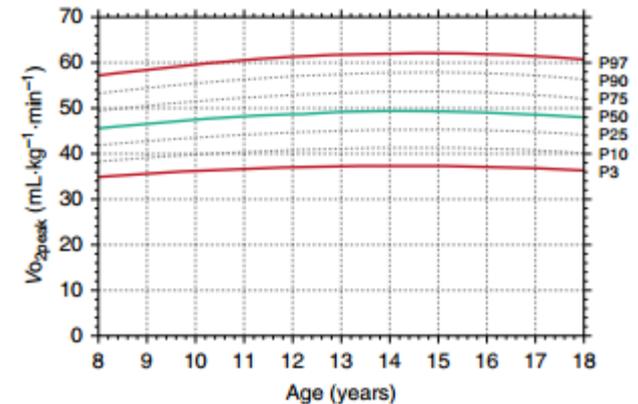
Takken T, Bongers BC, van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ.

Ann Am Thorac Soc. 2017

Table 1. Commonly observed differences in exercise physiological parameters between adults and children

Variable	Difference with Adults
Cardiovascular	
$\dot{V}O_{2peak}$, L·min ⁻¹	Lower
$\dot{V}O_{2peak}$, ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Higher
Submaximal HR, beats·min ⁻¹	Higher
HR _{peak} , beats·min ⁻¹	Higher
Stroke volume (sub)max, ml·beat ⁻¹	Lower
Cardiac output (at % $\dot{V}O_{2peak}$)	Lower
Arteriovenous oxygen difference (at % $\dot{V}O_{2peak}$)	Higher
Blood flow to muscle	Higher
Systolic and diastolic blood pressure, mm Hg	Lower
Myocardial ischemia	Rare
Pulmonary	
Tidal volume, L	Lower
Breathing frequency, breaths·min ⁻¹	Higher
$\dot{V}E_{peak}$, L·min ⁻¹	Lower
Ventilatory drive, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	Higher
Ventilatory efficiency, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$	Lower
Metabolic	
Fat oxidation	Higher
Carbohydrate oxidation	Lower
Peak blood lactate	Lower
Glycolytic capacity	Lower
A-lactic capacity	Lower
Lactate clearance	Same
Recovery after high-intensity exercise	Faster

Definition of abbreviations: HR = heart rate; HR_{peak} = peak heart rate; $\dot{V}E_{peak}$ = peak $\dot{V}E$; $\dot{V}O_{2peak}$ = peak $\dot{V}O_2$.



Respiration. 2018 Jan 17. Reference Values for Respiratory Muscle Strength in Children and Adolescents. Hulzebos et al

Plan

- Hors mucoviscidose
 - Conséquences de chirurgie cardio-thoracique dans l'enfance
 - Hypertension pulmonaire
- Mucoviscidose

Exercise capacity is not decreased in children who have undergone lung resection early in life for congenital thoracic malformations compared to healthy age-matched children. Dunn A, et coll, *Pediatr Pulmonol.* 2017

8 enfants opérés entre 0,3 et 42 mois d'une malformation pulmonaire de diagnostic anténatal et réévalués à l'âge de 9 ans par EFX et EFR pré /post

TABLE 2 CPET outcome measures for CPAM and control groups

CPET variable	CPAM (n = 8)	Control (n = 8)	Effect size	P value
Peak values				
$\dot{V}O_2$ (L·min ⁻¹)	1.31 ± 0.55	1.40 ± 0.33	0.21	0.67
$\dot{V}O_2$ (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	39.4 ± 7.2	40.5 ± 5.4	0.18	0.76
$\dot{V}CO_2$ (L·min ⁻¹)	1.47 ± 0.63	1.47 ± 0.38	0.00	0.99
\dot{V}_E (L·min ⁻¹)	45.78 ± 19.14	47.85 ± 12.74	0.13	0.75
Heart rate (bpm) ^c	189 ± 7	184 ± 15	0.48	0.51
RER	1.16 ± 0.05	1.15 ± 0.11	0.13	0.71
VE/ $\dot{V}O_2$	35.26 ± 2.93	34.02 ± 4.01	0.35	0.55
VE/ $\dot{V}CO_2$	31.43 ± 3.07	32.43 ± 2.17	0.38	0.55
Workload ^a	89 (74, 106)	99 (86, 106)	0.01	0.53

Croissance pulmonaire compensatoire : CVF 101%. Pas de différence en terme d'EFX ni de LCI mais dans le groupe opéré : diminution du VEMS et du DEMM post EFX attribuée chez 2 patients/8 à un bronchospasme induit à l'effort.

- 63 enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage et réévalués à l'âge de 8 ans.
- Le suivi fonctionnel montre une diminution de la capacité à l'exercice, une obstruction modérée et une réduction des volumes pulmonaires, mais le KCO est normal.
- La réduction de la capacité à l'exercice n'est pas expliquée par des anomalies EFR excepté la réduction modérée de la CPT. Cette dernière ne permet pas d'expliquer complètement le déconditionnement probablement favorisé par la diminution des activités physiques liée au statut de maladie chronique, aux infections répétées et au retard staturo pondéral.

Number of thoracotomies predicts impairment in lung function and exercise capacity in patients with congenital heart disease. Müller J, et coll. J Cardiol. (71) 2018

Sur 1372 ado/adultes :

41% ont un syndrome restrictif, chaque thoracotomie augmente le risque de diminution de la CVF

27,2% ont une capacité réduite à l'effort ($VO_{2peak} < 70\%$), en lien avec le nb de thoracotomies en analyse univariée

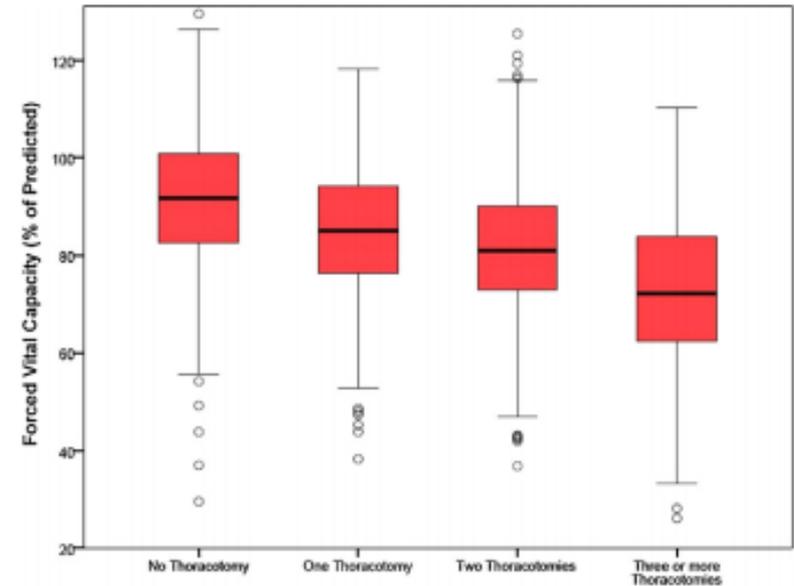


Fig. 1. Forced vital capacity according to thoracotomies.

Cette étude démontre que chaque thoracotomie augmente le risque de syndrome restrictif, relié à la diminution de la capacité à l'exercice, elle-même fortement associée à la réduction de la survie

Noninvasive Screening for Pulmonary Hypertension by Exercise Testing in Congenital Heart Disease. Müller J and coll Ann Thorac Surg. 2017

- Evolution des Cardiopathies congénitales à l'âge adulte (>16 ans)
- l'EFX (non invasive) est évaluée pour dépister l'évolution vers une hypertension pulmonaire de patients présentant une cardiopathie congénitale.
- Sur 683 patients qui avaient bénéficié d'un cathétérisme cardiaque 130 avaient une HTP comparé à 653 sans HTP;
- Conclusion : la détection d'une HTP par EFX chez les patients ayant une cardiopathie congénitale est difficile à cause de nombreux faux positifs; cependant lorsque la VO_2 peak est >25.2 ml/min/kg le diagnostic d'HTP est peu probable.

Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network Heart. 2016 May;102 Suppl

Les explorations à réaliser

If no underlying cause of the PH is evident, an abdominal ultrasound is indicated to rule out liver cirrhosis and/or portal hypertension.	I	C
A sleep study (polysomnography) should be performed in patients with PH at risk for sleep-disordered breathing, especially patients with Trisomy 21, other syndromes or patients with significant daytime sleepiness.	I	B
In patients with PH who are not particularly at risk for sleep-disordered breathing but have an inadequate response to PAH-targeted pharmacotherapy, a sleep study is recommended and can provide additional information.	I	B
Serial CPET (treadmill, bicycle) and the 6MWT are recommended to assess and monitor exercise tolerance, gauge prognosis and for surveillance of therapy in children with PH of an appropriate age.	I	B
Pulse oximetry during CPET/6MWT is helpful to allow shunt detection, especially in patients with PAH-CHD.	IIa	C
Blood gas analysis in paediatric patients with PH can be useful at rest, at ventilatory threshold and at maximal exercise during CPET. If available, analysis should include haemoglobin and lactate.	IIa	C
A basic lung function test (ie, body plethysmography) should be performed at the time of diagnosis, to rule out any coexisting airway disease/lung disease (obstructive, restrictive and combined), which may need to be addressed independently to targeted PH therapy.	I	C
Continued		

Evaluation of predictive models for six minute walk test among children with pulmonary hypertension. Patel SS and coll; Int J Cardiol. 2017

Les valeurs de TM6 prédites par les équations classiques chez les enfants surestiment largement les valeurs de la population d'enfants porteurs d'une HTP en particulier dans les formes les plus sévères classes WHO III et IV.

Author	Prediction equation
Geiger	Males: $6MWD = 196.72 + (39.81 \times \text{age}) - (1.36 \times \text{age}^2) + (132.28 \times \text{height}_{cm})$ Females: $6MWD = 188.61 + (51.50 \times \text{age}) - (1.86 \times \text{age}^2) + (86.10 \times \text{height}_{cm})$
Li	Males: $6MWD = 554.16 + (1.76 \times (\text{postHR} - \text{preHR})) + (\text{height}_{cm} \times 1.23)$ Females: $6MWD = 526.79 + (1.66 \times (\text{postHR} - \text{preHR})) + (\text{height}_{cm} \times 0.62)$
Priesnitz	$6MWD = 145.343 + (11.78 \times \text{age}) + (292.22 \times \text{height}_{cm}) + (0.611 \times (\text{postHR} - \text{preHR})) - (2.684 \times \text{weight}_{kg})$
Saad	$6MWD = (4.63 \times \text{height}_{cm}) - (3.53 \times \text{weight}_{kg}) + (10.42 \times \text{age}) + 56.32$
Ulrich	Males: $6MWD = (15.36 \times \text{age}) + 456.92$ Females: $6MWD = (8.623 \times \text{age}) + 513.7$

A partir de 711 TM6 réalisés chez des enfants de 4 à 18 ans les auteurs développent une nouvelle équation validée prospectivement chez 65 enfants : cette équation démontre une plus grande qualité d'ajustement pour toutes les classes de l'OMS que les équations pédiatriques préexistantes ce qui fournit une référence pour l'adaptation du suivi et des traitements.

$$\begin{aligned} \text{Males: } 6MWD &= 175.74 - 4.08 * \text{age} + 3.32 * \text{height} - 1.34 * \text{weight} + 1.46 * \text{heart rate difference} - 60.64 * \text{WHO Class} + 19.16 * \text{presence of CHD} - 24.90 * \text{presence of shunt} \\ \text{Females: } 6MWD &= 152.08 - 4.08 * \text{age} + 3.32 * \text{height} - 1.34 * \text{weight} + 1.46 * \text{heart rate difference} - 60.64 * \text{WHO Class} + 19.16 * \text{presence of CHD} - 24.90 * \text{presence of shunt} \end{aligned}$$

Age = age in whole years; Height = cm; Weight = kg; Presence of congenital heart disease: yes = 1, no = 0; Presence of shunt: yes = 1, no = 0

Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network Heart. 2016 May;102 Suppl

Recommandations en terme d'activité physique

Paediatric patients with PH in the high-risk category should not participate in competitive sports.	I	C
It is recommended that children with mild-to-moderate PH/PPHVD should engage in light-to-moderate aerobic activity, but be allowed to self-limit their activities as required.	I	C
Children with PH should avoid strenuous and isometric exercise, as well as dehydration.	I	C
It is recommended that children with PH should only fly on commercial aeroplanes in a stable and compensated condition.	I	C
Children with PH should undergo all recommended routine vaccinations to prevent any deteriorations due to avoidable infections.	I	C
RSV (<2 years of age), pneumococcal and influenza vaccinations should be administered in paediatric patients with PH if no contraindications exist.	I	C

The above recommendations of the *European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network* relate to the grading system currently suggested by the *European Society of Cardiology* and the *American Heart Association* and are based on paediatric data only (class, LOE). The complete list of references on the above subtopic can be found in ref.²¹ Recommendations on PH diagnostics and monitoring, specifically in neonatal chronic lung disease and persistent PH of the newborn,²⁷ and PAH associated with congenital heart disease,²⁶ are outlined in separate articles of the PVD network.

6MWT, six-minute walk test; COR, class of recommendation; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CXR, chest X-ray; HR-chest CT, high resolution chest CT; LOE, level of evidence; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; PPHVD, paediatric pulmonary hypertensive vascular disease; PVD, Pulmonary Vascular Disease; RSV, respiratory syncytial virus.

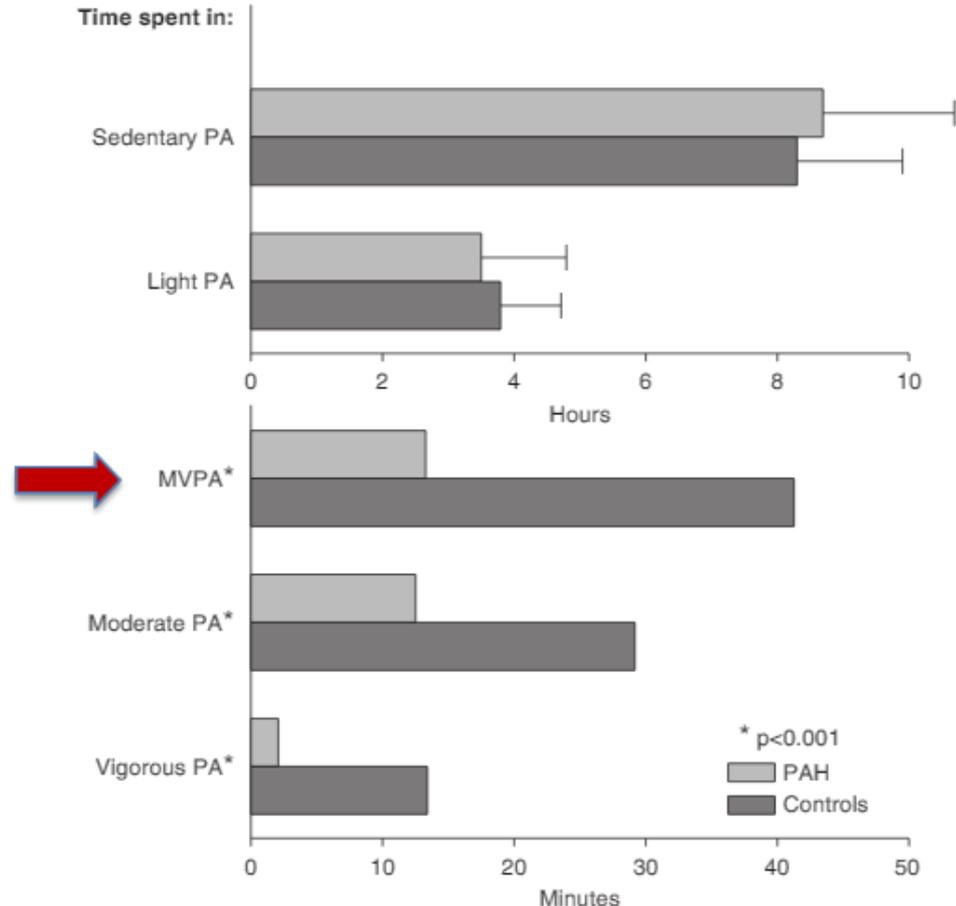
Physical Activity in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Measured by Accelerometry. A Candidate Clinical Endpoint.

Zijlstra WMH, and coll., Am J Respir Crit Care Med. 2017

Chez 29 enfants avec HTP le temps d'activité moyen mesuré par accéléromètre sur 7 jours pour des activités modérées et/ou vigoureuses est inférieur à celui des 60 sujets contrôles d'autant plus pour les hautes intensités.

Il est associé au stade de la maladie indépendamment de l'âge et du diagnostic.

Le temps passé pour des activités modérées est corrélé positivement à la distance du TM6 (facteur de pc indépendant après 7 ans).



Cochrane Database Syst Rev. 2017. Physical exercise training for cystic fibrosis. Radtke T1, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S.

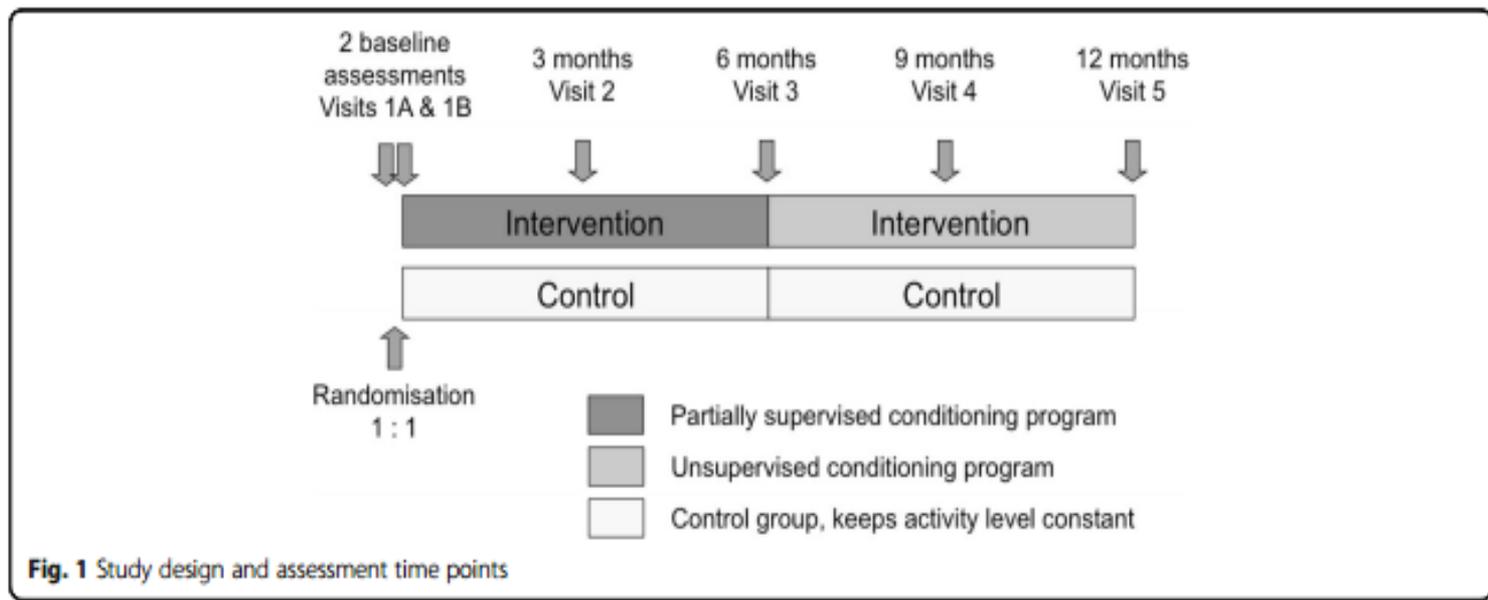
- 15 études soit 487 participants mais seulement 7 études pédiatriques et 6 études mixtes.
- Pas de mortalité.
- L'amélioration n'est pas homogène dans les différentes études mais les modalités d'exercice et les durées de ré entraînement sont hétérogènes.
- Conclusion : « comme il y a quelque évidence d'un bénéfice à l'activité physique aérobie et pas d'effets secondaires, il n'y a pas de raison de décourager activement celle-ci ! »
- *En 2011 : « exercise training is an important part of CF care; however, there are insufficient numbers of studies published to date to document the benefits of exercise training for people with CF. Nevertheless, there is no evidence to actively discourage exercise training »*

Effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis: an international multi-centre randomised controlled trial (ACTIVATE-CF): study protocol. Heberstreit and the Activate Cf study group. BMC Pulm Med. 2018

292 patients de + de 12 ans et VEMS >35 %.

Encouragés à pratiquer au moins 3 heures par semaine une activité physique intense.

Nutrition, EFR, EFX, Podomètres, Accéléromètres...Recueil de données d'activité via application Internet...



Physical Activity Counseling for Children With Cystic Fibrosis. Moola FJ, et coll. Respir Care. 2017

Canada : 8-18 ans randomisés : 6 grp contrôle vs 7 grp intervention : 4 sessions (parents + enfants) de conseils à l'hôpital de 90min sur 8 semaines

Faisabilité : 38 sur 64 éligibles, 50% soit 19 ont accepté, 13 ont participé.

« pratique/facile/acceptable »

Effet sur l'activité physique : accéléromètres

Après 12 semaines : ↘ du temps sédentaire de 49 min/sem et ↗ du temps pour les activités modérées à vigoureuses de 42min de +/-sem vs contrôles

Effet sur la QDV: amélioration de la dimension « bien être physique ».

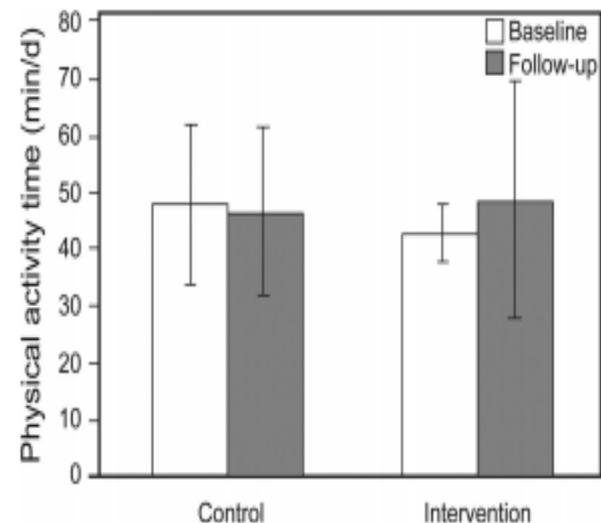


Fig. 2. Comparison of moderate-to-vigorous physical activity expressed as mean \pm SD in min/d between the control group ($n = 7$) and the intervention group ($n = 6$) at baseline and 12-week follow-up.

Quels outils pour le suivi?

- EFX
- TM6
- LCI
- Force et endurance des muscles respiratoires

Clinical interpretation of cardiopulmonary exercise testing in cystic fibrosis and implications for exercise counselling. Urquhart DS and Vendrusculo FM. Paediatric Respiratory Reviews, Volume 24, 2017

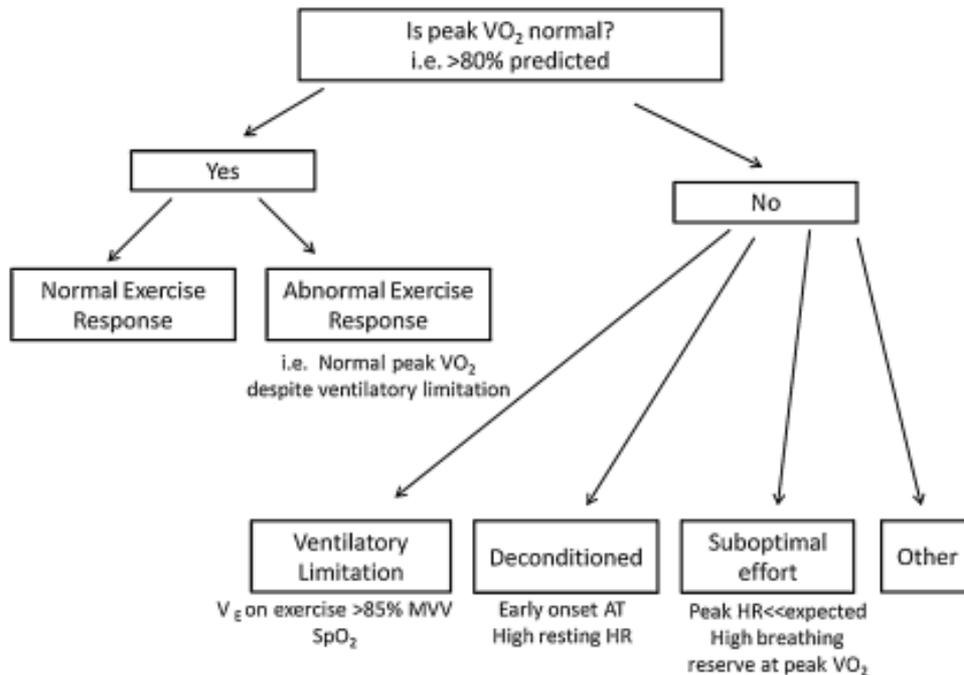
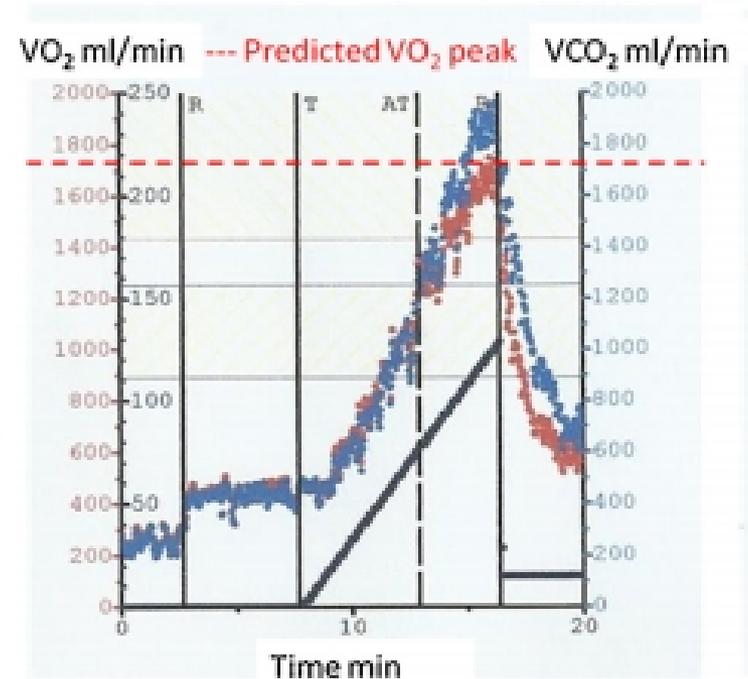


Figure 2. Basics of interpretation of a technically-acceptable CPET in CF.



Proposition : convertir en MET (3,5ml/kg/min) les valeurs du « seuil » et 60-80% de VO_2 peak et essayer d'améliorer de 10% en 12 semaines

- Equipe de Glasgow: EFX sous utilisée au RU
- 38 jeunes mucos 11+/-2,4 ans
- L'EFX est réalisable chez 95% >7ans lors du bilan annuel
- 8% VO2 peak<85%
- Pas de corrélation nette avec le VEMS ou l'IMC chez ces patients modérés mais :
- 71% ont une diminution de 8% en moy soit 3,8ml/kg/min 12 à 18 mois plus tard : motivation pour modifier son comportement+++

Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. Donadio et coll. The Journal of Pediatrics 2017

26 patients 6 à 18 ans (10,2+/-2,8 ans) suivis 5 ans : TM6 VEMS PIMax PEMax
Résultats : diminution du VEMS et DEMM, PEmax et Distance TM6 stable, augmentation Pimax.

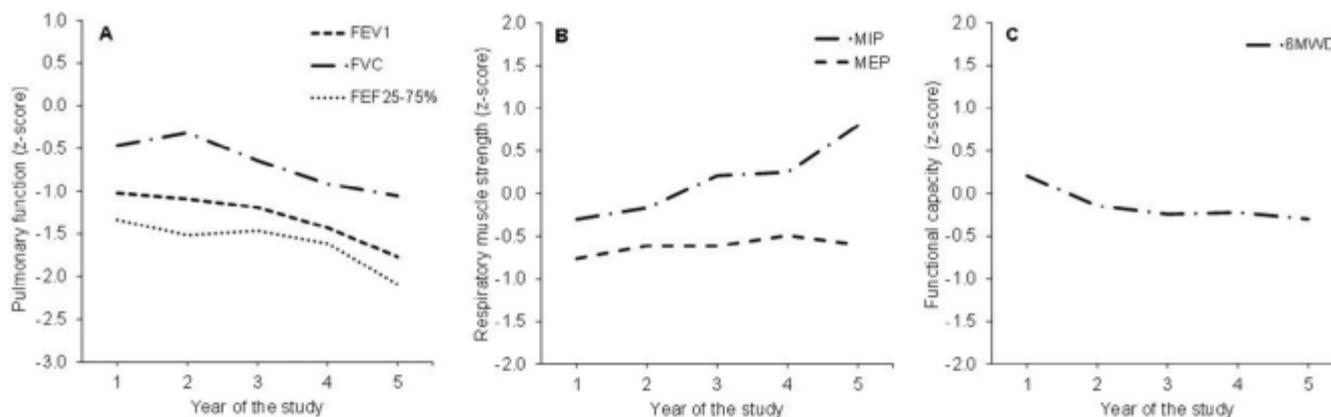


Figure. Evolution of **A**, pulmonary function (FEV₁, FVC, FEF_{25%-75%}); **B**, respiratory muscle strength (MIP, MEP); and **C**, functional capacity (6MWD) during the 5-year follow-up. Significant differences were found for FEV₁ (year 1 vs year 5; $P = .019$), FVC (year 2 vs year 4; $P < .001$), and MIP (year 1 and 2 vs year 5; $P < .001$ for both).

Relation inverse entre la distance du TM6 et le nombre de jours d'hospitalisation (seule variable indépendante avec seuil à 577m soit 4X moins de risque)

Alternative Indexes to Estimate the Functional Capacity From the 6-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis.

Okuro et coll. *Respir Care*. 2017

L'interprétation du TM6 en pédiatrie est plus difficile que chez l'adulte :

- Variabilité des valeurs anthropométriques
- Manque de valeur de référence p/r âge
- Pas de valeur de distance de TM6 cliniquement significative

D'où l'intérêt potentiel d'indexés alternatifs:

- **Travail de marche**
- **Vitesse moyenne**
- **Index de coût physiologique**

Tous ces paramètres sont diminués vs grp contrôle mais pas de \neq selon la sévérité prédite/VEEMS (mais la majorité était >60% et le DEMM pas pris en compte)

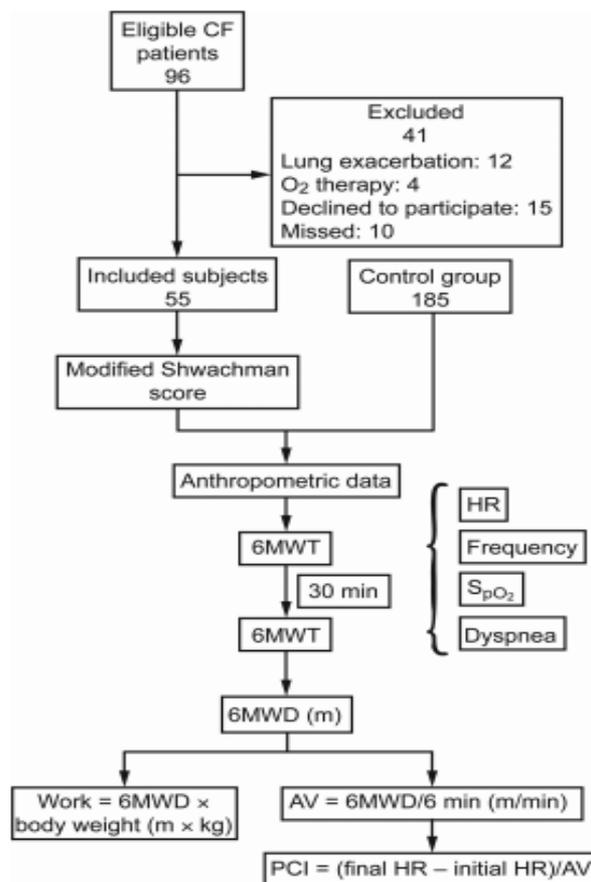


Fig. 2. Flow chart and data collection. 6MWT = 6-min walk test; HR = heart rate (beats/min); Frequency = breathing frequency (breaths/min); S_{pO_2} = arterial oxygen saturation; 6MWD = 6-min walk distance; AV = average velocity; PCI = physiological cost index.

Lung clearance index (LCI) as a predictor of exercise limitation among CF patients. Avramidou V t coll. *Pediatr Pulmonol.* 2017

Intérêt de la LCI : relativement simple et peu invasif/tous les âges avec peu de coopération/dépiste des inhomogénéités de ventilation même si les EFR sont « normales », cf TDM.

97 mucos des 14,9 ans et VEMS 90,8%, VO₂peak 82,4% moyenne de LCI 11,4 (N<7)

1^{ère} étude à confirmer les relations entre LCI et capacité à l'exercice (paramètres d'EFX)

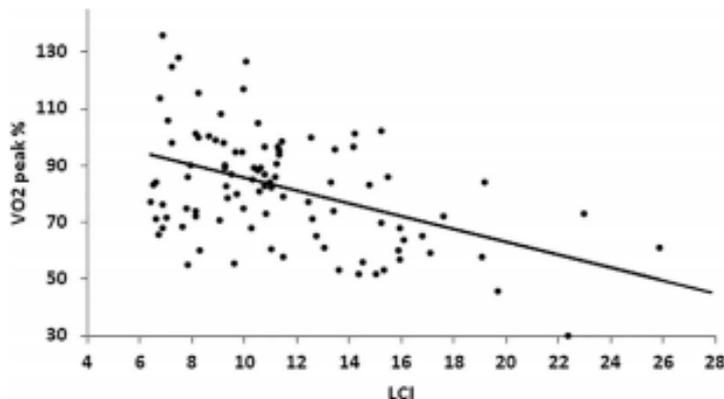


FIGURE 1 Correlation of LCI and VO₂peak. LCI was correlated with VOpeak % predicted ($P < 0.001$, $r^2: 0.185$)

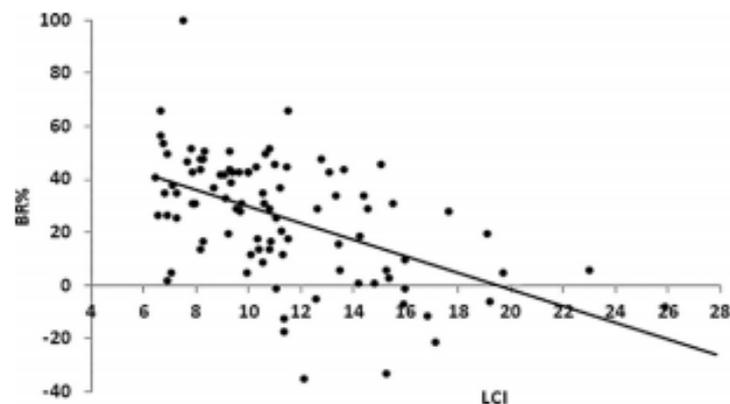


FIGURE 2 Correlation of LCI and breathing reserve % predicted (BR %). LCI was correlated with BR % predicted ($P < 0.001$, $r^2: 0.272$)

In cystic fibrosis, lung clearance index is sensitive to detecting abnormalities appearing at exercise in children with normal spirometry. Chelabi R et coll Respir Physiol Neurobiol. 2017

12 mucos de 14 ans, VEMS normal : EFR, EFX, LCI, CFQR.

Dans le groupe LCI anormal (6/12) : CFQR respi était diminué, et bien qu'il n'y ait pas d'hyperinflation dynamique la capacité inspiratoire, le gradient alveolo artériel en O₂ au pic et la SpO₂ diminués.

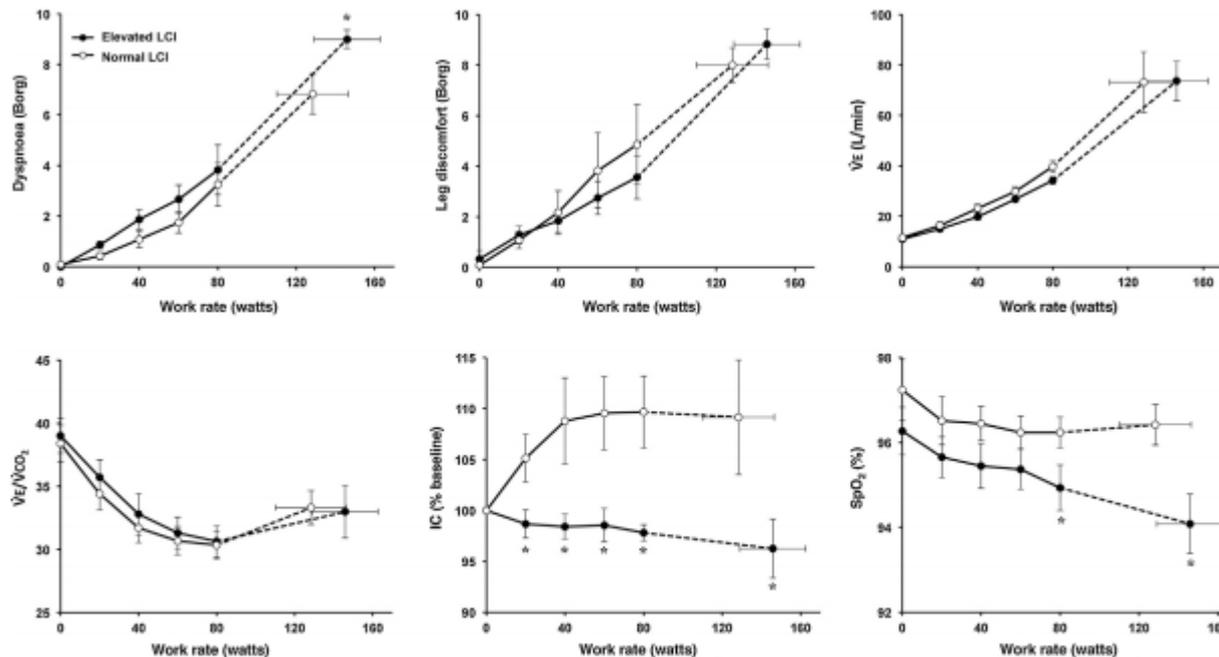


Fig. 1. Key physiological and sensory responses to incremental symptom-limited incremental cardiopulmonary exercise test in school-aged cystic fibrosis patients with normal spirometry presenting either with elevated lung clearance index (LCI; closed circles) or with normal LCI (open circles). Exertional dyspnoea scores, leg discomfort, minute ventilation (VE) and ventilatory equivalents for carbon dioxide (VE/VCO_2) did not differ between the two groups. Nevertheless, the group with elevated LCI showed lower inspiratory capacity (IC) and poorer oxygen saturation by pulse oximetry (SpO_2) than their counterparts with normal LCI. * $p < 0.05$.

A single bout of maximal exercise improves lung function in patients with cystic fibrosis. Tucker, et coll. J Cyst Fibros, (2017),

39 mucos dont 21 < 18ans mais pas de \neq de VEMS :
81% : EFR KCO LCI avant et apres EFX.

Amélioration significative des paramètres de spirométrie et diminution de LCI (\searrow hyperinflation distale et \nearrow expectoration).

De plus le degré d'amélioration post EFX est significativement corrélé au W max et VE max.

Intérêt dans les modalités de réentraînement (IT?)

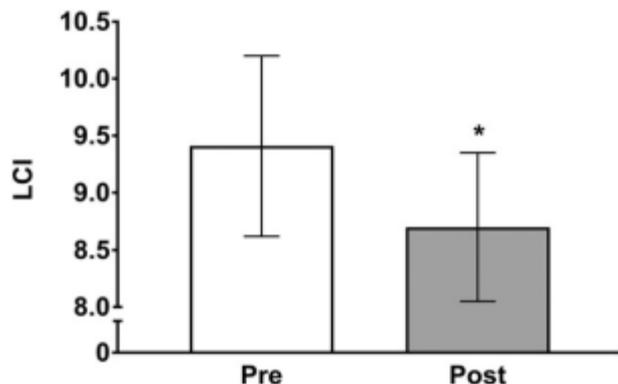


Fig. 2. Pre- to post-exercise changes in lung clearance index (LCI). *significant difference versus pre ($p < 0.05$). Data are mean (95% CI).

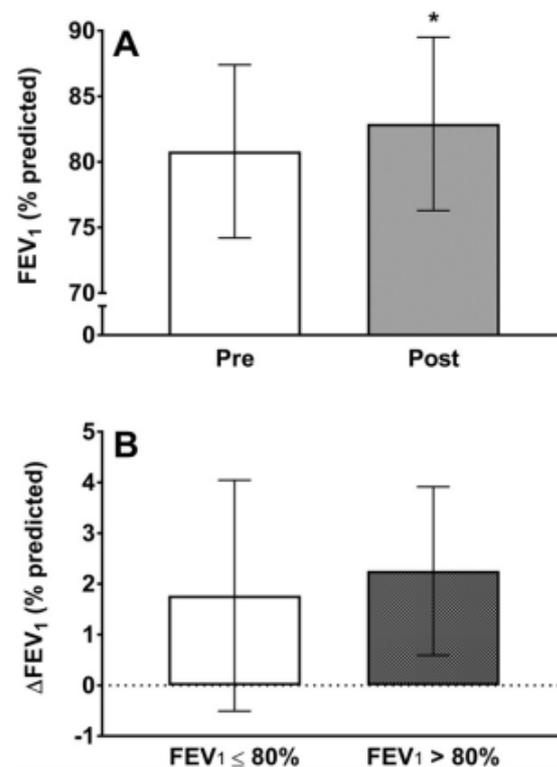


Fig. 1. Pre- to post-exercise changes in forced expiratory volume in one second (A; FEV₁% predicted) and the change in FEV₁ after separating patients into those with moderate disease severity (FEV₁ \leq 80%) and those with preserved lung function (FEV₁ $>$ 80%) (B). *significant difference versus pre ($p < 0.05$). Data are mean (95% CI).

Short-Term Effect of Different Physical Exercises and Physiotherapy Combinations on Sputum Expectoration, Oxygen Saturation, and Lung Function in Young Patients with Cystic Fibrosis. Kriemler S, H. Lung. 2016

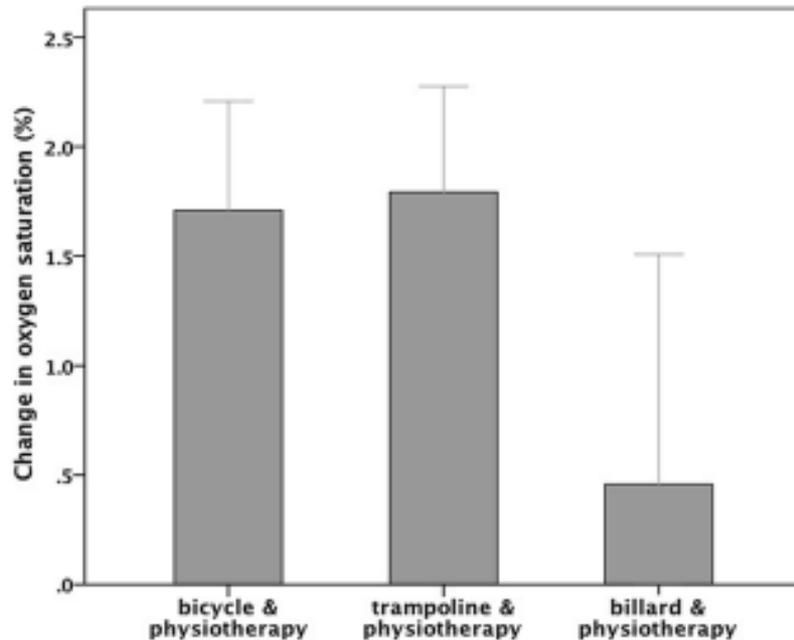


Fig. 2 Mean changes (95% CI) in transcutaneous oxygen saturation (%) after a combined therapy with either cycling, trampoline, or billiard followed by physiotherapy. Billiard was taken as sham session. Both exercise/physiotherapy sessions resulted in significantly greater changes in oxygen saturation compared to the sham session

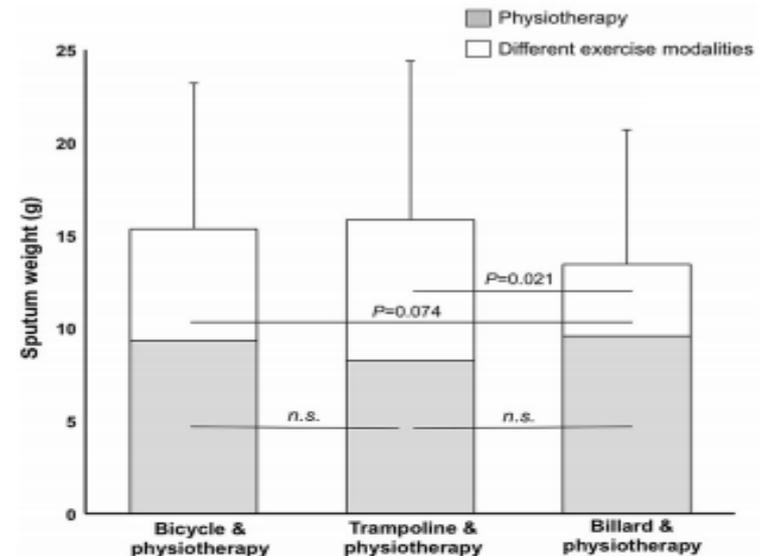


Fig. 1 Data are mean values and 95% confidence intervals (CI). CI are displayed for the sum of sputum weights (g) of the combined exercise and physiotherapy sessions. Sputum weight (g) according to the single exercise sessions (*white bars*) and physiotherapy sessions (*gray bars*). Exercise consisted of 30 min of cycling or trampoline or billiard (sham) followed by 30 min of standardized physiotherapy. Sputum weight was higher after trampoline compared to billiard ($P = 0.021$) and a trend was observed for cycling compared to billiard ($P = 0.074$). Sputum weight did not differ between the standardized physiotherapy sessions independent of the preceding exercise modality and was not different between the various combined exercise/physiotherapy sessions (all $P > 0.05$)

Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. Bieli C et coll. *Pediatr Pulmonol.* 2017

22 patients de 9 à 18 ans VEMS>40%

3 sessions pour se familiariser à la l'hyperventilation eucapnique (Spirotiger)

8 semaines d'entraînement: 2X5 à 10min 5j/7

Test d'endurance réalisable chez tous mais 6 soit 27,3% ont stoppé l'étude (plus âgés, plus sévères).

Cet entraînement améliore de 7,03min l'endurance des muscles respiratoires mais pas celle sur ergocycle, ni VEMS ou QDV.

Conséquences cliniques de cette amélioration?

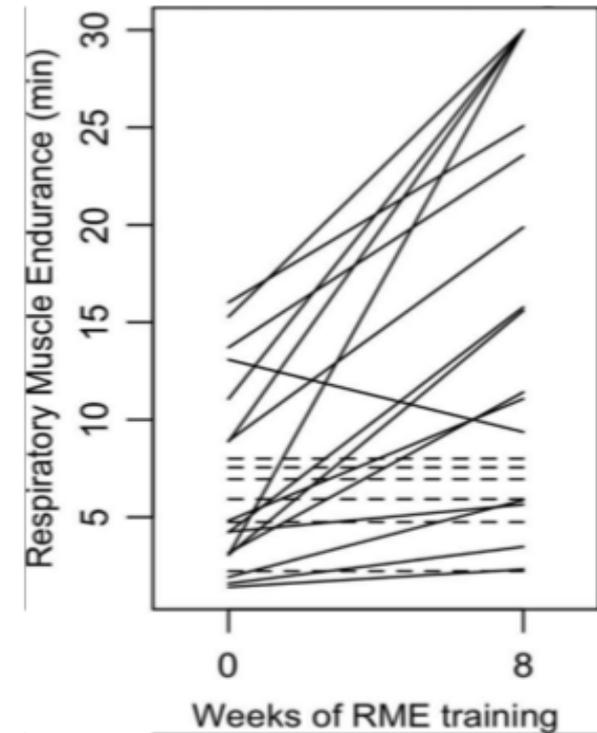


Fig. 1. Pre- and post-treatment respiratory muscle endurance (RME) in minutes for each study participant. $P < 0.01$. The P -value represents the difference in the treatment effect size of RME training versus conventional chest physiotherapy. Dashed lines (---) represent subjects where only pre-intervention data is available.

Particularités ou spécificités du muscle et de la tolérance à l'exercice chez des patients mucoviscidosiques

- Le gène CFTR est exprimé dans le muscle squelettique (Divangahi 2009 Lamhonwah 2010)
- Corrélations phénotypes/génotypes?
- Le muscle des mucos est-il si différent?

CFTR Genotype and Maximal Exercise capacity in Cystic Fibrosis. Ratdke and CFTR exercise Study Group Ann Am Thorac Soc. 2018

- Etude internationale multicentrique : 726 patients d'âge moyen 16 ans (8 à 61ans) VEMS 16 à 123% : VO₂ peak prédite: 77,3 +/- 19,1% des théoriques.
- Lien avec la fonction respiratoire et l'IMC.
- Pas de relations entre la tolérance à l'exercice (VO₂peak et Wmax) et les différentes classes de génotype CFTR, (excepté classe V/autre vs II/II).

Variable	CFTR Classes I-III	CFTR Classes IV-V
No. of patients	621	105
CFTR modulator therapy, n (%)	9 (1)	3 (3)
Age, yr	16.2 (12.9, 21.6)	18.0 (13.0, 25.5)
Sex, % female	273 (44)	55 (52)
Cystic fibrosis-related diabetes, n (%)*	75 (12)	3 (3)
Pancreatic insufficiency, n (%)*	585 (95)	25 (24)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%) [†]	332 (54)	38 (36)
Body mass index, z-score*	-0.25 (-0.95, 0.42)	-0.11 (-0.77, 0.74)
Body fat, % [†]	18.2 ± 5.7	21.8 ± 6.4
Lean body mass, kg	41.1 (32.5, 50.3)	44.1 (36.4, 54.0)
FEV ₁ , % predicted	79 (59, 93)	84 (68, 96)
VO _{2peak} , L/min	1.74 (1.4, 2.2)	1.78 (1.4, 2.4)
VO _{2peak} , % predicted (22)	79 ± 19	80 ± 19
VO _{2peak} , % predicted (21, 22)	80 ± 19	82 ± 20
Watt _{max} , W	125 (95, 168)	130 (94, 176)
Watt _{max} , % predicted (23)	86 ± 22	83 ± 20
Watt _{max} , % predicted (21, 23)	91 ± 24	90 ± 21
HR _{max} , % predicted	93 (88, 96)	92 (87, 96)
Respiratory exchange ratio	1.16 (1.10, 1.23)	1.15 (1.09, 1.23)
VE _{peak} /MVV _{pred} , %*	88 (71, 104)	78 (63, 96)

Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. Werkman M, et coll. Exp Physiol, 2016

10 ados de 12 à 18 ans (classe I à III) :VEMS>80% SpO2>94%, pas de signe d'inflammation chronique ni de pyo chronique

VS 10 témoins, pas de ≠ (sauf niveau activité élevé :212vs 335 min/j)

NIRS et IRM ³¹P sur ergocycle synchronisé : repos/exercice/effort

Table 2. Exercise results

Variable	CF subjects (mean ± SD)	HC subjects (mean ± SD)	P Value
Rest			
[PCr] (mM)	27.5 ± 4.6 (n = 9)	26.4 ± 3.6	0.620
[P _i] (mM)	3.3 ± 0.5 (n = 9)	2.9 ± 0.5	0.143
[pH _i] (mM)	7.1 ± 0.03 (n = 9)	7.1 ± 0.01	0.844
End exercise			
[PCr] (mM)	11.6 ± 8.7 (n = 7)	9.4 ± 3.1 (n = 7)	0.550
[P _i] (mM)	19.2 ± 8.2 (n = 7)	19.7 ± 2.9 (n = 9)	0.896
[pH _i] (mM)	6.9 ± 0.2 (n = 7)	6.9 ± 0.1 (n = 9)	0.512
tHb (a.u.)	0.64 ± 0.20	0.59 ± 0.32	0.778
HR _{peak} (beats min ⁻¹)	162 ± 12	164 ± 9	0.690
Ṡ _{E,peak} (l min ⁻¹)	56.7 ± 14.1	55.7 ± 18.7	0.894
RER _{peak}	0.99 ± 0.07	0.97 ± 0.07	0.544
Ṡ _{O₂peak} /kgLBM (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	44.6 ± 8.7	44.5 ± 8.0 (n = 9)	0.968
W _{peak} /kgLBM (g kg ⁻¹)	50.1 ± 9.0	49.0 ± 12.7 (n = 9)	0.828
Recovery			
τ _{PCr} (s)	32.3 ± 11.3 (n = 6) (range, 11–87 s)	28.8 ± 3.7 (n = 5) (range, 18–36 s)	0.526

Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. Werkman M, et coll. Exp Physiol, 2016

Chez les ados mucos stables il ne semble pas y avoir d'anomalie intrinsèque du métabolisme et/ou d'anomalies de l'oxygénation et/ou du métabolisme oxydatif du muscle qui contribue à l'intolérance à l'exercice

Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease.
Decorte N, Gruet M, Camara B, Quetant S, Mely L, Vallier JM, Verges S, Wuyam B. J Cyst Fibros. 2017

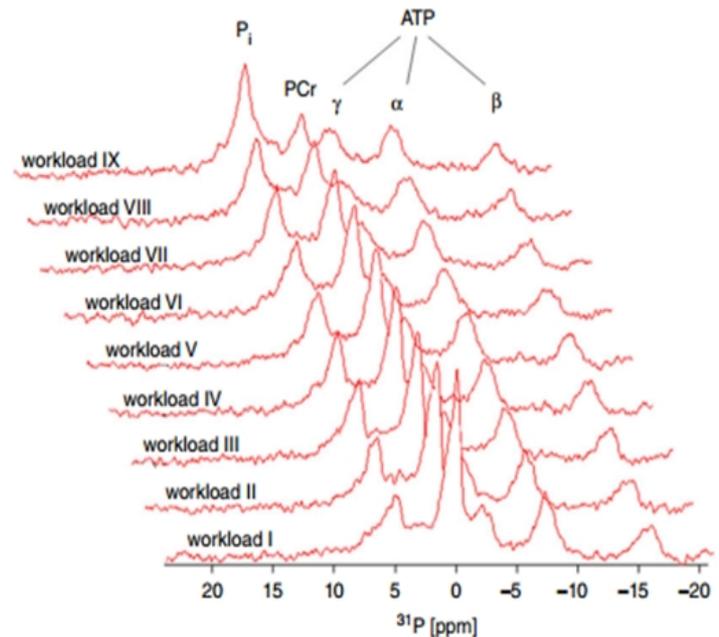


Figure 1. Typical time series of ^{31}P nuclear magnetic resonance (NMR) spectra acquired from the medial head of the quadriceps muscle of the right leg of a study participant performing incremental exercise to exhaustion

Each spectrum corresponds to three summed free induction decays collected during the final 36 s of each 1 min workload. A 10 Hz line broadening filter was applied prior to Fourier transformation. Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; PCr, phosphocreatine; and P_i , inorganic phosphate.

Et pour tout savoir sur le muscle dans la muco

- Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. Gruet M, Troosters T, Verges S. J Cyst Fibros. 2017 Sep;16(5):538-552



CrossTalk opposing view: Skeletal muscle oxidative capacity is/is not altered in cystic fibrosis patients. The Journal of Physiology Volume: 595 Issue 5, 2017



Hulzebos

2 Etudes récentes IRM 31P

La diminution de la contractilité disparaît
qd normalisée / section du muscle

Déconditionnement plus que dysfonction



**Rodriguez-Miguel P, Erickson ML,
McCully KK, Harris RA.**

NIRS

Dysfonctionnement du canal CFTR
contribue à des perturbations
ioniques donc du potentiel d'action

Dysfonction mitochondrial

Relationship between exercise capacity and glucose tolerance in cystic fibrosis. Elder D.et coll. Pediatr Pulmonol. 2017

83 enfants mucos 14,4 ans VEMS 89%: EFX HbA1C HGPO : NL/intolérant/diabète

La capacité à l'exercice diminue avec la sévérité de l'intolérance.

Comparés aux « normaux »; les diabétiques ont : une HBA1C \nearrow mais aussi une \searrow de VO2

Chez les non diabétiques apres correction pour l'âge et le VEMS : les valeurs de glucose et insuline à T120 sont prédictifs de la capacité à l'effort

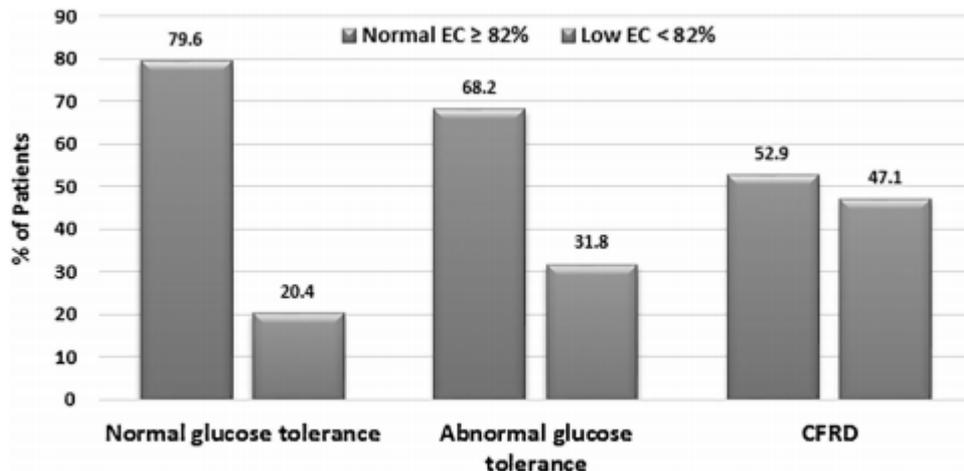


FIGURE 1 Patients with normal exercise capacity ($VO_2 \geq 82\%$) across three levels of glucose tolerance groups. There was a significant trend of decreased peak $VO_2\%$ as severity of glucose intolerance increased ($P = 0.0214$)

L'avenir : effets des nouveaux traitements sur la capacité à l'exercice et le métabolisme musculaire?

- Button B, Wison L, Williams E, et al. Orkambi™ for patients with fev1 <40%: six months' outcomes including alfred wellness score “awescore,” exercise capacity, and lung function. *Pediatr Pulmonol.* 2017 09;52:305-306
Score de QDV/3MST/EFR
- Tucker M, Seigler N, Rodriguez Miguelez P, et al. Effect of lumacaftor/ivacaftor on exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017 09;52:393.
IMC/EFR/EFX/LCI; variations interindividuelles

Merci de votre attention...



Projet Mucoviscidose & Réhabilitation pour tous
Compte-Rendu Réunion #5 Groupe Projet
Paris le 2 février 2018

