UCLouvain

Faculté des sciences de la motricité

L'impact d'un an de Kaftrio sur la capacité physique de patients atteints de mucoviscidose et sur leurs symptômes associés

Une étude prospective observationnelle

Autrice : SANTELÉ Laura

Promotrices : AUBRIOT Anne-Sophie, PENELLE Morgane, GONÇALVÈS Clémence

Année académique 2023-2024

Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] – KINE2M

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais adresser mes remerciements à mes promotrices, Anne-Sophie Aubriot, Morgane Penelle et Clémence Gonçalvès, de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce beau projet avec elles. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et pour l'accompagnement depuis plus d'un an.

Merci également à Sophie Gohy et Gregory Reychler pour l'aide en statistiques et le temps que vous m'avez accordé.

Je suis également reconnaissante envers les patients du Centre de référence de la Mucoviscidose des Cliniques Universitaires Saint-Luc ayant accepté de faire partie de cette étude. Sans eux, leur confiance et leur temps, ce mémoire n'aurait pas pu avoir lieu.

Un merci tout particulier à Louise Declerck pour son aide précieuse pendant les ateliers mémoire et son temps investi pour nous, étudiant.e.s de la FSM, accompagner au mieux tout au long de l'année. Merci également à la Cellule de Développement Pédagogique pour les supports d'aide mis à notre disposition.

Je tiens particulièrement à remercier mes amies pour leur soutien sans faille pendant nos nombreuses sessions de travail et leurs précieux mots d'encouragement. Merci également à mes parents et ma tante pour leurs relectures attentives.

Et d'avance, merci à vous, lecteurs et lectrices, pour le temps que vous accorderez à la lecture de ce mémoire.

Liste des abréviations

- **1STST** : one-minute sit-to-stand test
- **6MWT** : six-minute walk test
- **ATS** : american thoracic society
- **BL** : bras de levier
- **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive
- **CF** : mucoviscidose
- **CFQ 14+** : auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose des patients de 14 ans et plus
- **CFQ-R** : cystic fibrosis questionnaire revised
- **CFTR** : cystic fibrosis transmembrane regulator
- **CPET** : cardiopulmonary exercise test
- **ΔFC** : delta de fréquence cardiaque
- **D** : jambe droite
- **EVA** : échelle visuelle analogique
- **FC** : fréquence cardiaque
- **FDA** : U.S. food and drug administration
- **F** : femme
- **G** : jambe gauche
- **H** : homme
- **ICIQ** : international consultation incontinence questionnaire
- **IMC** : indice de masse corporelle
- **IU** : incontinence urinaire
- **kg/m²** : kilogramme divisé par le mètre carré
- **LCQ** : leicester cough questionnaire
- **LCQ-VF** : leicester cough questionnaire en version française
- **M0** : avant de commencer le traitement
- **M12** : après 12 mois de traitement
- **MCID** : différence minimale cliniquement importante
- **m** : mètres
- **MVCQ** : maximal voluntary contraction of the quadriceps test
- **n** : nombre de répétitions
- **N** : Newton
- ***N*** : nombre de sujets
- **nxkg** : produit du nombre de répétitions et du poids corporel exprimé en kilogrammes
- **poids$_{kg}$** : poids corporel exprimé en kilogrammes
- **pwCF** : personnes atteintes de mucoviscidose
- **SD** : déviation standard
- **SpO_2** : saturation pulsée en oxygène
- **taille$_{cm}$** : taille exprimée en centimètres
- **VEMS** : volume expiratoire maximal en une seconde
- **$V'O_{2peak}$** : consommation maximale en oxygène
- **%VP** : pourcentage de valeur prédite

Table des matières

1. Introduction 1
   A. Définition et pathophysiologie 1
   B. Classification des mutations 2
   C. Traitements modulateurs 4
   D. Effets démontrés du Kaftrio 6
   E. Hypothèse : impact du Kaftrio 6
2. Matériel et méthode 8
   A. Les tests physiques 9
      i. 6MWT 9
      ii. 1STST 10
      iii. MVCQ 12
   B. Les questionnaires 13
      i. CFQ 14+ 13
      ii. LCQ-VF 13
      iii. ICIQ 14
   C. Analyse statistique 14
3. Résultats 15
   A. Changements après un an de Kaftrio 17
      i. La capacité physique et la force musculaire 17
      ii. VEMS et IMC 20
      iii. La qualité de vie, la toux et l'IU 22
4. Discussion 23
   A. Limitations 28
   B. Perspectives 29
5. Conclusion 30
6. Bibliographie 31
7. Annexes 35

1. INTRODUCTION

A. Définition et pathophysiologie

La mucoviscidose (CF) est la maladie génétique, autosomique récessive, et incurable la plus fréquente dans la population caucasienne [1]. D'après le *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, 54 043 personnes atteintes de CF (pwCF) ont été enregistrées en Europe en 2021, dont 1387 en Belgique avec une couverture de la population estimée à plus de 90% [2]. Conformément au Registre Américain de la CF [3], l'espérance de vie médiane d'un bébé né avec la CF entre 2018 et 2022 est de 56.6 ans. En raison de sa petite taille et du faible nombre de pwCF, la Belgique ne dispose actuellement pas de telles données suffisamment fiables [4].

La CF est causée par des mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), situé sur le bras long du chromosome 7 et codant pour la protéine CFTR [5, 6]. Cette protéine est un canal ionique qui s'exprime à la surface des cellules épithéliales des organes sécrétoires, tels que les glandes salivaires et sudoripares, le pancréas, les poumons, le tractus gastrointestinal et les voies reproductives [7, 8]. De plus, Lamhonwah *et al.* [9] ont démontré la présence de la protéine CFTR dans les muscles squelettiques. Ceci pourrait expliquer la diminution significative de force musculaire et de tolérance à l'exercice, toutes deux notables chez les pwCF [10].

L'atteinte pulmonaire est la cause principale de morbidité et de mortalité dans la CF [11]. En effet, au niveau des poumons, le rôle du canal CFTR est de transporter des ions Cl^- et HCO_3^- à travers la membrane épithéliale. Ceci permet d'assurer la régulation de l'hydratation de la surface des voies aériennes, de la viscosité du mucus et du pH luminal. Ce dernier sert de marqueur de la défense immunitaire innée et de la fonction de la barrière épithéliale [11]. Dès lors, un dysfonctionnement de la protéine CFTR peut mener à une déshydratation de la surface des voies aériennes qui entraine, d'un point de vue clinique, un épaississement des sécrétions, une rétention de mucus ainsi que des infections chroniques [7, 8] (Fig. 1). La toux chronique, symptôme majeur chez les pwCF, est une conséquence de ces modifications physiologiques. De plus, d'après la revue systématique de Frayman *et al.* [12], la toux entraine de l'incontinence urinaire (IU) chez ces patients, tout comme le font l'activité physique et la spirométrie. Cette même revue a également souligné la présence de l'IU chez 5% à 76% des pwCF,

avec une prévalence supérieure chez les adolescents et les femmes, que chez les adultes et les hommes.

En outre, étant une maladie chronique avec une espérance de vie réduite, la CF a des effets psychosociaux majeurs sur le bien-être du patient et de son entourage, ce qui augmente la prévalence de dépression et d'anxiété [5].

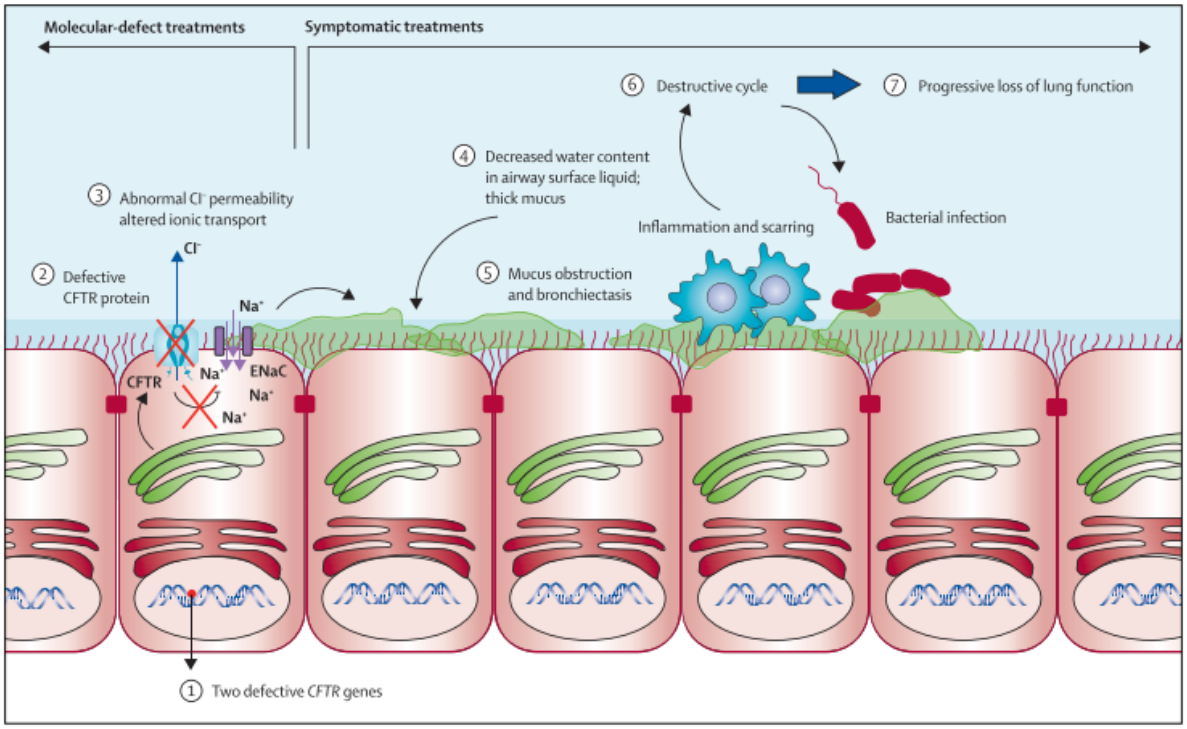

Figure 1: **Pathogenetic cascade that causes cystic fibrosis lung disease**
Cystic fibrosis is caused by mutations in the *CFTR* gene, which trigger a series of events that ultimately lead to severe lung deficiency. Most standard therapies treat the symptoms (eg, mucolytics to dissolve the thick mucus). However, treatments that target molecular defects acting earlier in this cascade of events (eg, CFTR modulators) can prevent progression to end-stage lung disease.[6] CFTR=cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. ENaC=epithelial sodium channel. Modified from Amaral.[6]

Fig. 1. Pathophysiologie de la mucoviscidose, d'après De Boeck & Amaral [13].

B. Classification des mutations

Depuis l'identification du gène CFTR en 1989 [6], plus de 2100 mutations ont été identifiées, dont 719 sont à l'origine de la maladie [14, 15]. L'impact des mutations sur la protéine CFTR a permis de les classer en six catégories. Les trois premières représentent le phénotype le plus sévère, dans lequel on retrouve peu voire aucune fonction CFTR. Les trois suivantes représentent un phénotype moins sévère, dans lequel la protéine CFTR a une fonction résiduelle [8].

De manière plus détaillée, un codon stop empêche la synthèse de la protéine CFTR dans la classe I ; les protéines de la classe II présentent un défaut de repliement et de trafic, ne leur permettant pas d'atteindre la membrane cellulaire ; les protéines

de la classe III atteignent la surface cellulaire mais leur régulation est déficitaire, entrainant un mouvement insuffisant des anions à travers la membrane cellulaire ; dans la classe IV, les pores de la membrane sont défectueux, ce qui diminue la conductance des anions ; dans la classe V, la synthèse de la protéine CFTR est réduite, due à un défaut d'épissage et dans la classe VI, la stabilité de la protéine CFTR est diminuée au niveau de la membrane cellulaire [16] (Fig. 2).

La mutation génétique la plus commune et la plus fréquente est la F508del**,** de classe II. Au moins une copie de cette mutation est présente chez plus de 80% des pwCF en Europe et plus de 85% en Belgique. La transmission héréditaire d'un ou deux allèles détermine, respectivement, le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation. En Europe, 40% des pwCF sont homozygotes pour la mutation F508del et 45% le sont en Belgique [2]. Le choix de traitement sera, entre autres, déterminé par le nombre d'allèles de chaque mutation présents dans le génotype du patient.

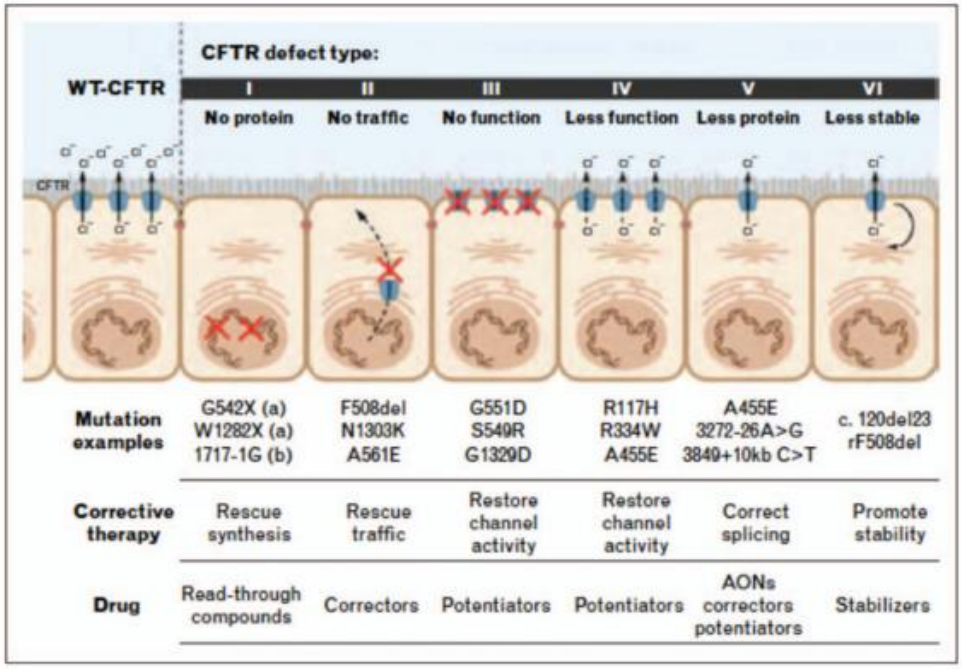

FIGURE 1.
Functional classification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations causing cystic fibrosis with major examples in each class, associated approach to targeted CFTR modulator therapies and drug type nomenclature. Current approved drugs include the potentiator ivacaftor, the corrector lumacaftor and the corrector tezacaftor. AONs, antisense oligonucleotides; WT, wild type. Reproduced with permission from [7].

Fig. 2. Classification des mutations de la protéine CFTR, d'après Burgener & Moss [16].

C. Traitements modulateurs

Les premiers traitements de la CF étaient purement symptomatiques. Depuis 2012, de nombreux progrès scientifiques ont permis de développer de nouveaux traitements agissant, cette fois, directement au niveau de la protéine CFTR défectueuse. L'objectif est de changer l'expression de la protéine afin d'augmenter sa fonction et sa stabilité, ce qui permettrait d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des pwCF [16, 17]. Ces nouveaux traitements, appelés modulateurs CFTR, sont de petites molécules qui se lient aux protéines CFTR défectueuses. Cinq types existent, agissant chacun sur une partie du dysfonctionnement de la protéine. Les deux modulateurs CFTR principaux sont les potentiateurs et les correcteurs. Les autres sont les stabiliseurs, amplificateurs et agents de lecture [17].

Les potentiateurs optimisent la fonction des protéines CFTR qui ont pu atteindre la membrane apicale. Cela permet d'augmenter la conductance des ions, en augmentant la probabilité et la fréquence d'ouverture des canaux CFTR [8, 17].

Les correcteurs permettent d'améliorer le repliement de la protéine CFTR. Cela contribue à son transport jusqu'à la surface cellulaire, augmentant ainsi la densité des canaux CFTR au niveau de la membrane plasmique. Les trois correcteurs utilisés dans les traitements modulateurs sont le Lumacaftor, le Tezacaftor et l'Elexacaftor.

L'association de correcteurs et potentiateurs permet donc de combiner leurs actions en corrigeant les anomalies de repliement de la protéine CFTR, pour l'amener par la suite à la surface cellulaire et en favorisant la conductance des ions via l'ouverture des canaux CFTR [8, 17] (Fig. 3).

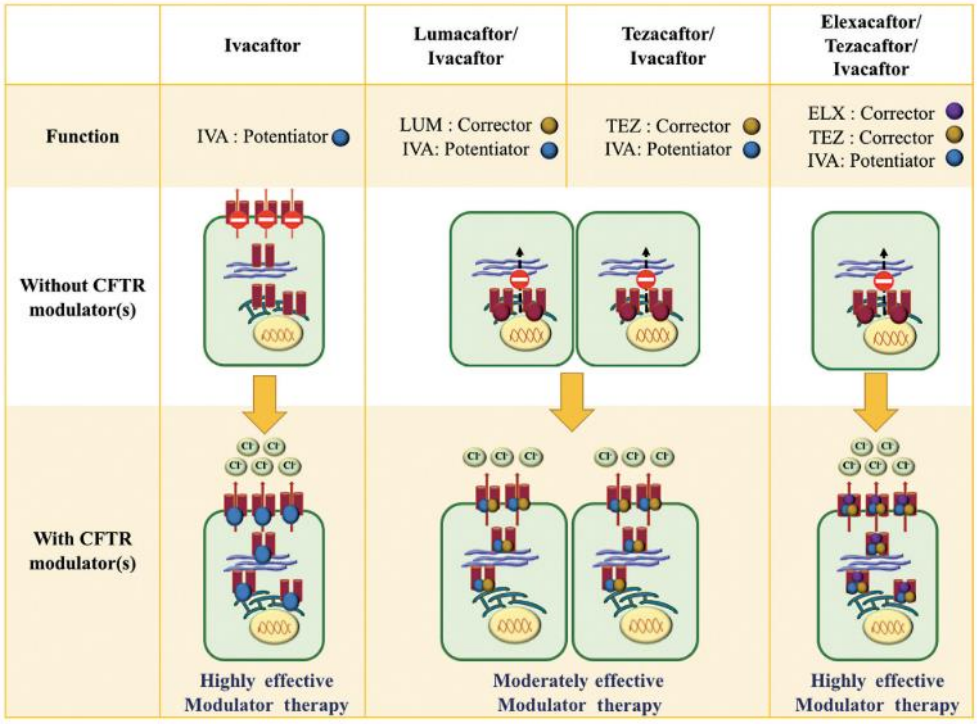

Fig. 3. Mécanismes d'action des modulateurs CFTR, d'après Regard *et al.* [8].

L'accessibilité du traitement aux patients dépend de leur mutation et de son type hétérozygote ou homozygote. En janvier 2012, l'utilisation du premier potentiateur CFTR, l'Ivacaftor, a été approuvée par la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Bien que prometteuse, cette nouvelle thérapie n'était disponible que pour 5% des pwCF. Suite à de nombreux essais cliniques et de nombreuses recherches, différentes associations de correcteur-potentiateur ont été testées et approuvées. L'objectif était de rendre le traitement accessible à la plus grande majorité des patients. L'une d'entre elles est le Symkevi, une double combinaison composée de Tezacaftor et d'Ivacaftor, approuvée par la FDA en 2018. Ce médicament est accessible non seulement aux patients homozygotes pour la mutation F508del mais également à ceux hétérozygotes avec une deuxième mutation à fonction résiduelle. Il constituait également une base solide pour une triple combinaison de modulateurs CFTR, dans le but de rendre le traitement accessible aux pwCF hétérozygotes pour la mutation F508del [16]. Cette triple combinaison a vu le jour sous le nom de Kaftrio et a été approuvée par la FDA en octobre 2019, pour les pwCF âgées de 12 ans et plus présentant au moins une copie de la mutation F508del [18]. Ce n'est que le 21 août 2020 que la commission Européenne a autorisé la mise sur le marché du Kaftrio [19].

D. Effets démontrés du Kaftrio

Ce nouveau médicament, composé de deux correcteurs (Elexacaftor et Tezacaftor) et d'un potentiateur (Ivacaftor), a montré des effets bénéfiques chez les pwCF présentant un seul allèle de la mutation F508del, là où les précédents traitements composés uniquement d'un correcteur et d'un potentiateur n'étaient pas efficaces [20]. D'un point de vue clinique, Middleton *et al.* [20] ont démontré, dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle de 24 semaines, une amélioration de la fonction pulmonaire et des symptômes respiratoires, une diminution du nombre d'exacerbations et une diminution du taux de Cl^- dans la sueur. En outre, selon la revue de Caterini *et al.* [21], une augmentation de la capacité physique est associée à une meilleure qualité de vie et à une meilleure fonction pulmonaire. En 2022, Causer *et al.* [22] ont mis en évidence, pour la première fois, une amélioration de la capacité physique chez trois pwCF, grâce au Kaftrio. Seulement, cette étude concernait une population restreinte, trois adolescents, et s'est déroulée sur une période relativement courte, six semaines. De plus, elle a été réalisée grâce au C*ardiopulmonary Exercise Test* (CPET), comme la majorité des recherches actuelles. Bien que défini comme test de premier choix pour évaluer la capacité physique chez les pwCF [23], il n'est pas accessible à tous. En effet, comme mentionné par Gruet *et al.* [24], la majorité des centres n'ont pas les ressources nécessaires (équipement coûteux, nécessite du personnel qualifié pour superviser et interpréter le test) pour inclure ce test dans une visite de routine.

E. Hypothèse : impact du Kaftrio

Bien que les effets positifs sur la fonction respiratoire, le taux de Cl^- et le nombre d'exacerbations aient été démontrés, il semble intéressant de s'interroger sur l'impact du Kaftrio sur d'autres paramètres cliniques telle que la capacité physique. La protéine CFTR étant présente dans les muscles squelettiques [9] et les pwCF présentant une diminution de la force musculaire et de la tolérance à l'exercice [10], une question se pose : le Kaftrio a-t-il un impact sur la force musculaire, l'endurance de marche et la force fonctionnelle des membres inférieurs ? De plus, il semble pertinent de mesurer l'impact du Kaftrio sur la qualité de vie, la toux et l'IU chez les pwCF. Chez ces patients, l'IU étant une conséquence de la toux, diminuer la toux permet-il de la réduire également?

L’objectif primaire de cette étude est de mesurer l’impact d’un an de Kaftrio sur la capacité physique des pwCF, grâce à une batterie de tests physiques facilement compatibles avec une visite de routine. Les objectifs secondaires sont de mesurer l’impact d’un an de Kaftrio sur la fonction pulmonaire, les paramètres anthropométriques, la qualité de vie, la toux et l’IU des pwCF.

Avant de pouvoir répondre à ces questions, il a fallu attendre le remboursement intégral du Kaftrio en Belgique. Comme mentionné par le ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, Franck Vandenbroucke, ce dernier a été octroyé en Belgique à partir du premier septembre 2022, pour les pwCF âgées de 12 ans et plus répondant aux conditions, en accord avec la société pharmaceutique Vertex [25]. À la suite de l’octroi de remboursement, les premières mesures ont pu être prises et les premiers tests ont pu être réalisés.

2. MATERIEL ET METHODE

Une étude expérimentale prospective a été réalisée au Centre de référence de la Mucoviscidose des Cliniques Universitaires Saint-Luc de début septembre 2022 à mars 2024. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local des Cliniques Universitaires Saint-Luc avec comme numéros d'agrément : 2021/21JUI/282 et d'enregistrement belge : B4032021000078 (Annexe A). Tous les patients ont signé un consentement éclairé écrit (Annexes B, C et D).

Sur les 93 patients recrutés dans l'étude, seuls 82 respectaient les critères d'inclusion suivants : patient âgé de 12 ans et plus atteint de CF et suivi au Centre de référence de la Mucoviscidose des Cliniques Universitaires Saint-Luc, présentant au moins une copie de la mutation F508del et ayant reçu au moins une dose de Kaftrio. Les patientes enceintes, les patients ayant subi une transplantation pulmonaire et ceux ayant des troubles moteurs orthopédiques, ou d'autres conditions musculosquelettiques interférant avec la mobilité et/ou la fonction musculaire, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les données pré-traitement ont été récoltées entre septembre 2022 et janvier 2023, aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Ces données comprenaient l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le génotype, l'état de suffisance pancréatique, le statut bactériologique et le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de valeur prédite (%VP), qui reflète la fonction pulmonaire et qui a été mesuré grâce à un spiromètre.

Afin d'évaluer la capacité physique, des paramètres physiques ont été mesurés grâce à trois tests différents. De manière plus détaillée, ces paramètres sont l'endurance de marche, via le *Six-Minute Walk Test* (6MWT), la force fonctionnelle des membres inférieurs, via le *One-Minute Sit-To-Stand Test* (1STST) et la force musculaire du quadriceps via le *Maximal Voluntary Contraction of the Quadriceps test* (MVCQ), en utilisant le MicroFET2 dynamometer® (Hoggan, Salt Lake City, USA).

Des questionnaires ont également été utilisés afin de mesurer la qualité de vie, grâce à l'auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose des patients de 14 ans et plus (CFQ 14+) (Version 1.2.1) (Annexe E), l'impact de la toux sur la qualité de vie, grâce au *Leicester Cough Questionnaire* en version française (LCQ-

VF) (Annexe F) et l'IU, grâce à l'*International Consultation Incontinence Questionnaire* (ICIQ) (Annexe G).

Toutes les données ont été récoltées par les kinésithérapeutes du service durant une consultation de routine, avant de commencer le traitement. Chaque patient a répondu aux questionnaires et a réalisé les tests de manière individuelle. Ces mêmes données ont été récoltées environ 12 mois (-15 jours, + 2 mois) après la prise de la première dose du médicament.

A. Les tests physiques

i. 6MWT

Les recommandations de l'*American Thoracic Society* (ATS) [26] ont été suivies pour la réalisation du 6MWT. Il a été demandé au patient de marcher la plus grande distance possible en six minutes, en faisant des aller-retours dans un couloir de 30 mètres de long. Les encouragements standardisés ont été donnés toutes les minutes (Fig. 4). Le patient ne pouvait ni courir, ni parler pendant le test. Au besoin, il pouvait s'arrêter mais devait reprendre dès que possible.

Après la première minute, dites au patient (sur un ton neutre) : « C'est très bien, plus que 5 minutes. »
Quand il reste 4 minutes, dites au patient : « C'est très bien, continuez ainsi, plus que 4 minutes. »
Quand il reste 3 minutes, dites au patient : « C'est très bien, vous êtes à la moitié. »
Quand il reste 2 minutes, dites au patient : « C'est très bien, continuez ainsi, plus que 2 minutes. »
Quand il reste 1 minute, dites au patient : « C'est très bien, plus qu'une minute. »
Ne pas utiliser d'autres mots d'encouragements (ni un langage corporel pour accélérer)

Fig. 4. Encouragements standardisés donnés lors du 6MWT. Adaptée en français d'après l'*American Thoracic Society* [26].

Juste avant et directement après le test, la fréquence cardiaque (FC), la saturation pulsée en oxygène (SpO_2), la dyspnée et la fatigue musculaire ont été mesurées. Les deux premières mesures ont été prises à l'aide d'un saturomètre, les deux dernières grâce à une échelle visuelle analogique de 0 à 10 (EVA). La FC et la SpO_2 ont également été mesurées deux minutes après la fin du test (Annexe H).

Les résultats ont été exprimés en mètres (m) et en %VP en utilisant trois équations différentes, en fonction du sexe et de l'âge du patient (Tableau 1).

Tableau 1

Equations de prédiction de la distance de marche lors du 6MWT, en mètres.

Auteurs	Tranche d'âge	Equations
Li *et al.* [27]	7-16 ans	H : 554.16 + ΔFC*1.76 + $taille_{cm}$*1.23 F : 526.79 + ΔFC*1.66 + $taille_{cm}$*0.62
Enright & Sherrill [28]	40-80 ans*	H : 7.57*$taille_{cm}$ – 5.02*âge – 1.76*$poids_{kg}$ – 309m F : 2.11*$taille_{cm}$ – 2.29*$poids_{kg}$ – 5.78*âge + 667m
Chetta *et al.* [29]	20-50 ans**	H : 518.853 + 1.25*$taille_{cm}$ - 2.816*âge F : 518.853 + 1.25*$taille_{cm}$ - 2.816*âge - 39.07

Définition des abréviations : H, Homme ; F, Femme ; ΔFC, delta de fréquence cardiaque, valeur à six minutes moins la valeur avant le test ; $taille_{cm}$, taille exprimée en centimètres ; $poids_{kg}$, poids exprimé en kilogrammes ; âge exprimé en années.

* Bien que définies pour une population de 40-80 ans, les équations de Enright & Sherrill [28] ont été utilisées uniquement pour les patients de plus de 50 ans dans notre étude.

**Bien que définies pour une population de 20-50 ans, les équations de Chetta *et al.* [29] ont également été utilisées pour les patients de 17-19 ans dans notre étude, par manque de littérature.

ii. 1STST

Pour mesurer la force fonctionnelle des membres inférieurs, le 1STST a été réalisé sur une chaise standard de 46cm de haut, sans accoudoir et avec le dossier placé contre un mur. Il a été demandé au patient de réaliser le plus de cycles assis-debout possible en une minute. Un cycle correspond à : commencer assis sur la chaise, se lever jusqu'à avoir les genoux tendus et s'asseoir en touchant la chaise avec les fesses. Le patient devait garder les mains croisées sur ses épaules pendant toute la durée du test. Après avoir reçu les consignes données par le kinésithérapeute, le patient était invité à réaliser deux cycles d'entrainement, afin de s'assurer de la bonne compréhension des consignes et de son bon positionnement sur la chaise. Pendant la phase de test, chaque cycle a été compté par le kinésithérapeute à l'aide d'un compteur manuel.

Avant et directement après le test, la FC, la SpO_2, la dyspnée et la fatigue musculaire ont été mesurées. Les deux premières mesures ont été prises à l'aide d'un

saturomètre, les deux dernières grâce à une EVA de 0 à 10. La FC et la SpO2 ont également été mesurées deux minutes après la fin du test (Annexe I).

Les résultats ont été exprimés en nombre de répétitions (n), en %VP et en nombre de répétitions multiplié par le poids corporel exprimé en kilogrammes (nxkg). Exprimer les résultats en nxkg permet de refléter la condition physique des pwCF lorsque le CPET et le 6MWT ne peuvent pas être réalisés [24]. Les valeurs de références de Haile *et al.* [30] ont été utilisées pour les patients jusqu'à 16 ans, en regardant la valeur à 50% (Tableau 2). Celles de Strassman *et al.* [31], au percentile 50, ont été utilisées pour les patients de plus de 16 ans (Tableau 3). Il est important de noter qu'il n'y a actuellement pas de valeurs de référence pour les patients de 17-19 ans dans la littérature.

Tableau 2

Valeurs de référence du 1STST pour les enfants et adolescents jusqu'à 16 ans, exprimées en nombre de répétitions [30].

Table 2 Reference values of the sit-to-stand test in children and adolescents (N=547)

	Female					Male				
Age group	**2.5%**	**25%**	**50%**	**75%**	**97.5%**	**2.5%**	**25%**	**50%**	**75%**	**97.5%**
5–7 years	39	52	56	63	72	42	52	60	68	79
8–10 years	41	58	64	68	77	41	55	61	66	77
11–13 years	44	53	61	67	80	43	57	61	66	75
14–16 years	35	42	53	60	76	38	49	55	60	72
All	38	52	60	66	77	41	53	60	66	77

Tableau 3

Valeurs de référence du 1STST pour les patients de plus de 20 ans, exprimées en nombre de répétitions [31].

Table 2 Reference values of the sit-to-stand test (n = 6,926) (Switzerland 2010–2012)

Age group (years)	Number of STS repetitions									
	Men					Women				
	p2.5	p25	p50	p75	p97.5	p2.5	p25	p50	p75	p97.5
20–24	27	41	50	57	72	31	39	47	55	70
25–29	29	40	48	56	74	30	40	47	54	68
30–34	28	40	47	56	72	27	37	45	51	68
35–39	27	38	47	58	72	25	37	42	50	63
40–44	25	37	45	53	69	26	35	41	48	65
45–49	25	35	44	52	70	25	35	41	50	63
50–54	24	35	42	53	67	23	33	39	47	60
55–59	22	33	41	48	63	21	30	36	43	61
60–64	20	31	37	46	63	20	28	34	40	55
65–69	20	29	35	44	60	19	27	33	40	53
70–74	19	27	32	40	59	17	25	30	36	51
75–79	16	25	30	37	56	13	22	27	30	43

p5 2.5th percentile, *p25* 25th percentile, *p50* median, *p75* 75th percentile, *p95* 97.5th percentile

iii. MVCQ

La force maximale du quadriceps a été mesurée grâce au MVCQ, en suivant les recommandations de Bachasson *et al.* [32]. Le patient était amené à prendre la position standardisée suivante : assis sur un plan dur, genoux et hanches fléchis à 90°, cuisses entièrement sur la table, jambes pendantes dans le vide, avec une légère cyphose thoracique et les mains croisées sur les épaules. Le MicroFET2 dynamometer® (Hoggan, Salt Lake City, USA) était placé cinq centimètres au-dessus de la malléole médiale et fixé au pied de la table par une sangle [32] (Fig. 5). Avant la réalisation du test, la distance entre l'interligne articulaire du genou et la malléole médiale (distance d) a été mesurée, en mètres, afin de calculer le bras de levier (BL = d-0.05m).

Il a ensuite été demandé au patient d'essayer de développer la plus grande force possible dans son quadriceps en réalisant une contraction isométrique. Tout au long du test, le patient devait garder les deux fesses en contact permanent avec la table et maintenir la position standardisée. Il ne pouvait pas changer de position entre les différents essais. Sous les encouragements du kinésithérapeute, il réalisait au moins trois répétitions consécutives dans le but d'obtenir trois valeurs reproductibles, c'est-à-dire avec une différence maximale de 10% entre les répétitions. Les mesures ont été prises sur les deux jambes, alternativement. Pour chaque côté, la moyenne des trois valeurs reproductibles, en Newton, a été calculée et celle du quadriceps ayant développé la plus grande force a été retenue. Ensuite, le moment de force, en Newton-mètre, a été calculé en utilisant le BL. Enfin, ceci a permis de calculer le %VP, grâce aux équations de Hogrel *et al.* [33] (Tableau 4).

2

Figure 1. Vue d'ensemble du dispositif et d'un patient réalisant une contraction maximale volontaire du quadriceps.

Fig. 5. Position standardisée lors du MVCQ, d'après Bachasson *et al.* [32].

Tableau 4

Equations de prédictions de la force maximale du quadriceps, exprimée en Newton-mètre, en fonction de la jambe dominante.

Auteurs	Equations
Hogrel *et al.* [33]	D : 66.37 - 0.87*âge + 46.09*sexe + 1.21*$poids_{kg}$ G : 78 - 0.87*âge + 49.70*sexe + 0.96*$poids_{kg}$

Définition des abréviations : D, jambe droite ; G, jambe gauche ; Sexe, 1 pour les hommes et 0 pour les femmes ; $poids_{kg}$, poids exprimé en kilogrammes ; âge exprimé en années.

B. Les questionnaires

i. CFQ 14+

Le CFQ 14+ a été utilisé pour évaluer l'impact de la CF et des traitements associés sur la qualité de vie des pwCF et leur état de santé. Ce questionnaire comporte 49 questions, axées sur différents domaines : physique, émotionnel, social, symptômes et perception globale de l'état de santé. Le score maximal est de 191 et le score minimal est de 46. Plus le score est élevé, moins la qualité de vie du patient est atteinte. Ce questionnaire est validé et reproductible [34].

ii. LCQ-VF

Le LCQ-VF a été utilisé pour mesurer l'impact de la toux sur plusieurs aspects de la vie des pwCF [35]. Cet auto-questionnaire comporte 19 questions avec une échelle de réponse de Likert en sept points. Il est divisé en trois domaines : physique, psychologique et social [36]. Le score a été calculé en additionnant les points de chaque question. Le score maximal est donc de 133 et le score minimal est de 19. Plus le score est élevé, moins la toux a un impact sur les différents domaines précédemment cités et meilleure est la qualité de vie liée à la santé [36]. A ce jour, la version en français n'a été validée que chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pour mesurer l'impact de la toux [35]. Cependant, la version originale du *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ), en anglais, a été prouvée comme étant valide et fiable pour mesurer l'impact de la toux chez les adultes atteints de CF [37]. Cette version est majoritairement utilisée dans la recherche.

iii. ICIQ

L'IU a été évaluée grâce à l'ICIQ, du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Il comporte trois questions sur la fréquence, la quantité et l'impact des fuites urinaires sur la vie quotidienne. Le score minimal est de 0 et le score maximal est de 21. Plus le score est faible, moins l'IU est sévère et/ou a un impact sur la vie journalière des patients.

C. Analyse statistique

Après avoir été encodées dans un tableau Excel, les données ont pu être analysées en utilisant le logiciel IBM SPPS Statistics (versions 27 et 29 pour Windows). Les graphiques ont été réalisés à l'aide de GraphPad Prism (version 10.2.2 pour Windows ; www.graphpad.com). L'échantillon de départ étant supérieur à 30 (N=82), cela a permis d'utiliser la loi des grands nombres et de considérer la distribution des données comme étant normale. De ce fait, des tests paramétriques ont été utilisés pour comparer ces dernières. Les données paramétriques ont été présentées sous forme de moyenne et déviation standard (moyenne ±SD). La comparaison entre les deux groupes dépendants, avant et après Kaftrio, a été réalisée avec le test T-pairé. Une p valeur inférieure à 0.05 ($p<0.05$) a été considérée comme statistiquement significative.

3. RÉSULTATS

Dans notre étude, 93 patients ont été recrutés dont 82 ont finalement pu être inclus. Parmi ces patients, la majorité était des hommes (65%), l'âge moyen était de 26.9 ans (± 11.33) (moyenne ± SD), l'IMC moyen de 22.36 kg/m² (± 4.06) et le VEMS moyen de 87.10%VP (± 21.41). Au sein des 82 patients inclus, 42 (51%) étaient homozygotes pour la mutation F508del, 69 (84%) avaient une insuffisance pancréatique et 68 (83%) ne présentaient pas d'infection au *Pseudomonas aeruginosa*. Le détail des données récoltées lors de la visite de départ se trouve dans le Tableau 5. Tous les résultats détaillés se trouvent en Annexe J.

En cours d'étude, cinq patients ont arrêté le traitement et tous n'ont pas réalisé l'entièreté des tests et questionnaires. Le détail se trouve dans le diagramme suivant (Fig. 6).

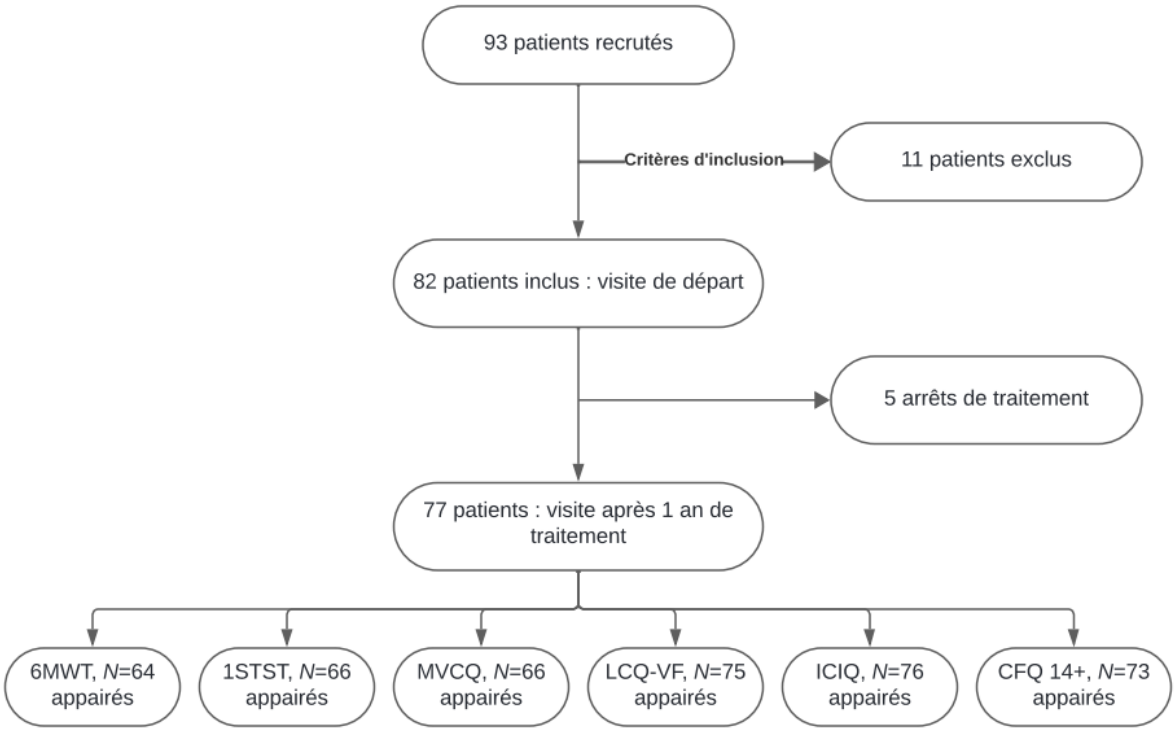

Fig. 6. Diagramme reprenant les patients recrutés dans l'étude. *N*, nombre de sujets ; 6MWT, six-minute walk test ; 1STST, one-minute sit-to-stand test ; MVCQ, maximal voluntary contraction of the quadriceps test ; LCQ-VF, leicester cough questionnaire en version française ; ICIQ, international consultation incontinence questionnaire; CFQ 14+, auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose pour les patients de 14 ans et plus.

Tableau 5

Caractéristiques de la population avant de commencer le Kaftrio

Sujets, *N*	82
Sexe (F/H)	29/53
Âge, années	26.9 ± 11.33
Enfants (<18 ans) / Adultes	18/64
F508del/F508del (oui/non)	42/40
Suffisance pancréatique (oui/non)	13/69
Infection *Pseudomonas aeruginosa* (oui/non)	14/68
IMC, kg/m²	22.36 ± 4.06
VEMS, %VP	87.1 ± 21.41
1STST, n	51.43 ± 14.63
1STST, %VP	103.87 ± 28.64
1STST, nxkg	3133.54 ± 997.20
Distance 6MWT, m	607.47 ± 73.06
6MWT, %VP	92.3 ± 12.58
MVCQ, N-m	69.01 ± 29.44
MVCQ, %VP	46.56 ± 16.51
CFQ 14+	137.22 ± 13.12
LCQ-VF	103.76 ± 22.14
ICIQ	1.3 ± 2.91

Les données sont exprimées en moyenne ± SD.

Définition des abréviations : *N*, nombre de sujets ; F, femme ; H, homme ; IMC, indice de masse corporelle ; kg/m², kilogramme divisé par le mètre carré ; VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; %VP, pourcentage de valeur prédite ; 1STST, one-minute sit-to-stand test ; nxkg, produit du nombre de répétitions et du poids corporel exprimé en kilogrammes ; 6MWT, six-minute walk test ; m, mètres ; MVCQ, maximal voluntary contraction of the quadriceps test ; N-m, Newton-mètre ; CFQ 14+, auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose pour les patients de 14 ans et plus ; LCQ-VF, leicester cough questionnaire en version française; ICIQ, international consultation incontinence questionnaire.

A. Changements après un an de Kaftrio

i. La capacité physique et la force musculaire

6MWT

Dans notre étude, la distance moyenne parcourue lors du 6MWT, qui reflète l'endurance de marche, a augmenté de 31.30m (± 47.99 SD ; p<0.0001 ; Fig. 7A). Cette valeur représente une différence cliniquement importante. En effet, pour les patients adultes présentant une maladie respiratoire chronique, telle que la CF, la différence minimale cliniquement importante (MCID) lors du 6MWT est de 30 mètres [38]. La distance exprimée en %VP a également augmenté significativement, de 92.30%VP (± 12.58) (moyenne ± SD) à 97.85%VP (± 12.98). Cela représente une augmentation moyenne absolue de 6.33%VP (± 8.09 SD ; p<0.0001 ; Fig. 7B).

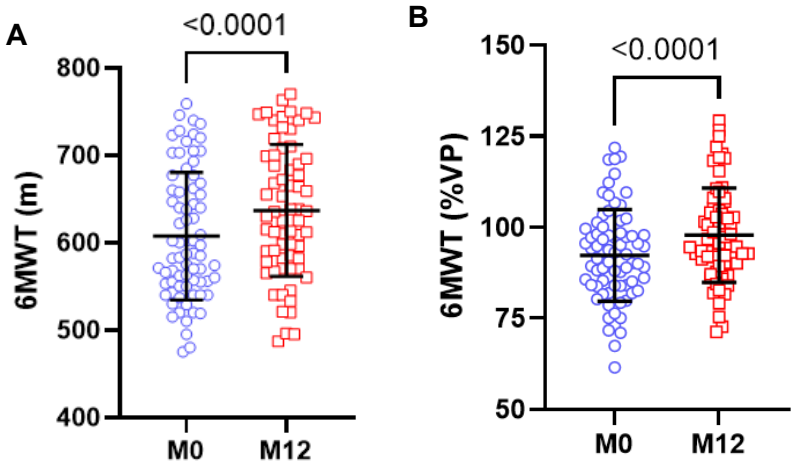

Fig. 7. Effets d'un an de Kaftrio sur le 6MWT exprimé en m, *N*=74 et 66, test T-pairé (A) et en %VP, *N* = 74 et 66, test T-pairé (B). *N*, nombre de sujets ; m, mètres ; 6MWT, six-minute walk test ; %VP, pourcentage de valeur prédite ; M0, avant de commencer le traitement ; M12, après 12 mois de traitement.

1STST

Vingt-quatre patients (36%) ont effectué au moins cinq répétitions supplémentaires lors du 1STST après douze mois de Kaftrio, ce qui représente la MCID définie par Radtke *et al.* [39]. Cependant, contrairement à la distance parcourue lors du 6MWT, l'augmentation moyenne absolue du nombre de répétitions lors du 1STST n'a pas été cliniquement significative. L'amélioration reste malgré tout statistiquement significative (+3.02 répétitions ; ± 6.95SD ; p=0.0008 ; Fig. 8A). Pour ce test, le nombre moyen de répétitions exprimé en %VP

a également augmenté significativement, de 103.87%VP (± 28.64) (moyenne ± SD) à 111.08%VP (± 25.80). Cela représente une augmentation moyenne absolue de 6.51%VP (± 14.51SD ; p=0.0008 ; Fig. 8B). Une augmentation moyenne de 381.75nxkg (± 442.67SD ; p<0.0001 ; Fig. 8C) a également été mesurée.

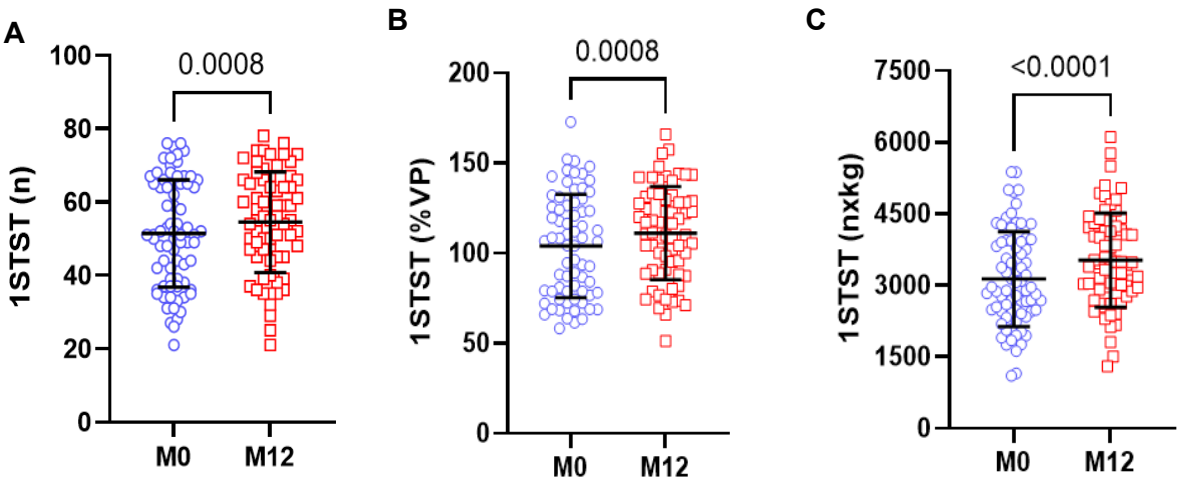

Fig. 8. Effets d'un an de Kaftrio sur le 1STST exprimé en n, *N*=74 et 68, test T-pairé (A), en %VP, *N*=69 et 66, test T-pairé (B) et en nxkg, *N*=74 et 68, test T-pairé (C). *N*, nombre de sujets ; 1STST, one-minute sit-to-stand test ; n, nombres de répétitions ; %VP, pourcentage de valeur prédite ; nxkg, produit du nombre de répétitions et du poids corporel exprimé en kilogrammes ; M0, avant de commencer le traitement ; M12, après 12 mois de traitement.

MVCQ

La force du quadriceps a été mesurée dans chaque jambe. Avant de commencer le Kaftrio, la force moyenne de la jambe droite était de 197.81N (±71.50) (moyenne ±SD) et celle de la jambe gauche de 193.78N (±69.85). A 12 mois, une augmentation significative de 20.97N (±59.49SD ; p=0.0056 ; Fig. 9A) a été observée à droite et de 22.06N à gauche (±48.26SD ; p=0.0005 ; Fig. 9B). Concernant la jambe dominante, la force exprimée en %VP a également augmenté significativement, de 46.56%VP (± 16.51) (moyenne ±SD) à 48.71%VP (±12.55). Cela représente une augmentation moyenne absolue de 3.24%VP (±11.69SD ; p=0.0278 ; Fig. 9C). Le moment de force moyen développé par le quadriceps dominant a augmenté de 7.04N-m (± 18.51 SD ; p=0.0029 ; Fig. 9D).

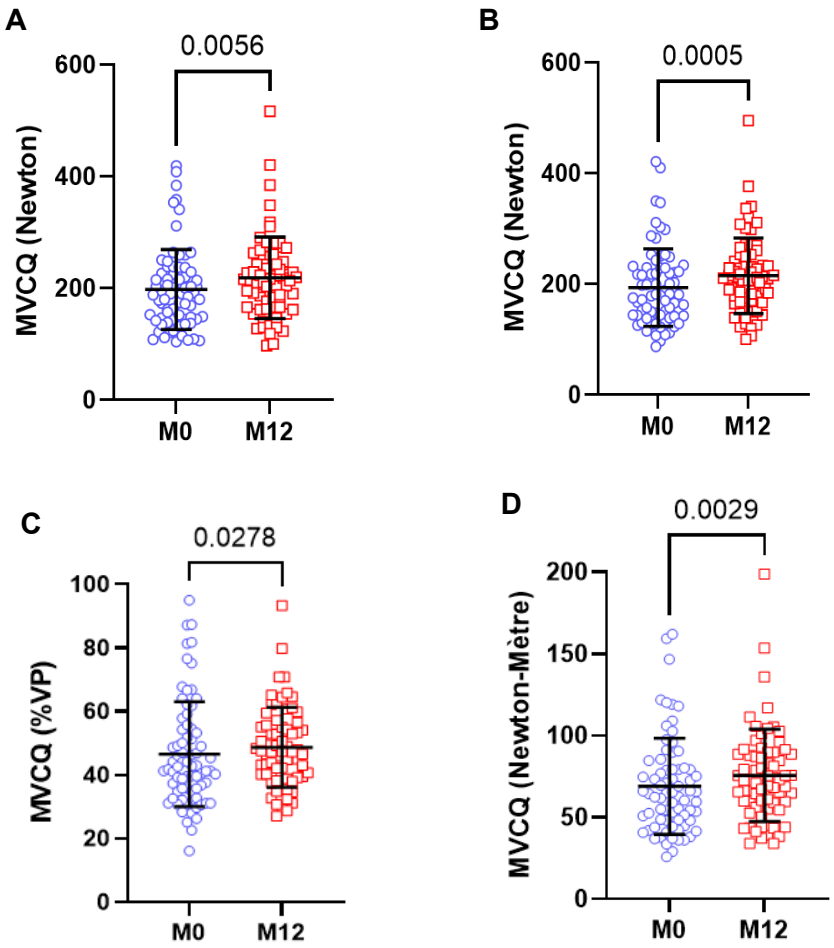

Fig. 9. Effets d'un an de Kaftrio sur le MVCQ exprimé en N, *N*=73 et 68, test T-pairé jambe droite (A) et jambe gauche (B), en %VP, *N*=72 et 68, test T-pairé jambe dominante (C) et en N-m, *N*=73 et 68, test T-pairé jambe dominante (D). *N*, nombre de sujets ; MVCQ, maximal voluntary contraction of the quadriceps test ; N, Newton ; N-m, Newton-mètre ; %VP, pourcentage de valeur prédite ; M0, avant de commencer le traitement ; M12, après 12 mois de traitement.

Danneskiold-Samsøe *et al.* [40] ont établi des valeurs de références de la force isométrique du quadriceps, en N, en fonction de la tranche d'âge et du sexe. La moyenne d'âge de notre population étant de 26.9 ans, les valeurs pour une population de 20-29 ans ont été utilisées (Tableau 6). Les résultats de notre étude, par sexe et par côté mesuré, se retrouvent dans le Tableau 7.

Tableau 6

Valeurs de références de la force isométrique du quadriceps, exprimée en Newton, par sexe et pour une population de 20-29 ans [40].

Sexe	Age, en années	Force du quadriceps, en N
Homme	20-29	242 ±55.8
Femme	20-29	160 ±26.4

Les données relatives à la force sont exprimées en moyenne ± SD.

Définition des abréviations : N, Newton ; SD, déviation standard

Tableau 7

Force isométrique du quadriceps développée par les patients de notre étude, exprimée en Newton en tenant compte du sexe et du côté mesuré, avant et après traitement Kaftrio.

Sexe	Pré-Kaftrio, en N	Post-Kaftrio, en N
Homme	D : 214.61±73.76 G : 209.59 ±74.70	D : 240.38±73.53 G : 233.92±68.54
Femme	D : 167.43±56.76 G : 165.80±52.02	D : 173.57±47.52 G : 175.56±49

Les données relatives à la force sont exprimées en moyenne ± SD.

Définition des abréviations : N, Newton ; SD, déviation standard ; D, jambe droite ; G, jambe gauche.

ii. VEMS et IMC

Le VEMS moyen de notre population avant de commencer le Kaftrio était de 87.10%VP, avec une dispersion des résultats allant de 31%VP pour le patient le plus sévèrement atteint à 150%VP pour le patient le moins atteint. L'ATS a établi un classement de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, en fonction du VEMS exprimé en %VP [41] (Tableau 8). En se basant sur ce classement, le patient qui a récupéré le plus de fonction pulmonaire en un an est passé d'une atteinte sévère, 41%VP, à une atteinte légère, 90%VP. Après un an de traitement, le VEMS moyen du groupe a augmenté de manière significative jusqu'à atteindre la valeur de 96.94%VP (± 17.52) (moyenne ±SD). L'augmentation moyenne absolue était de 10.40%VP (± 10.55) ($p<0.0001$; Fig. 10A). D'après Bhatia *et al.* [42], la MCID de VEMS est de 7.1%VP, pour des patients ayant un VEMS de départ inférieur à 70%VP.

Tableau 8

Classement de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, basé sur le VEMS exprimé en %VP. Adapté en français d'après l'*American Thoracic Society* [41].

Degré de sévérité	VEMS, %VP
Légère	≥70
Modérée	60-69
Modérément sévère	50-59
Sévère	34-49
Très sévère	<34

Définition des abréviations : VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; %VP, pourcentage de valeur prédite.

Concernant **l'IMC**, il a augmenté de manière significative de 22.36 kg/m² (±4.06) (moyenne ±SD) au départ à 23.79 kg/m² (±4.38) à 12 mois. L'augmentation moyenne absolue était de 1.46kg/m² (±1.66SD ; p<0.0001 ; Fig. 10B), ce qui représente une différence moyenne statistiquement significative. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé [43], parmi les 82 patients inclus dans l'étude, 47 (57%) avaient un IMC normal (18.5-24.9 kg/m²) avant de commencer le traitement, 22 (27%) étaient en surpoids (≥ 25kg/m²) et 13 (16%) étaient en sous-poids (<18.5 kg/m²). Au sein de ces derniers, neuf ont atteint un IMC normal à 12 mois.

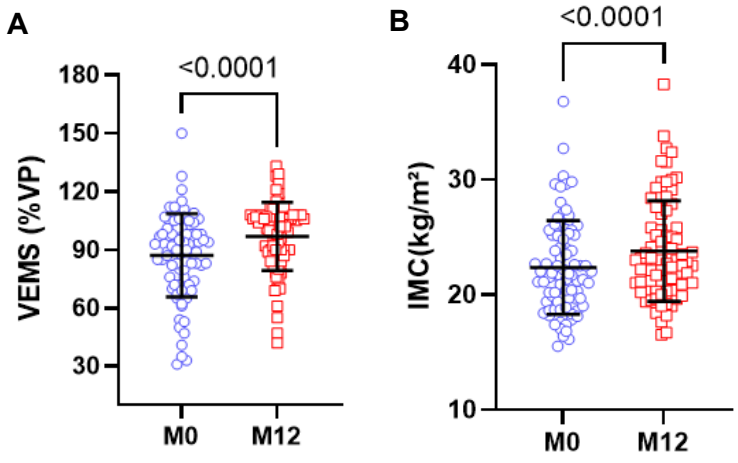

Fig. 10. Effets d'un an de Kaftrio sur le VEMS exprimé en %VP, *N*=82 et 77, test T-pairé (A) et sur l'IMC exprimé en kg/m², *N*=82 et 77, test T-pairé (B). *N*, nombre de sujets ; VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; %VP, pourcentage de valeur prédite ; IMC, indice de masse corporelle ; kg/m², kilogramme divisé par le mètre carré ; M0, avant de commencer le traitement ; M12, après 12 mois de traitement.

iii. La qualité de vie, la toux et l'IU

Les scores moyens du CFQ 14+ et LCQ-VF se sont tous les deux améliorés significativement à 12 mois, contrairement à celui du ICIQ. Avant de commencer le Kaftrio, le score moyen du CFQ 14+ était de 137.22 points (± 13.12) (moyenne ±SD) et a augmenté jusqu'à 142.45 points (±11.40) à 12 mois. L'augmentation moyenne absolue était de 4.67 points (± 10.90 SD ; p=0.0005 ; Fig. 11A). Le score du LCQ-VF est passé de 106.76 points (±22.14) (moyenne ±SD) à 120.33 points (±14.68), ce qui représente une différence moyenne absolue de 13.85 points (± 22.83 SD ; p<0.0001; Fig. 11B). Celle de l'ICIQ n'était que de -0.33 points (1.3 versus 0.77), pour une p valeur de 0.2209 (Fig. 11C).

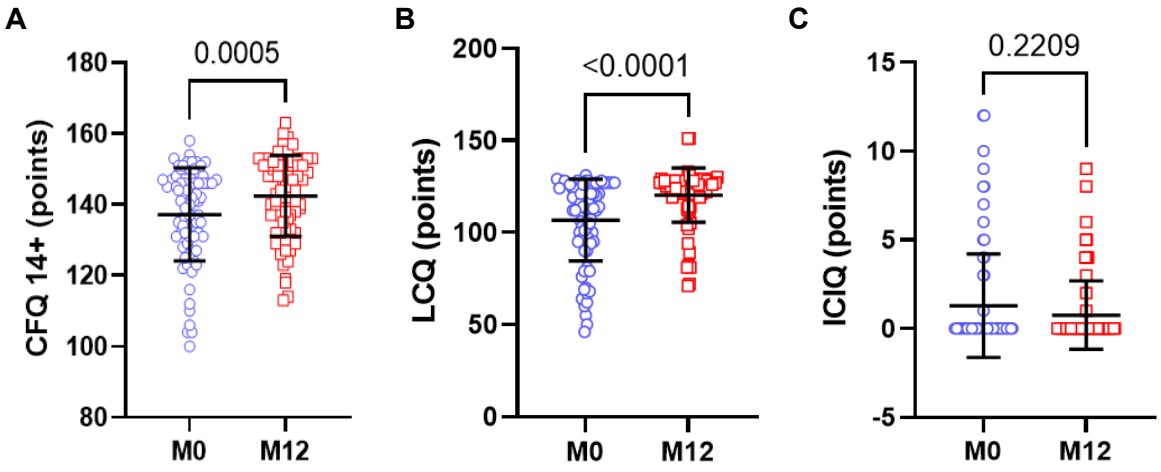

Fig. 11. Effets d'un an de Kaftrio sur la qualité de vie, la toux et l'IU. Score du CFQ 14+ exprimé en points, *N*=77 et 77, test T-pairé (A), score du LCQ-VF exprimé en points, *N*=80 et 76, test T-pairé (B) et score du ICIQ exprimé en points, *N*=81 et 77, test T-pairé (C). *N*, nombre de sujets ; CFQ 14+, auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose pour les patients de 14 ans et plus ; LCQ-VF, leicester cough questionnaire en version française ; ICIQ, international consultation incontinence questionnaire ; M0, avant de commencer le traitement ; M12, après 12 mois de traitement.

4. DISCUSSION

L'objectif primaire de cette étude était de mesurer l'impact d'un an de Kaftrio, une triple combinaison de modulateurs CFTR (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), sur la capacité physique des pwCF âgées de 12 ans et plus, porteur d'au moins une mutation copie de la F508del. Les résultats obtenus sont très encourageants. En effet, les paramètres des trois tests physiques réalisés (6MWT, 1STST, MVCQ) se sont tous améliorés de manière significative.

Dans notre étude, une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la distance de marche lors du 6MWT a été observée. Après un an de traitement, le Kaftrio a permis aux patients étudiés d'obtenir des valeurs davantage proches de celles de la population générale (Fig. 7). A ce jour, les études ayant déjà montré les effets du Kaftrio sur la capacité physique, via les trois tests physiques que nous avons utilisés, sont limitées. En effet, cette dernière est surtout mesurée grâce au CPET. Dans la littérature actuelle sur le Kaftrio, des gains similaires ont été obtenus chez des patients sévèrement atteints au niveau pulmonaire (VEMS <40%VP) et sur une durée plus courte. Carnovale *et al.* [44] ont constaté un gain de 33.8m (p=0.0011) chez 47 pwCF porteuses d'au moins une copie de la mutation F508del, après 24 semaines de traitement. Une étude pilote de trois mois composée de neuf patients étudiés et d'un groupe contrôle de neuf autres patients a, quant à elle, mis en évidence une amélioration de 51.8m (p=0.046) [45]. Nos résultats permettent donc de compléter ces études et d'affirmer que le Kaftrio améliore également l'endurance de marche des patients moins atteints au niveau pulmonaire (VEMS >40%VP) et sur le plus long terme.

Concernant les études axées sur les précédents traitements modulateurs, les résultats sont contradictoires. Lauwers *et al.* [46] ont étudié les effets d'une double combinaison de modulateurs CFTR (lumacaftor-ivacaftor), appelée Orkambi, chez 12 pwCF stables et homozygotes pour la mutation F508del. Ils ont mis en évidence une amélioration de 75m (p=0.02), après 12 semaines. Sur le long terme (12 mois) et chez des pwCF sévèrement atteintes au niveau pulmonaire (VEMS <40%VP), les résultats obtenus avec ce même médicament étaient inférieurs, à ceux précédemment cités, dans une étude observationnelle rétrospective (+55.7m,

p<0.00001, *N*=26) [47] mais supérieurs dans une étude observationnelle prospective (+118m, p=0.0018, *N*=10) [48].

Contrairement à tous ces résultats, une différence non significative de la distance de marche lors du 6MWT (-4.04m, p=0.736, *N*=54) a été constatée dans une étude d'un an sur une autre double combinaison de modulateurs CFTR (tezacaftor-ivacaftor), le Symkevi [49].

Bien que les patients inclus dans l'étude avaient déjà des valeurs similaires à celles de la population générale lors du 1STST avant de commencer le Kaftrio, une augmentation statistiquement significative du nombre de répétitions a été démontrée (Fig. 8). A ce jour, une seule étude a déjà été réalisée pour mettre en évidence les effets des modulateurs CFTR sur le 1STST. Aubriot *et al.* [49] ont relevé une augmentation de 7.26 répétitions (p<0.0001, *N*=54), après un an de traitement Symkevi [49]. Ces résultats sont supérieurs à ceux que nous avons obtenus et dépassent d'ailleurs la MCID estimée à cinq répétitions [39], contrairement aux nôtres.

Malgré le manque de littérature mesurant les effets des modulateurs CFTR sur les paramètres du 1STST, plusieurs études ont démontré une corrélation entre le 1STST et le CPET [24, 39, 50]. Radtke *et al.* [50] ont établi une forte corrélation entre le nombre de répétitions lors du 1STST et la consommation maximale d'oxygène ($V'O_{2peak}$) lors du CPET, chez 15 pwCF adultes. Gruet *et al.* [24], eux, ont démontré une corrélation plus forte en exprimant les résultats du 1STST en nxkg, plutôt qu'en nombre de répétitions. Parmi les études ayant mesuré les effets des modulateurs CFTR sur la capacité physique, en utilisant le CPET, Causer *et al.* [22] ont mis en évidence une amélioration cliniquement significative de la $V'O_{2peak}$, chez trois adolescents homozygotes pour la mutation F508del, ayant pris le Kaftrio pendant six semaines. Plus l'atteinte pulmonaire était sévère, plus l'amélioration était importante. Très récemment, Philipsen *et al.* [51] ont étudié les effets d'un an de Kaftrio sur la capacité physique de 229 pwCF âgées d'au moins 12 ans. Les résultats obtenus ont montré une amélioration statistiquement, mais pas cliniquement, significative de la $V'O_{2peak}$, qui reflète la capacité physique. A ce jour cette étude est celle qui se rapproche le plus de la nôtre. Bien que nous n'ayons pas utilisé les mêmes tests, nos résultats vont dans le même sens que ceux de Philipsen *et al.*, dont les mesures ont été prises grâce au CPET.

Des résultats contradictoires ont été obtenus avec l'Orkambi (lumacaftor-ivacaftor), également chez des patients homozygotes pour la mutation F508del. Rysgaard *et al.* [52] ont démontré une amélioration significative de la $V'O_{2peak}$ chez 91 patients âgés de 12 ans et plus, après un an de traitement. Savi *et al.* [53] ont obtenu des résultats similaires chez trois adultes, après deux ans de traitement. A contrario, Quon *et al.* [54] n'ont pas obtenu d'amélioration de la $V'O_{2peak}$ chez 11 adultes et sur le court terme, un mois. Wilson *et al.* [55] n'en ont pas non plus obtenu chez 70 patients âgés de 12 ans et plus, après 24 semaines de traitement.

La force maximale du quadriceps, exprimée en Newton, a augmenté de manière significative dans les deux jambes. De plus, on note une amélioration supérieure dans la jambe initialement plus faible, la gauche (Fig. 9). Par rapport à la population générale, avant de commencer le traitement, les femmes de notre étude avaient déjà des valeurs dans les normes. La distribution des données était cependant plus large, avec une déviation standard plus importante dans notre population que dans celle de référence. Après 12 mois de Kaftrio, la force s'est améliorée significativement et les valeurs ont rejoint celles de la norme supérieure. Quant aux hommes, les valeurs étaient plutôt dans les normes inférieures avant de commencer le Kaftrio. Elles ont rejoint la moyenne après traitement. Ici encore, la distribution des données était plus large que dans la population de référence.

Dans la littérature, il existe également des équations permettant de calculer les valeurs de références de la force du quadriceps, exprimée, cette fois, en N-m [33]. En utilisant ces équations, les résultats obtenus par nos patients étaient plutôt inférieurs à ceux de la population de référence. Toutefois, dans les deux cas, la force du quadriceps s'est améliorée significativement.

Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer l'amélioration significative de la capacité physique des patients de notre étude, en tenant compte qu'ils n'ont pas suivi d'entrainement musculaire spécifique pendant les 12 mois de traitement. La première est que le Kaftrio a permis d'améliorer la fonction de la protéine CFTR présente dans les muscles squelettiques, majoritairement le quadriceps dans ce cas. Une meilleure fonction de cette protéine entrainerait une meilleure fonction du muscle et, par conséquent, un gain de force. La seconde est que l'amélioration de l'état général des patients, notamment en diminuant la toux et en améliorant la qualité de vie, a permis aux patients d'être plus actifs dans leur vie journalière. De ce fait, ils auraient amélioré leur endurance et gagné en force musculaire. La

troisième est que la marche et le lever de chaise sont des mouvements fréquemment réalisés dans la vie de tous les jours, ce qui pourrait également contribuer à leur amélioration après traitement. Pour confirmer ces hypothèses, de futures études pourraient être réalisées, en mesurant également l'activité journalière des patients avant, pendant et après traitement.

Les objectifs secondaires étaient de mesurer l'impact d'un an de Kaftrio sur la fonction pulmonaire reflétée par le VEMS, l'IMC, la qualité de vie, l'impact de la toux et l'IU. Ici encore, les résultats sont encourageants. Outre l'IU, mesurée grâce à l'ICIQ, l'amélioration de tous les résultats obtenus était statistiquement significative.

L'amélioration de la fonction pulmonaire grâce au Kaftrio a déjà été bien décrite dans la littérature. Nos résultats rejoignent ceux des précédentes études, dont deux études randomisées contrôlées en double aveugle [20, 56]. Middleton *et al.* [20] ont comparé les résultats d'un groupe Kaftrio par rapport à un groupe placebo, pendant 24 semaines. Au total, 403 patients ont été inclus dans l'étude, tous âgés de 12 ans et plus et ayant un génotype F508del-fonction résiduelle. Une amélioration du VEMS supérieure à celle du groupe placebo (*N*=203) a été obtenue dans le groupe Kaftrio (*N*=200). Heijerman *et al.* [56] ont plutôt comparé les effets du Kaftrio par rapport à ceux du Symkevi, chez 113 patients homozygotes pour la mutation F508del. Ici encore, l'amélioration du VEMS du groupe Kaftrio (*N*=55) était supérieure à celle du groupe Symkevi (*N*=52).

Une amélioration de 7.1%VP de VEMS a été considérée comme cliniquement significative par Bhatia *et al.* pour des patients ayant un VEMS de départ inférieur à 70%VP. Dans notre population, le VEMS moyen avant de commencer le Kaftrio était de 87.10%VP et une amélioration de 10.40%VP a été observée (Fig. 10). Ceci nous montre que malgré la meilleure fonction pulmonaire de nos patients avant de commencer le traitement, le Kaftrio a permis de l'améliorer suffisamment pour dépasser la MCID. De plus, le gain de 10% dépasse largement les 2.5% d'erreur de précision maximale acceptée pour les spiromètres, d'après les recommandations de l'ATS [57]. Ceci confirme que le gain est dû à l'amélioration de la fonction pulmonaire grâce au Kaftrio et pas à un manque de précision de l'appareil.

Tel que mentionné précédemment, l'atteinte pulmonaire est la principale cause de mortalité et de morbidité chez les pwCF. L'amélioration de la fonction pulmonaire est donc un point clé pour la survie des pwCF.

Comme attendu et comme déjà démontré dans la littérature, notamment dans des études randomisées contrôlées [20, 56, 58], le Kaftrio a entrainé un gain de poids significatif, reflété par l'IMC, chez les patients inclus dans l'étude (Fig. 10). Nos résultats vont dans le même sens que ceux des précédentes recherches.

Dans la littérature actuelle, la qualité de vie des pwCF est surtout mesurée grâce au *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R), en mettant un accent sur le score obtenu dans le domaine respiratoire. Le score minimal est de 0 et le score maximal de 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie du patient, du point de vue de ses symptômes respiratoires. Dans notre étude, la version française de ce questionnaire (CFQ 14+), validée pour les adolescents et les adultes atteints de CF [34], a été utilisée. Tous les domaines ont été évalués ensemble. De ce fait, nos résultats ne sont pas directement comparables à ceux des précédentes études. Néanmoins, ils rejoignent ceux des recherches antérieures, en montrant une amélioration significative du score obtenu après 12 mois de traitement (Fig. 11). Plusieurs études randomisées contrôlées [20, 56, 58] ont observé une amélioration significative du score du CFQ-R (domaine respiratoire) grâce au Kaftrio, dépassant la MCID estimée à quatre points par Quittner *et al.* [59]. Deux d'entre elles ont comparé le groupe Kaftrio à un groupe contrôle actif : Symkevi pour l'étude de Heijerman *et al.* [56] et Kalydeco (ivacaftor) ou Symkevi pour l'étude de Barry *et al.* [58]. Middleton *et al.* [20] ont plutôt comparé le groupe Kaftrio à un groupe placebo. Ces études se sont déroulées sur 4, 8 et 24 semaines, respectivement.

Une autre étude s'est, quant à elle, concentrée sur les 11 domaines non respiratoires du CFQ-R [60]. Les résultats montrent une amélioration significative du score de 10 domaines pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del, comparé au groupe placebo, après 24 semaines de traitement. Chez les patients homozygotes pour la même mutation, le score de sept domaines s'est amélioré après quatre semaines de traitement.

Notre étude permet donc de compléter les précédentes et de souligner une amélioration du score du CFQ 14+ grâce au Kaftrio, tous domaines confondus, sur le plus long terme et pour les patients porteurs d'au moins une mutation F508del.

La toux chronique a un impact négatif majeur sur la qualité de vie liée à la santé des patients qui en souffrent [61], notamment sur les aspects psychosociaux et physiques [62]. Le LCQ permet d'objectiver cet impact négatif sur différents aspects de la santé et d'identifier leur évolution dans le temps [36]. Dans notre étude, la diminution significative du score du LCQ-VF après 12 mois de Kaftrio (Fig. 11) reflète bien la réduction de la toux et par conséquent son impact sur la qualité de vie des pwCF dans les trois domaines, physique, psychologique et social.

A propos de l'IU, l'hypothèse de départ était que la diminution de la toux permettrait également de la réduire chez les pwCF. Malgré l'amélioration significative du score obtenu au LCQ-VF, qui montre une diminution de la toux, le score de l'ICIQ ne s'est pas amélioré significativement (Fig. 11). L'hypothèse qui permettrait d'expliquer ce résultat est que la population étudiée dans cette étude ne présentait déjà pas, ou très peu, d'IU avant de commencer le traitement. Le score moyen des patients était déjà proche de zéro au départ. Rappelons qu'un score peu élevé signifie que l'IU est peu sévère et/ou a un impact minime sur la vie journalière des patients. A ce jour, il n'existe pas de valeurs de références pour la population générale. Karmakar *et al.* [63] ont défini un classement de la sévérité de l'IU pour une population composée uniquement de femmes : 1-5, légère ; 6-12, modérée ; 13-18, sévère ; 19-21, très sévère. Si nous extrapolons cette classification à notre population, la moyenne se trouve dans la catégorie « légère ». Pour confirmer ou infirmer notre hypothèse de départ, des futures études pourraient être réalisées dans une population de pwCF plus sévèrement atteintes au niveau pulmonaire et ayant un score de l'ICIQ modéré à sévère. Une classification de la sévérité de l'IU pour une population composée d'hommes et de femmes serait également intéressante à définir.

A. Limitations

Plusieurs points peuvent représenter une limitation dans notre étude. Le premier est que, par manque de littérature, les équations de prédiction du 6MWT initialement définies pour une population de 20 à 50 ans ont également été utilisées pour les patients de 17 à 19 ans dans notre étude. Le second est qu'une chaise standard de 46cm de haut a été utilisée lors du 1STST, alors que des recherches récentes ont démontré que les sujets sains sont capables de réaliser un plus grand nombre de répétitions lorsque le test est effectué sur une chaise ajustable, leur

permettant d'avoir 90° de flexion de genoux en position assise [64]. Par ailleurs, les niveaux d'activité physique et d'activité quotidienne, pouvant influencer la capacité physique, n'ont pas été mesurés pendant l'étude. Enfin, grâce à l'amélioration de leur fonction pulmonaire et à la diminution de leur encombrement, certains patients ont pu diminuer leur nombre de séances de kinésithérapie respiratoire hebdomadaire et les ont remplacées par des séances de sport. Afin d'avoir un meilleur contrôle sur l'impact de ce changement, il aurait fallu le suivre méticuleusement pour chaque patient et le prendre en compte dans les statistiques.

B. Perspectives

Pour les futures études mesurant l'impact du Kaftrio sur la capacité physique des pwCF, il serait intéressant de prendre également en compte le niveau d'activité journalière et physique des patients. D'une part pour mettre en évidence, ou non, une augmentation de celles-ci grâce au Kaftrio, d'autre part pour clarifier si elles sont corrélées à l'augmentation de la capacité physique des patients. De plus, il serait pertinent d'évaluer les effets de la complémentarité du Kaftrio et d'un programme d'entrainement spécifique sur l'amélioration de la capacité physique. Par ailleurs, il serait intéressant de reprendre les mesures dans un an, ou plus, afin d'évaluer si les paramètres des patients ont continué de s'améliorer, ou si un effet plafond a été observé. Concernant l'IU, seul paramètre qui ne s'est pas amélioré dans notre étude, une étude sur une population présentant une atteinte pulmonaire et un niveau d'IU modérés à sévères serait judicieuse, pour mesurer l'éventuel lien entre les deux. Enfin, étant donné que les patients souffrent moins de symptômes respiratoires et d'autres symptômes associés à la CF, le rôle du kinésithérapeute dans le traitement des pwCF éligibles au Kaftrio serait-il susceptible de changer à l'avenir ?

Afin de compléter la littérature, il serait intéressant d'une part de développer des valeurs de références pour le 1STST et des équations de prédictions du 6MWT pour une population de 17 à 19 ans et d'autre part d'élaborer une classification de la sévérité de l'IU pour une population composée d'hommes et de femmes.

5. CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de mesurer, après un an de traitement, l'impact du Kaftrio sur la capacité physique et les symptômes associés à la CF des patients qui y sont éligibles. Ce nouveau traitement, composé pour la première fois d'une triple combinaison de modulateurs CFTR, est prometteur pour l'avenir des patients atteints de CF. En effet, en réponse à notre question de départ, nous avons pu mettre en évidence une amélioration statistiquement significative de tous les paramètres utilisés pour mesurer la capacité physique des pwCF : l'endurance de marche (6MWT), la force fonctionnelle des membres (1STST) et la force du quadriceps (MVCQ). De plus, nous avons noté une amélioration cliniquement significative de la distance de marche lors du 6MWT. Ces résultats pourraient être expliqués d'une part par l'augmentation de la fonction de la protéine CFTR présente dans les muscles squelettiques, qui permettrait d'améliorer la fonction musculaire, d'autre part par l'augmentation du niveau d'activité journalière des patients, grâce à l'amélioration de leur état général. Le Kaftrio a aussi permis de diminuer la toux (LCQ-VF) et d'améliorer la qualité de vie des pwCF (CFQ 14+), tous deux significativement. Le seul paramètre qui ne s'est pas amélioré significativement est l'IU. Elle était cependant déjà peu présente dans notre population de départ. Enfin, comme attendu, la fonction pulmonaire, reflétée par le VEMS, et l'IMC se sont tous les deux également améliorés significativement. Tous les paramètres précédemment cités font partie intégrante du quotidien des pwCF, et de toute personne non atteinte de CF. Leur amélioration, grâce au Kaftrio, est donc susceptible de contribuer à une amélioration de leur vie journalière et, plus tard peut-être, de leur avenir. Ces changements pourraient également modifier le rôle du kinésithérapeute dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

A ce jour, en Belgique, le Kaftrio est accessible aux pwCF porteuses d'au moins une copie de la mutation F508del, âgées de six ans et plus. Cela couvre déjà une grande partie de la population atteinte de CF mais malheureusement pas encore son entièreté. Cette avancée scientifique donne néanmoins de l'espoir pour de futures recherches qui permettraient aux patients plus jeunes, porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del, d'y avoir accès précocement et ainsi éviter les dégâts irréversibles dus au mauvais fonctionnement de la protéine CFTR.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.
2. Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J, Prasad V, Fox A, et al. ECFSPR Annual Report 2021. 2023.
3. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2023.
4. Muco.be. Espérance de vie : what's in a name 2023 [Available from: https://www.muco.be/fr/esperance-de-vie-whats-in-a-name/.
5. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.
6. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. Science. 1989;245(4922):1073-80.
7. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet. 2021;397(10290):2195-211.
8. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. Semin Respir Crit Care Med. 2022.
9. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Chiaw PK, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. Annals of Neurology. 2010;67(6):802-8.
10. Troosters T, Langer D, Vrijsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2009;33(1):99-106.
11. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. Cellular and Molecular Life Sciences. 2017;74(1):93-115.
12. Frayman KB, Kazmerski TM, Sawyer SM. A systematic review of the prevalence and impact of urinary incontinence in cystic fibrosis. Respirology. 2018;23(1):46-54.
13. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(8):662-74.
14. Cystic Fibrosis Mutation Database 2011 [Available from: http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html.
15. The Clinical and Functinal Translation of CFTR (CFTR2) [Available from: http://cftr2.org/mutations_history.
16. Burgener EB, Moss RB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. Curr Opin Pediatr. 2018;30(3):372-7.
17. Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, Maia C, Almeida S, Ferreira R, et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2022;13:204062232210981.
18. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. Drugs. 2019;79(18):2001-7.
19. European Commission Approves KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) in Combination With Ivacaftor to Treat Cystic Fibrosis in People Ages 12 Years and Older [press release]. Aug 21 2020.
20. 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. 2019;381(19):1809-19.

21. Caterini JE, Ratjen F, Barker AR, Williams CA, Rendall K, Schneiderman JE, et al. Exercise intolerance in cystic fibrosis-the role of CFTR modulator therapies. J Cyst Fibros. 2022;21(2):282-92.
22. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Wallbanks SR, Pulsford RM, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves exercise capacity in adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2022;57(11):2652-8.
23. Saynor ZL, Gruet M, McNarry MA, Button B, Morrison L, Wagner M, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. European Respiratory Review. 2023;32(169):230029.
24. Gruet M, Peyré-Tartaruga LA, Mely L, Vallier J-M. The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. Respiratory Care. 2016;61(12):1620-8.
25. Le médicament Kaftrio contre la mucoviscidose sera remboursé à partir du 1er septembre 2022 [press release]. 2022.
26. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.
27. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard Reference for the Six-Minute-Walk Test in Healthy Children Aged 7 to 16 Years. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;176(2):174-80.
28. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
29. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. Respiratory Medicine. 2006;100(9):1573-8.
30. Haile SR, Fühner T, Granacher U, Stocker J, Radtke T, Kriemler S. Reference values and validation of the 1-minute sit-to-stand test in healthy 5–16-year-old youth: a cross-sectional study. BMJ Open. 2021;11(5):e049143.
31. Strassmann A, Steurer-Stey C, Lana KD, Zoller M, Turk AJ, Suter P, et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. International Journal of Public Health. 2013;58(6):949-53.
32. Bachasson D, Villiot-Danger E, Verges S, Hayot M, Perez T, Chambellan A, et al. Mesure ambulatoire de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps chez le patient BPCO. Revue des Maladies Respiratoires. 2014;31(8):765-70.
33. Hogrel J-Y, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. Development of a French Isometric Strength Normative Database for Adults Using Quantitative Muscle Testing. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2007;88(10):1289-97.
34. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs J-M. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. Quality of Life Research. 2003;12(1):63-76.
35. Reychler G, Schinckus M, Fremault A, Liistro G, Pieters T. Validation of the French version of the Leicester Cough Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2015;12(4):313-9.
36. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax. 2003;58(4):339-43.
37. Ward N, Stiller K, Rowe H, Holland AE. The psychometric properties of the Leicester Cough Questionnaire and Respiratory Symptoms in CF tool in cystic fibrosis: A preliminary study. Journal of Cystic Fibrosis. 2017;16(3):425-32.

38. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44(6):1428-46.
39. Radtke T, Puhan MA, Hebestreit H, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test--A simple functional capacity test in cystic fibrosis? J Cyst Fibros. 2016;15(2):223-6.
40. Danneskiold-Samsøe B, Bartels EM, Bülow PM, Lund H, Stockmarr A, Holm CC, et al. Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. Acta Physiol (Oxf). 2009;197 Suppl 673:1-68.
41. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis. 1991;144(5):1202-18.
42. Bhatia R, Kaye M, Roberti-Miller A. Longitudinal assessment of exercise capacity and quality of life outcome measures in cystic fibrosis: A year-long prospective pilot study. J Eval Clin Pract. 2020;26(1):236-41.
43. WHO. A healthy lifestyle - WHO recommendations 2010 [Available from: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations.
44. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. Respir Med. 2021;189:106646.
45. Gur M, Bar-Yoseph R, Hanna M, Abboud D, Keidar Z, Palchan T, et al. Effect of Trikafta on bone density, body composition and exercise capacity in CF: A pilot study. Pediatr Pulmonol. 2023;58(2):577-84.
46. Lauwers E, Belmans D, Mignot B, Ides K, Van Hoorenbeeck K, Snoeckx A, et al. The short-term effects of ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) on regional and distal lung structures using functional respiratory imaging. Ther Adv Respir Dis. 2021;15:17534666211046774.
47. Salvatore D, Terlizzi V, Francalanci M, Taccetti G, Messore B, Biglia C, et al. Ivacaftor improves lung disease in patients with advanced CF carrying CFTR mutations that confer residual function. Respir Med. 2020;171:106073.
48. Wark PAB, Cookson K, Thiruchelvam T, Brannan J, Dorahy DJ. Lumacaftor/ Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. BMC Pulm Med. 2019;19(1):106.
49. Aubriot A, Penelle M, Gonçalvès C, Berardis S, Goubau C, Reychler G, et al. One year effect of tezacaftor and ivacaftor on functional exercise capacity and muscle strength in people with cystic fibrosis. Heliyon. 2024;10(5):e26729.
50. Radtke T, Hebestreit H, Puhan MA, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis - Insights into cardiorespiratory responses. J Cyst Fibros. 2017;16(6):744-51.
51. Philipsen LKD, Olesen HV, Jensen JH, Olsen MF, Faurholt-Jepsen D, Buchvald F, et al. Changes in exercise capacity in people with Cystic Fibrosis after one year of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment - A Danish prospective cohort. J Cyst Fibros. 2024.
52. Rysgaard UK, Pedersen CL, Jensen JH, Sørensen L, Philipsen LKD, Leo-Hansen C, et al. Change in exercise capacity measured by Cardio-pulmonary Exercise Testing (CPET) in Danish people with cystic fibrosis after initiation of treatment with Lumacaftor/Ivacaftor and Tezacaftor/Ivacaftor. J Cyst Fibros. 2022;21(5):844-9.

53. Savi D, Schiavetto S, Simmonds NJ, Righelli D, Palange P. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on physical activity and exercise tolerance in three adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019;18(3):420-4.
54. Quon BS, Ramsook AH, Dhillon SS, Mitchell RA, Boyle KG, Wilcox PG, et al. Short-term effects of Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) on exertional symptoms, exercise performance, and ventilatory responses in adults with cystic fibrosis. Respir Res. 2020;21(1):135.
55. Wilson J, You X, Ellis M, Urquhart DS, Jha L, Duncan M, et al. VO2max as an exercise tolerance endpoint in people with cystic fibrosis: Lessons from a lumacaftor/ivacaftor trial. Journal of Cystic Fibrosis. 2021;20(3):499-505.
56. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
57. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;200(8):e70-e88.
58. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021;385(9):815-25.
59. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest. 2009;135(6):1610-8.
60. Fajac I, Daines C, Durieu I, Goralski JL, Heijerman H, Knoop C, et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Journal of Cystic Fibrosis. 2023;22(1):119-23.
61. Chamberlain SAF, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C, et al. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. Lung. 2015;193(3):401-8.
62. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of Chronic Cough on Quality of Life. Archives of Internal Medicine. 1998;158(15):1657-61.
63. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. A new validated score for detecting patient-reported success on postoperative ICIQ-SF: a novel two-stage analysis from two large RCT cohorts. International Urogynecology Journal. 2017;28(1):95-100.
64. Kuhn M, Vollenweider S, Clarenbach CF, Kohlbrenner D. The effects of standardised versus individualised seat height on 1-minute sit-to-stand test performance in healthy individuals: a randomised crossover trial. European Journal of Applied Physiology. 2023;123(7):1543-51.

7. ANNEXES

Annexe A : Accord du comité d'éthique

UCLouvain

Université Catholique de Louvain
Faculté de médecine

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire

Bruxelles, ce 25 septembre 2023

A l'investigateur responsable:
Prof. Sophie GOHY
Pneumologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc

AMENDEMENT – avis favorable

Concerne : 2021/21JUI/282 - N° Enregistrement Belge : B4032021000078

N° Protocole : SYMKEVI
Acronyme : SYMKEVI
Intitulé : Clinical Evaluation of a new fundamental treatment (Symkevi®) in patients with cystic fibrosis homozygous for F508del mutation or residual-function heterozygotes

Cher Collègue,

Le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Saint-Luc - UCL a pris connaissance de l'amendement substantiel (reçu le 23.08.2023) relatif à l'étude susmentionnée et portant sur la mise à jour des documents suivants :

- Protocole v3_dd08.08.2023
- Information aux parents v3_dd08.08.2023
- Consentement enfants v3_dd08.08.2023
- Consentement adulte v3_dd08.08.2023
- Questionnaire patient_dd08.08.2023

En tant que comité d'éthique principal désigné par le promoteur, selon les directives de la loi du 07 mai 2004, nous approuvons cet amendement et marquons notre accord pour la poursuite de ce projet.

Nous rappelons à l'investigateur qu'il est personnellement responsable de cette étude et au promoteur qu'il est responsable de la conformité linguistique des formulaires d'information et de consentement et de leur distribution aux différents comités d'éthique locaux.

Nous vous prions d'agréer, cher Collègue, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Mme A. GABRIEL
Membre CEHF

Prof. J.-M. MALOTEAUX
Président

Promenade de l'Alma 51 bte B1.43.03 - 1200 Bruxelles
Tél. : 02/764.55.14 E-mail : commission.ethique-saintluc@uclouvain.be

Page 1 sur 1

Cliniques universitaires SAINT-LUC	Composition du Comité d'éthique hospitalo-facultaire nominatif	UCLouvain
		Commission d'éthique hospitalo-facultaire
CEHF-FORM-006-16.0		Date d'application : 18/09/2023

Comité d'éthique hospitalo-facultaire (CEHF)

COMPOSITION (cfr CEHF-DSQ-005_Description fonctionnement CEHF)

▪ Président	▪ Jean-Marie MALOTEAUX, Docteur en médecine
▪ Vice-présidents	▪ Véronique DUVEILLER, Pharmacien ▪ Emmanuelle VAN HELLEPUTTE, Juriste et représentante des patients* ▪ Yves HUMBLET, Docteur en médecine
▪ Secrétaire	▪ Isabelle SCHEERS, Docteur en médecine
▪ Docteurs en Médecine attachés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc ou à la Faculté de Médecine de l'UCL	▪ Martine BERLIERE ▪ Yves HORSMANS ▪ Luc ROEGIERS[I] ▪ Bénédicte BRICHARD ▪ Christiane VERMYLEN
▪ Médecins Omnipraticiens ou Extérieurs aux Cliniques Universitaires Saint-Luc	▪ Dominique LAMY ▪ Patrick EVRARD (Cliniques Mont-Godinne)[I]
▪ Ethicien	▪ Eric GAZIAUX ▪ Alain LOUTE
▪ Juriste	▪ Geneviève SCHAMPS
▪ Infirmières (Cliniques universitaires Saint-Luc) et Assistante Sociale	▪ Cécile COUPEZ ▪ Oknam MICHOTTE[I]
▪ Psychologue	▪ Nicolas VERMEULEN[I]
▪ Pharmaciens Hospitalier des Cliniques Universitaires Saint-Luc	▪ Pascale de PIERPONT[I] ▪ Séverine HALLEUX[I]
▪ Méthodologiste	▪ Niko SPEYBROECK
▪ Collaborateurs Scientifiques, PhD	▪ Isabelle de HEMPTINNE[I] ▪ Anne GABRIEL[I]
▪ Représentants Volontaires Sains	▪ Olivier BLEUS et/ou Stéphanie CHAPUT[I]

[I]: *invité*

* *Membre remplaçant comme représentante des patients : Aurélie Carlier*

Annexe B : Formulaire de consentement éclairé signé par les patients adultes avant de commencer l'étude

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES	**Formulaire type d'information aux patients pour les études réalisées par les étudiants et paramédicaux**
N°: AAHRPP-FORM-030 / REV 002	Date d'application : 11/03/2016
Rédigé par : Dominique VAN OPHEM	Vérifié par : Dominique VAN OPHEM
Liens vers :	

INFORMATION AU PATIENT

Evaluation clinique des patients atteints de mucoviscidose lors de la mise en route d'un nouveau traitement fondamental.

Vous êtes invité(e) à participer de façon volontaire à une expérimentation. Avant d'accepter d'y participer, il est important de lire ce formulaire qui en décrit l'objectif et les modalités pratiques. Vous avez le droit de poser à tout moment des questions en rapport avec cette expérimentation.

Objectif et description de l'expérimentation

Il s'agit d'une expérimentation qui devrait inclure environ 70 patients atteints de mucoviscidose (enfants et adultes).

L'objectif de cette expérimentation consiste à évaluer l'effet des modulateurs de CFTR sur la force musculaire, la fonction respiratoire, la qualité de vie et la fonction urinaire

Si vous acceptez de participer à cette expérimentation, il vous sera demandé de réaliser plusieurs tests afin d'évaluer les effets du nouveau traitement. Tous les tests seront réalisés avant le début du traitement, puis après 1 mois, 4 mois, 7 mois, 1 an, puis chaque année. Ces examens ne sont pas douloureux mais prennent un peu de temps (environ 30 minutes).

Pour mesurer la force musculaire, nous vous demanderons de réaliser trois tests. Le premier test est le « 1-minute sit to stand » qui consiste à se lever et se rasseoir d'une chaise le plus de fois possible en 1 minute. Le deuxième test est le « test de marche de six minutes » qui consiste à marcher en réalisant la plus grande distance possible en effectuant des allers-retours durant 6 minutes (sur une distance de 30 mètres). Le troisième test est une mesure de la force de votre quadriceps lors d'un mouvement d'extension de votre jambe par rapport à la cuisse (vous devez

fournir la force la plus grande possible) avec un dynamomètre (petit dispositif placé sur la face antérieure de la jambe, près de la cheville, permettant d'évaluer la force de manière rapide et non douloureuse).

Pour mesurer la fonction respiratoire nous allons réaliser deux tests. Le premier test est une spirométrie (une inspiration maximale suivie d'une expiration maximale dans un embout buccal). Le second test consiste à remplir un questionnaire d'évaluation de la toux (LCQ Leicester cough questionnaire).

Pour mesurer votre qualité de vie, nous vous demandons de remplir un questionnaire spécifique de la mucoviscidose (CFQ-R), adapté en fonction de l'âge.

L'évaluation de la fonction urinaire se fera aussi avec un questionnaire de consultation internationale sur l'incontinence (ICIQ).

Les tests seront réalisés avec les kinésithérapeutes, Anne-Sophie Aubriot et Morgane Penelle ou le Docteur Berardis (pneumo-pédiatre), le Pr Goubau (pneumo-pédiatre) ou le Professeur Gohy (pneumologue adulte).

Promoteur de l'expérimentation

Le promoteur et l'investigateur principal de l'expérimentation est le Professeur Sophie Gohy, pneumologue aux cliniques universitaires St Luc. Anne-Sophie Aubriot, Kinésithérapeute du centre de la Mucoviscidose aux cliniques universitaires St Luc réalisera l'ensemble des expérimentations en collaboration avec les co-investigateurs Docteur Silvia Berardis, Pr Goubau, Morgane Penelle (kinésithérapeute) et les coordinatrices du centre de la mucoviscidose.

Le médiateur de l'expérimentation est le Professeur Sophie Gohy.

Participation volontaire

Votre participation à cette expérimentation est entièrement volontaire et vous avez le droit de refuser d'y participer. Vous avez également le droit de vous retirer de l'expérimentation à tout moment, sans en préciser la raison, même après avoir signé le formulaire de consentement. Vous n'aurez pas à fournir de raison au retrait de votre consentement à participer ; toutefois, les données collectées jusqu'à l'arrêt de la participation à l'expérimentation font partie intégrante de celle-ci. Votre refus de participer à cette expérimentation n'entraînera pour vous aucune pénalité ni perte d'avantage. Votre traitement médical ne sera pas affecté par votre décision. Votre médecin traitant sera averti de votre participation à l'expérimentation si vous le désirez.

Bénéfices

Nous ne pouvons vous assurer que si vous acceptez de participer à cette expérimentation vous tirerez personnellement un quelconque bénéfice direct de votre participation. Mais nous pourrons néanmoins vous renseigner sur l'état de votre force musculaire, respiratoire et qualité de vie. Et ceux avant et après la prise de votre nouveau traitement.

Assurance

Si vous ou vos ayants droit (famille) subissez un dommage lié à cette expérimentation, ce dommage sera indemnisé par le promoteur de l'étude conformément à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004. Vous ne devez prouver la faute de quiconque.

Protection de la vie privée

Votre identité et votre participation à cette expérimentation demeureront strictement confidentielles. Vous ne serez pas identifié(e) par votre nom ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'étude.
La protection des données personnelles est assurée par la loi du 8 Décembre 1992 relative à la protection de la vie privée.

Comité d'éthique

Cette expérimentation est évaluée par un comité d'éthique indépendant, à savoir le comité d'éthique hospitalo-facultaire de Saint-Luc qui a émis un avis favorable le 22/07/2021.

Personnes à contacter si vous avez des questions à propos de l'expérimentation

Si vous estimez avoir subi un dommage lié à l'expérimentation ou si vous avez des questions, voulez donner un avis ou exprimer des craintes à propos de l'expérimentation ou à propos de vos droits en tant que patient participant à une étude clinique, maintenant, durant ou après votre participation, vous pouvez contacter:

Responsable de l'étude: Aubriot Anne-sophie . Téléphone: 027647020.
Médiateur de l'étude : Professeur Sophie Gohy. Téléphone: 027648064.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE AU PATIENT

1. Je soussigné(e) (nom et prénom),

   .....

   déclare avoir lu l'information qui précède et accepter de participer à l'étude : *Evaluation clinique des patients atteints de mucoviscidose lors de la mise en route d'un nouveau traitement fondamental.*

2. On m'a remis une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que de la note d'information destinée au patient. J'ai reçu une explication concernant la nature, le but, la durée de l'enquête et j'ai été informé(e) de ce qu'on attend de ma part. On m'a donné le temps et l'occasion de poser des questions sur l'enquête; toutes mes questions ont reçu une réponse satisfaisante.

3. J'ai été informé(e) de l'existence d'une assurance.

4. Je sais que cette enquête a été soumise et approuvée par le Comité d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

5. Je suis libre de participer ou non, de même que d'arrêter l'enquête à tout moment sans qu'il soit nécessaire de justifier ma décision et sans que cela n'entraîne le moindre désavantage.

6. En signant ce document, j'autorise l'utilisation des données me concernant dans le respect de la loi belge du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient et de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation humaine.

7. Je consens de mon plein gré à participer à cette enquête.

_____ _____

Prénom, nom et Signature du patient(e) *Date (jour/mois/année)*

Je, soussigné, Mme/Mlle/Mr …….. confirme que j'ai expliqué la nature, le but et la durée de l'enquête au patient(e) mentionné(e) ci-dessus.

_____	_____
Nom et Signature de la personne qui procure l'information	*Date (jour/mois/année)*

Annexe C : Formulaire de consentement éclairé signé par les patients enfants avant de commencer l'étude

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES	**Formulaire type d'information aux patients pour les études réalisées par les étudiants et paramédicaux**
N°: AAHRPP-FORM-030 / REV 002	Date d'application : 11/03/2016
Rédigé par : Dominique VAN OPHEM	Vérifié par : Dominique VAN OPHEM
Liens vers :	

INFORMATION AU PATIENT

Tu es invité(e) à participer, si tu le souhaites, à une expérience. Avant d'accepter d'y participer, il est important que tu saches ce que nous allons faire et à quoi cela va servir. Tu as le droit de poser à tout moment des questions.

Comment allons-nous faire ? Pourquoi allons-nous faire cela ?

Nous allons demander à tous les patients du centre de la mucoviscidose, ayant le droit au remboursement des modulateurs du CFTR, de participer à notre expérience. Ce seront des enfants (de + 6 ans) mais aussi des adultes.

L'objectif de l'expérience est d'évaluer l'effet des modulateurs du CFTR (le nouveau traitement qui aide la protéine muco à mieux fonctionner) sur tes muscles, ta respiration, ta qualité de vie.

Est-ce que le médicament rend tes muscles plus fort ? Est-ce que le médicament améliore ton souffle? Est-ce que le médicament améliore ton quotidien? Est-ce que le médicament diminue les problèmes de fuite d'urinaire? Cela pourra servir à voir si le médicament est efficace, pour toi mais aussi pour toutes les personnes qui ont la mucoviscidose, qui utilisent aussi ce médicament.

Si tu acceptes de participer à cette expérience, nous te demanderons de faire plusieurs évaluations qui nous aideront à mesurer comment le médicament agit sur toi. Pour mesurer ta force, nous allons te demander de faire trois tests. Le premier consiste à te lever et t'asseoir sur une chaise le plus de fois possible pendant 1 minute. Le deuxième consiste à lever le plus fort possible une de tes deux jambes alors que tu es assis. Le troisième consiste à marcher la plus grande distance possible en 6 minutes.

Pour mesurer ton souffle et ta respiration nous allons faire deux tests. Pour le premier, nous allons te demander de souffler le plus fort et le plus longtemps possible dans une machine. Le deuxième consiste à remplir un questionnaire sur ta toux avec tes parents.

Pour mesurer ta qualité de vie nous allons te donner un questionnaire à remplir avec tes parents sur ton quotidien.
Pour mesurer la fonction urinaire nous allons utiliser un questionnaire spécifique, à remplir aussi avec tes parents.
Tous les tests seront faits avant le début du médicament puis après 1mois, 4 mois, 7 mois, 1 ans puis chaque année durant 5 ans. Ça ne fait pas mal mais ça prend juste un peu de temps. Ce sont les kinésithérapeutes, Morgane Penelle et Anne-Sophie Aubriot ou le Docteur Silvia Berardis/Christophe Goubau (qui s'occupent des enfants) ou le Professeur Gohy (qui s'occupent des adultes) qui feront les tests avec toi.

Qui fait l'expérience ?

Le responsable de l'expérience est le Docteur Sophie Gohy, qui s'occupe des adultes à St-Luc. Elle sera aidée par les Docteur Silvia Berardis/Christophe Goubau, (qui s'occupent des enfants), Morgane Penelle et Anne-Sophie Aubriot, (qui sont kinésithérapeutes) mais aussi par les coordinatrices du centre de la Mucoviscidose.

Veux-tu participer ?

Tu as tout à fait le droit de choisir si tu veux participer à l'expérience. Tu peux refuser d'y participer et même sans dire pourquoi. Si tu acceptes de participer mais que tu changes d'avis après, tu peux toujours arrêter de faire partie de l'expérience. Quoi que tu choisisses tu, ça ne changera pas ton traitement et le médecin s'occupera toujours de toi. On ne sera pas fâché.

Nous ne dirons rien.

Si tu acceptes de faire les tests, nous ne dirons à personne ce que tu auras fait comme résultat. Tout cela reste secret entre l'équipe des médecins, infirmiers et kinés.

A qui poser tes questions si tu en as ?

Si tu n'es pas content de l'expérience ou si tu as des questions, si tu veux donner ton avis ou exprimer tes peurs à propos des tests, tu peux toujours contacter les personnes suivantes :
Aubriot Anne-sophie. Téléphone: 027647020.
Docteur Sophie Gohy. Téléphone: 027648064.
Tu peux toujours aussi poser les questions au Docteur Silvia Berardis, aux coordinatrices (Marie, Aude et Catherine) ou aux kinés du centre (Morgane et Anne-Sophie)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE AU PATIENT

1. Je soussigné(e) (nom et prénom),

   .....

   déclare avoir lu l'information qui précède et accepte de participer à l'étude : *Evaluation clinique des patients atteints de mucoviscidose lors de la mise en route d'un nouveau traitement fondamental.*

2. On m'a remis une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que de la note d'information destinée à mes parents et à moi-même. J'ai reçu une explication concernant la nature, le but, la durée de l'enquête et j'ai été informé(e) de ce qu'on attend de moi. On m'a donné le temps et l'occasion de poser des questions sur l'enquête; toutes mes questions ont reçu une réponse satisfaisante.

3. J'ai été informé(e) de l'existence d'une assurance.

4. Je sais que cette enquête a été soumise et approuvée par le Comité d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

5. Je suis libre de décider de participer, de même que d'arrêter l'enquête à tout moment sans qu'il soit nécessaire de justifier ma/sa décision et sans que cela n'entraîne le moindre désavantage.

6. En signant ce document, j'autorise l'utilisation de mes données dans le respect de la loi belge du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient et de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation humaine.

7. Je consens de mon plein gré à participer à cette étude.

Prénom, nom et Signature de l'enfant.	*Date (jour/mois/année)*

Je, soussigné, Mme/Mlle/Mr …….. confirme que j'ai expliqué la nature, le but et la durée de l'enquête au patient(e) mentionné(e) ci-dessus.

_____ _____

Nom et Signature de la personne qui procure l'information *Date (jour/mois/année)*

Annexe D : Formulaire de consentement éclairé signé par les parents des patients enfants avant de commencer l'étude

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES	**Formulaire type d'information aux patients pour les études réalisées par les étudiants et paramédicaux**
N°: AAHRPP-FORM-030 / REV 002	Date d'application : 11/03/2016
Rédigé par : Dominique VAN OPHEM	Vérifié par : Dominique VAN OPHEM
Liens vers :	

INFORMATION AU PATIENT

Evaluation clinique des patients atteints de mucoviscidose lors de la mise en route d'un nouveau traitement fondamental.

Cher parents, votre enfant est invité(e) à participer de façon volontaire à une expérimentation. Avant d'accepter d'y participer, il est important de lire ce formulaire qui en décrit l'objectif et les modalités pratiques. Vous avez le droit de poser à tout moment des questions en rapport avec cette expérimentation.

Objectif et description de l'expérimentation

Il s'agit d'une expérimentation qui devrait inclure environ 70 patients atteints de mucoviscidose (enfants et adultes).

L'objectif de cette expérimentation consiste à évaluer l'effet des modulateurs du CFTR sur la force musculaire, la fonction respiratoire, la qualité de vie et la fonction urinaire

Si vous acceptez votre enfant à participer à cette expérimentation, il lui sera demandé de réaliser plusieurs tests afin d'évaluer les effets du nouveau traitement. Tous les tests seront réalisés avant le début du traitement, puis après 1 mois, 4 mois, 7 mois, 1 an, puis chaque année. Ces examens ne sont pas douloureux mais prennent un peu de temps (environ 30 minutes).

Pour mesurer la force musculaire, nous lui demanderons de réaliser trois tests. Le premier test est le « 1-minute sit to stand » qui consiste à se lever et se rasseoir d'une chaise le plus de fois possible en 1 minute. Le deuxième test est le « test de marche de six minutes » qui consiste à marcher en réalisant la plus grande distance possible en effectuant des allers-retours durant 6 minutes (sur une distance de 30 mètres). Le troisième test est une mesure de la force de votre

quadriceps lors d'un mouvement d'extension de votre jambe par rapport à la cuisse (vous devez fournir la force la plus grande possible) avec un dynamomètre (petit dispositif placé sur la face antérieure de la jambe, près de la cheville, permettant d'évaluer la force de manière rapide et non douloureuse).

Pour mesurer la fonction respiratoire nous allons réaliser deux tests. Le premier test est une spirométrie (une inspiration maximale suivie d'une expiration maximale dans un embout buccal). Le second test consiste à remplir un questionnaire d'évaluation de la toux (LCQ Leicester cough questionnaire).

Pour mesurer sa qualité de vie, nous lui demandons de remplir un questionnaire spécifique de la mucoviscidose (CFQ-R), adapté en fonction de l'âge.

L'évaluation de la fonction urinaire se fera aussi avec un questionnaire de consultation internationale sur l'incontinence (ICIQ).

Les tests seront réalisés avec les kinésithérapeutes, Anne-Sophie Aubriot et Morgane Penelle ou le Docteur Berardis (pneumo-pédiatre), le Pr Goubau (pneumo-pédiatre) ou le Professeur Gohy (pneumologue adulte).

Promoteur de l'expérimentation

Le promoteur et l'investigateur principal de l'expérimentation est le Professeur Sophie Gohy, pneumologue aux cliniques universitaires St Luc. Anne-Sophie Aubriot, Kinésithérapeute du centre de la Mucoviscidose aux cliniques universitaires St Luc réalisera l'ensemble des expérimentations en collaboration avec les co-investigateurs Docteur Silvia Berardis, Pr Goubau, Morgane Penelle (kinésithérapeute) et les coordinatrices du centre de la mucoviscidose.

Le médiateur de l'expérimentation est le Professeur Sophie Gohy.

Participation volontaire

Sa participation à cette expérimentation est entièrement volontaire et il a le droit de refuser d'y participer. Il a également le droit de se retirer de l'expérimentation à tout moment, sans en préciser la raison, même après avoir signé le formulaire de consentement. Vous n'aurez pas à fournir de raison au retrait de son consentement à participer ; toutefois, les données collectées jusqu'à l'arrêt de la participation à l'expérimentation font partie intégrante de celle-ci. Son refus de participer à cette expérimentation n'entraînera pour lui aucune pénalité ni perte d'avantage. Le traitement médical ne sera pas affecté par votre décision. Votre médecin traitant sera averti de votre participation à l'expérimentation si vous le désirez.

Bénéfices

Nous ne pouvons vous assurer que si votre enfant accepte de participer à cette expérimentation vous ou votre enfant tirerez personnellement un quelconque bénéfice direct de votre participation. Mais nous pourrons néanmoins vous renseigner sur l'état de votre force musculaire, respiratoire et qualité de vie. Et ceux avant et après la prise de votre nouveau traitement.

Assurance

Si vous ou vos ayants droit (famille) subissez un dommage lié à cette expérimentation, ce dommage sera indemnisé par le promoteur de l'étude conformément à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004. Vous ne devez prouver la faute de quiconque.

Protection de la vie privée

Son identité et sa participation à cette expérimentation demeureront strictement confidentielles. Il ne sera pas identifié(e) par son nom ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'étude.
La protection des données personnelles est assurée par la loi du 8 Décembre 1992 relative à la protection de la vie privée.

Comité d'éthique

Cette expérimentation est évaluée par un comité d'éthique indépendant, à savoir le comité d'éthique hospitalo-facultaire de Saint-Luc qui a émis un avis favorable le 22/07/2021.

Personnes à contacter si vous avez des questions à propos de l'expérimentation

Si il estime avoir subi un dommage lié à l'expérimentation ou si il a des questions, veut donner un avis ou exprimer des craintes à propos de l'expérimentation ou à propos de ses droits en tant que patient participant à une étude clinique, maintenant, durant ou après votre participation, vous pouvez contacter:

Responsable de l'étude: Aubriot Anne-sophie . Téléphone: 027647020.
Médiateur de l'étude : Professeur Sophie Gohy. Téléphone: 027648064.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE AU PATIENT

1. Je soussigné(e) (nom et prénom),

   .....

mère/père de .....

déclare avoir lu l'information qui précède et accepte que mon enfant participe à l'étude : *Evaluation clinique des patients atteints de mucoviscidose lors de la mise en route d'un nouveau traitement fondamental.*

2. On m'a remis une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que de la note d'information destinée à mon enfant et à moi-même. J'ai reçu une explication concernant la nature, le but, la durée de l'enquête et j'ai été informé(e) de ce qu'on attend de la part de mon enfant. On m'a donné le temps et l'occasion de poser des questions sur l'enquête; toutes mes questions ont reçu une réponse satisfaisante.

3. J'ai été informé(e) de l'existence d'une assurance.

4. Je sais que cette enquête a été soumise et approuvée par le Comité d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

5. Je suis libre de décider si mon enfant y participe ou non, de même que d'arrêter l'enquête à tout moment sans qu'il soit nécessaire de justifier ma/sa décision et sans que cela n'entraîne le moindre désavantage.

6. En signant ce document, j'autorise l'utilisation des données concernant mon enfant dans le respect de la loi belge du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient et de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation humaine.

7. Je consens de mon plein gré à ce que mon enfant participe à cette enquête.

_____ _____

Prénom, nom et Signature du parent. *Date (jour/mois/année)*

Je, soussigné, Mme/Mlle/Mr …….. confirme que j'ai expliqué la nature, le but et la durée de l'enquête au patient(e) mentionné(e) ci-dessus.

_____	_____
Nom et Signature de la personne qui procure l'information	*Date (jour/mois/année)*

Annexe E : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose des patients de 14 ans et plus (CFQ 14+)

N° du questionnaire	Date d'administration	Code
/_/_/_/_/	/_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/	/_/

Cadre réservé au personnel soignant **A REMPLIR AVANT LA REMISE DU QUESTIONNAIRE**

AUTO-QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SPECIFIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE

PATIENTS DE 14 ANS ET PLUS (Adolescents/Adultes)

Avant de répondre au questionnaire, pouvez-vous nous donner les informations suivantes :

VOS INITIALES : /_/_/_/ Nom *(Les trois premières lettres)* /_/_/_/ Prénom

VOTRE SEXE : FEMININ 2☐ MASCULIN 1☐

VOTRE AGE : /_____/

INSTRUCTIONS

Connaître les effets de la maladie et des traitements sur votre vie de tous les jours est très utile au médecin pour suivre votre état de santé et mieux ajuster les traitements.
A cet effet, nous avons construit un questionnaire de qualité de vie qui s'adresse spécialement aux personnes atteintes de mucoviscidose. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à ce questionnaire, votre collaboration nous aidera à l'améliorer.

Les questions qui vont suivre portent sur votre santé actuelle, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

COMMENT REPONDRE :

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Veuillez indiquer comment vous vous êtes senti(e), ***pendant les 15 derniers jours.***

Avez-vous été été gêné(e) : Cocher la case de votre choix

	Très gêné(e)	Assez gêné(e)	Un peu gêné(e)	Pas du tout gêné(e)
1- Pour faire des efforts physiques importants tels que courir, faire du sport.....	1☐	2☐	3☐	4☐
2- Pour marcher aussi vite que les autres.....	1☐	2☐	3☐	4☐
3- Pour porter, soulever des choses lourdes (livres, sac de provisions, cartable...).....	1☐	2☐	3☐	4☐
4- Pour monter un étage.....	1☐	2☐	3☐	4☐
5- Pour monter les escaliers aussi vite que les autres.....	1☐	2☐	3☐	4☐

Durant les 15 derniers jours*, indiquez si :*

Cocher la case de votre choix

	Tout le temps)	Souvent	Quelquefois	Jamais
6- Vous vous êtes senti(e) en pleine forme.....	1☐	2☐	3☐	4☐
7- Vous vous êtes fait du souci.....	1☐	2☐	3☐	4☐
8- Vous vous êtes senti(e) inutile.....	1☐	2☐	3☐	4☐
9- Vous vous êtes senti(e) fatigué(e).....	1☐	2☐	3☐	4☐
10- Vous vous êtes senti(e) plein(e) d'énergie.....	1☐	2☐	3☐	4☐
11- Vous vous êtes senti(e) épuisé(e).....	1☐	2☐	3☐	4☐
12- Vous vous êtes senti(e) triste.....	1☐	2☐	3☐	4☐

CFQ 14+ - Version 1.2.1

En pensant à votre état de santé dans les 15 derniers jours, indiquez :

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

13- Dans quelle mesure vous êtes gêné(e) pour marcher :

- Vous pouvez marcher longtemps et sans vous fatiguer 1
- Vous pouvez marcher longtemps, mais ça vous fatigue..... 2
- Vous ne marchez pas très longtemps, car vous fatiguez vite..... 3
- Vous évitez systématiquement de marcher, ça vous fatigue trop 4

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

14- Dans quelle mesure les repas sont un problème pour vous :

- Dès qu'on parle de manger, ça vous dégoûte..... 1
- Vous ne mangez jamais avec plaisir 2
- Il vous arrive de manger avec plaisir..... 3
- C'est un plaisir pour vous de manger..... 4

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

15- Dans quelle mesure vos traitements (y compris la kiné et les aérosols) vous gênent-ils dans la vie quotidienne :

- Pas du tout / un peu 1
- Modérément..... 2
- Beaucoup..... 3
- Enormément..... 4

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

16- Par rapport à l'année dernière à la même époque, passez-vous pour votre traitement :

- Beaucoup plus de temps..... 1
- Un peu plus de temps..... 2
- Le même temps..... 3
- Moins de temps..... 4

En pensant à votre état de santé dans les 15 derniers jours, indiquez :

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

17- Trouvez-vous que votre santé est actuellement :

- Très bonne 1
- Plutôt bonne 2
- Plutôt mauvaise 3
- Très mauvaise 4

18- Par rapport à il y a trois mois,
que pensez-vous de votre état de santé :

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

- Vous avez le sentiment que votre état de santé s'est amélioré 1
- Vous avez le sentiment que votre état de santé s'est stabilisé 2
- Vous avez le sentiment que votre état de santé s'est dégradé 3

En pensant à votre état de santé ***dans les 15 derniers jours****, indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses pour vous, en cochant la case appropriée :*

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Totalement faux
19- Quand je fais un effort physique, j'ai du mal à récupérer après	1☐	2☐	3☐	4☐
20- Je dois réduire les efforts physiques importants comme courir, faire du sport	1☐	2☐	3☐	4☐
21- Je me force à manger	1☐	2☐	3☐	4☐
22- Je reste beaucoup chez moi à lire ou regarder la télévision	1☐	2☐	3☐	4☐
23- Je me trouve trop mince	1☐	2☐	3☐	4☐
24- Je me sens différent(e) des autres physiquement	1☐	2☐	3☐	4☐
25- Je ne me sens pas sûr(e) de moi à cause de mon apparence physique	1☐	2☐	3☐	4☐
26- Je vais facilement dormir chez des ami(e)s, des parents	1☐	2☐	3☐	4☐
27- Les gens posent des questions gênantes	1☐	2☐	3☐	4☐
28- Je ne peux pas faire de projets	1☐	2☐	3☐	4☐
29- Les gens ont peur que je sois contagieux(se)	1☐	2☐	3☐	4☐
30- Je vais souvent voir des ami(es)	1☐	2☐	3☐	4☐
31- Je sens que ma toux dérange les autres	1☐	2☐	3☐	4☐
32- Je n'hésite pas à sortir le soir	1☐	2☐	3☐	4☐
33- Je me sens souvent seul(e)	1☐	2☐	3☐	4☐
34- Je me sens bien physiquement, je n'ai pas l'impression d'être malade	1☐	2☐	3☐	4☐
35- Je vis normalement	1☐	2☐	3☐	4☐

VIE SCOLAIRE ET TRAVAIL

⇒ ***LES QUESTIONS 36 A 39 PORTENT SUR L'ACTIVITE SCOLAIRE, PROFESSIONNELLE OU SUR LES TACHES QUOTIDIENNES.***

36- Indiquez quelle est votre situation actuelle :

Cocher la case de votre choix

- Vous ne suivez plus de scolarité ou d'études, et vous n'avez pas d'emploi, rémunéré ou non, à cause de votre état de santé	1☐	PASSEZ A LA → **QUESTION 40**
- Vous ne suivez plus de scolarité ou d'études, et vous n'avez pas d'emploi, rémunéré ou non, mais ce n'est pas dû à votre état de santé	2☐	PASSEZ A LA → **QUESTION 38**
- Vous suivez une scolarité ou des études à la maison	3☐	→ PASSEZ A LA **QUESTION 38**
- Vous suivez une scolarité / des études dans un établissement (collège, lycée, faculté...)	4☐	REPONDEZ AUX **QUESTIONS 37 ET SUIVANTES**
- Vous avez un travail rémunéré ou non	5☐	

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

37- Dans les 15 derniers jours, avez-vous manqué (à l'école ou au travail) à cause de votre maladie ou des traitements ?

- Vous avez manqué tout le temps ou presque 1
- Vous avez manqué quelques jours 2
- Vous avez manqué rarement 3
- Vous n'avez pas manqué du tout 4

38- Dans les 15 derniers jours, avez-vous été en vacances plus de 2 jours (en dehors des week-ends) ?

Oui 1☐ Non 2☐

\+ SI OUI, PASSEZ À LA QUESTION **40**

Entourer la réponse de votre choix
(une seule réponse)

39- Dans quelle mesure avez-vous eu des problèmes dans votre travail scolaire, professionnel ou dans vos tâches quotidiennes dans les 15 derniers jours <u>à cause de votre maladie ou des traitements</u> :

- Vous n'avez eu aucun problème pour être à jour dans votre travail 1
- Vous vous êtes arrangé(e) pour ne pas prendre de retard dans votre travail, mais parfois avec difficulté..... 2
- Vous avez pris du retard dans votre travail..... 3
- Vous n'avez rien pu faire du tout..... 4

PASSEZ AU QUESTIONNAIRE « SYMPTOMES » (QUESTION 40)

Annexe F : Leicester cough questionnaire en version française (LCQ-VF)

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

LEICESTER COUGH QUESTIONNAIRE (version française)

Ce questionnaire a été conçu pour évaluer l'impact de la toux sur de différents aspects de votre vie. Lisez attentivement chaque question et répondez-y en **ENTOURANT** la réponse qui convient le mieux à votre situation. Merci de répondre à TOUTES les questions, en toute franchise.

1. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti des douleurs thoraciques ou des douleurs à l'estomac qui étaient en lien avec votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

2. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été dérangé(e) par des expectorations (mucus) lorsque vous toussiez ?

Chaque fois	La plupart des fois	Plusieurs fois	Quelques fois	Occasionnellement	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5	6	7

3. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été fatigué à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

4. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous éprouvé le sentiment que vous contrôliez votre toux ?

Aucune fois	Presque aucune fois	Peu de fois	Parfois	Une bonne partie du temps	La plupart du temps	Tout le temps
1	2	3	4	5	6	7

5. Au cours des 2 dernières semaines, quand vous êtes-vous senti(e) embarrassé(e) à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

6. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) angoissé(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

7. Au cours des 2 dernières semaines, ma toux a entravé le bon déroulement de mon travail ou celui d'autres tâches quotidiennes

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

8. Au cours des 2 dernières semaines, j'ai senti que ma toux m'empêchait de profiter pleinement de ma vie

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

9. Au cours des 2 dernières semaines, être en présence de peintures ou de fumées m'a fait tousser

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

10. Au cours des 2 dernières semaines, votre toux a-t-elle perturbé votre sommeil ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

Reychler G., Chron Respir Dis. 2015 Nov;12(4):313-9

LEICESTER COUGH QUESTIONNAIRE Date : _ _/_ _/_ _ _ _

11. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois par jour avez-vous eu des quintes de toux ?

Tout le temps (en continu)	La plupart des fois pendant la journée	Plusieurs fois pendant la journée	Quelques fois pendant la journée	Occasionnellement pendant la journée	Rarement	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

12. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) frustré(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

13. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) exaspéré(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

14. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu la voix rauque à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

15. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu beaucoup d'énergie ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

16. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous tracassé(e) à l'idée que votre toux pouvait être le signe d'une maladie grave ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

17. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous inquiété(e) à l'idée que votre toux puisse amener d'autres personnes à penser que quelque chose n'allait pas chez vous?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

18. Au cours des 2 dernières semaines, ma toux a interrompu des conversations, en face à face ou au téléphone

Chaque fois	La plupart des fois	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

19. Au cours des 2 dernières semaines, je sens que ma toux a ennuyé mon (ma) partenaire, ma famille ou mes amis

Chaque fois que je tousse	La plupart des fois où je tousse	Plusieurs fois où je tousse	Quelques fois où je tousse	Occasionnellement quand je tousse	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5	6	7

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.

Reychler G., Chron Respir Dis. 2015 Nov;12(4):313-9

Annexe G : International consultation incontinence questionnaire (ICIQ)

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

Service de Chirurgie Urologique, Andrologie et de Transplantation rénale.

Questionnaire international sur l'incontinence = ICIQ

Beaucoup de gens ont des fuites d'urine. Nous essayons de savoir combien de personnes présentent ces problèmes et quelle gène ils représentent. Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions ci-dessous, en sachant que les questions se rapportent à la moyenne, au cours du dernier mois.

1. A quelle fréquence avez-vous des pertes d'urine ?

Jamais	0
Environ une fois par semaine, ou moins	1
Deux à trois par semaine	2
Environ une fois par jour	3
Plusieurs fois par jour	4
Toujours	5

2. Nous voudrions savoir quelle quantité vous pensez fuir. Combien vous fuyiez en général (que vous portiez des garnitures ou non)

Pas de fuites	0
Un petit peu	2
Une quantité moyenne	4
Une large quantité	6

3. En moyenne, dans quelle mesure vos fuites retentissent sur votre vie quotidienne ? Entouré un nombre de 0 (pas du tout) à 10 (considérablement)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout										*considérable*

Score ICI-Q : score totale 1+2+3 =

Annexe H : Feuille de récolte des données du six-minute walk test (6MWT)

Test de marche 6MWT

Donnés du patient :
Identifiant :
Noms :
Prénoms :
Pathologie : Cardiaque ou Pulmonaire autre :
Date de naissance :
Sexe :
Poids :
Taille :
Vems :
Demander par : Docteur

Informations test :
Date examen : Numéro du test :
Heure :
Lieu :
Examinateur :
Repas dans les 2H :
Kiné :
Dernier aérosol :

Avant test :
Fréquence cardiaque repos :
Saturation Repos :
Echelle Borg ou EVA dyspnée :
Echelle Borg ou EVA fatigue :

Après 6 MIN :
Fréquence cardiaque :
Saturation :
Echelle Borg ou EVA dyspnée :
Echelle Borg ou EVA fatigue :

Après 8 MIN :
Fréquence cardiaque :
Saturation :

Distance de marche totale parcourue:

Distance à 2min :	
Distance à 4min :	
Distance à 6min :	

Remarque :

Annexe I : Feuille de récolte des données du one-minute sit-to-stand test (1STST)

Sit-to-stand test

Données du patient :
Nom :
Prénom :
Pathologie : ~~Cardiaque~~/Pulmonaire Autre :
Date de naissance :
Sexe :
Poids :
Taille :
VEMS :

Informations test : Numéro du test :
Date examen :
Heure :
Lieu :
Examinateur :
Repas dans les 2h :
Kiné :
Dernier aérosol :

Avant test :
Fréquence cardiaque de repos :
Saturation de repos :
Echelle de Borg ou EVA dyspnée :
Echelle de Borg ou EVA fatigue musculaire :

Après test :
Fréquence cardiaque de repos :
Saturation de repos :
Echelle de Borg ou EVA dyspnée :
Echelle de Borg ou EVA fatigue musculaire :

2 minutes après le test :
Fréquence cardiaque :
Saturation :

Nombre de « assis-debout » en 1 minute :

Remarque :

Annexe J : Détail des résultats obtenus dans cette étude

Tests physiques		Moyenne avant Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Moyenne après Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Différence après un an de Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*) appairés	p valeur
6MWT					
	Distance, m	607.47 (±73.06), *N*=74	636.96 (±75.43), *N*=66	31.30 (±47.99), *N*=64	<0.0001
	%VP	92.30% (±12.58), *N*=74	97.85% (±12.98), *N*=66	6.33 (±8.09), *N*=64	<0.0001
1STST					
	Nombre de répétitions, n	51.43 (±14.63), *N*=74	54.50 (±13.73), *N*=68	3.02 (±6.95), *N*=66	0.0008
	%VP	103.87 (±28.64), *N*=69	111.08 (±25.80), *N*=66	6.51 (±14.51), *N*=62	0.0008
	nxkg	3133.54 (±997.20), *N*=74	3527.46 (±987.67), *N*=68	381.75 (±442.67), *N*=66	<0.0001
MVCQ					
	Droite, N	197.81 (±71.50), *N*=73	218.63 (±73.09), *N*=68	20.97 (±59.49), *N*=66	0.0056
	Gauche, N	193.78 (±69.85), *N*=72	215.04 (±68.30), *N*=68	22.06 (±48.26), *N*=65	0.0005
	N-m	69.01 (±29.44), *N*=73	75.63 (±28.30), *N*=68	7.04 (± 18.51), *N*=66	0.0029
	%VP	46.56 (±16.51), *N*=73	48.71 (±12.55), *N*=68	3.24 (±11.69), *N*=66	0.0278

	Moyenne avant Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Moyenne après Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Différence après un an de Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*) appairés	p valeur
VEMS, %VP	87.10 (±21.41), *N*=82	96.94 (±17.52), *N*=77	10.40 (±10.55), *N*=77	<0.0001
IMC, kg/m²	22.36 (±4.06), *N*=82	23.79 (±4.38), *N*=77	1.46 (±1.66), *N*=77	<0.0001

Questionnaires	Moyenne avant Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Moyenne après Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*)	Différence après un an de Kaftrio (±SD), nombre de sujets (*N*) appairés	p valeur
CFQ 14+	137.22 (±13.12), *N*=77	142.45 (±11.40), *N*=77	4.67 (±10.90), *N*=73	0.0005
LCQ	106.76 (±22.14), *N*=80	120.33 (±14.67), *N*=76	13.85 (±22.83), *N*=75	<0.0001
ICIQ	1.3 (±2.91), *N*=81	0.77 (±1.92), *N*=77	-0.33 (±2.32), *N*=76	0.2209

Résumé

INTRODUCTION : La mucoviscidose (CF) est la maladie génétique et incurable la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle entraine notamment une diminution de force musculaire et une intolérance à l'exercice chez les personnes qui en sont atteintes (pwCF). L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact d'un an de Kaftrio, une nouvelle thérapie prometteuse, sur la capacité physique et les symptômes associés à la CF des pwCF.

METHODE : Les mesures ont été prises avant et après un an de Kaftrio, grâce au *one-minute sit-to-stand* (1STST), au *six-minute walk test* (6MWT), au *maximal voluntary contraction of the quadriceps test* (MVCQ), à l'auto-questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose des patients de 14 ans et plus (CFQ 14+), au *leicester cough questionnaire* en version française (LCQ-VF) et à l'*international consultation incontinence questionnaire* (ICIQ).

RESULTATS : Quatre-vingt-deux patients ont participé à l'étude et ont pris au moins une dose de Kaftrio. Après un an de traitement, la distance de marche a augmenté de 31.30m ($p<0.0001$), le nombre de répétitions au 1STST de 3.02 répétitions ($p=0.0008$) et la force maximale du quadriceps de 3.24%VP ($p=0.0278$). Outre l'ICIQ, le score des trois questionnaires s'est également amélioré significativement.

CONCLUSION : Un an de Kaftrio a permis d'améliorer significativement la capacité physique des pwCF, mesurée grâce à des tests physiques, de diminuer leur toux et d'améliorer leur qualité de vie.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences de la motricité
Place Pierre de Coubertin, 1 bte L8.10.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | **www.uclouvain.be/fsm**