



**HAL**  
open science

# Tolérance à l'effort global et fatigabilité musculaire dans les maladies respiratoires chroniques : Méthodes d'évaluation et identification des mécanismes neuromusculaires sous-jacents

Mathieu Gruet

## ► To cite this version:

Mathieu Gruet. Tolérance à l'effort global et fatigabilité musculaire dans les maladies respiratoires chroniques : Méthodes d'évaluation et identification des mécanismes neuromusculaires sous-jacents. Physiologie [q-bio.TO]. Université de Toulon, 2020. tel-02885833

**HAL Id: tel-02885833**

**<https://hal.science/tel-02885833>**

Submitted on 1 Jul 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR SCIENCES ET TECHNIQUES EN ACTIVITÉS PHYSIQUES ET SPORTIVES

ÉCOLE DOCTORALE 548 - MER ET SCIENCES

SECTION CNU N°74

## **TOLÉRANCE À L'EFFORT GLOBAL ET FATIGABILITÉ MUSCULAIRE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES :**

Méthodes d'évaluation et identification des mécanismes  
neuromusculaires sous-jacents

### **Habilitation à Diriger des Recherches**

Manuscrit soumis le 2 Février 2020. Évalué et approuvé par le jury le 12 Mars 2020.  
HDR présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2020 par

**Mathieu GRUET**

Maître de Conférences

Laboratoire IAPS - UR n°201723207F



#### **Jury :**

Jérémy COQUART	PU, Université de Rouen-Normandie	Rapporteur
Léonard FÉASSON	PU-PH, Université Jean-Monnet-Saint-Étienne	Rapporteur
Caroline NICOL	MCU HDR, Aix-Marseille Université	Rapporteur
Pascale DUCHÉ	PU, Université de Toulon	Examinatrice
Samuel VERGÈS	CR INSERM HDR, Université Grenoble Alpes	Examineur
Raphaël ZORY	PU, Université Côte d'Azur	Examineur
Nicolas PALEIRON	Médecin Pneumologue, HIA Saint Anne	Invité



# AVANT-PROPOS



*"I have never met a man so ignorant that  
I couldn't learn something from him"*

- Galileo Galilei

*"You may never know what results  
come of your actions, but if you do nothing, there will be no results"*

- Mohandas Karamchand Gandhi

## Avant-propos

Je tiens à remercier tous mes collaborateurs, collègues et amis du monde de la recherche et les personnes qui m'ont offert leur soutien au cours de cette période post-doctorale. Exprimer des remerciements nominatifs à l'écrit n'est clairement pas mon point fort mais je souhaitais tout de même me prêter au jeu (un minimum).

Je tiens tout d'abord à remercier les rapporteurs Jérémy Coquart, Léonard Féasson et Caroline Nicol, les examinateurs Pascale Duché, Samuel Vergès et Raphaël Zory ainsi que Nicolas Paleiron en tant que membre invité, qui me font l'honneur d'évaluer mes travaux et les perspectives de recherche synthétisées dans ce mémoire. Je dois reconnaître que cet exercice s'est avéré très stimulant, et finalement extrêmement chronophage ! J'ai pris beaucoup de plaisir à rédiger ce mémoire et j'espère que le résultat sera à la hauteur vos attentes. Je suis très fier et honoré de réunir des membres reconnus nationalement et internationalement dans les domaines de la physiologie clinique et de l'exercice, et notamment dans les champs de la physiologie neuromusculaire et respiratoire. Une telle polyvalence est pour moi un réel atout et je suis convaincu que vos critiques permettront d'orienter favorablement mon activité de recherche future, que je souhaite encore davantage basée sur une démarche pluridisciplinaire et interdisciplinaire.

Je remercie également :

*Les Grenoblois et Stéphanois, actuels, néo- et ex-, avec des séjours plus ou moins longs dans ces froides contrées mais pour autant très chaleureuses :*

Samuel Vergès (Université Grenoble Alpes), qui m'a accueilli en post-doctorat entre 2011 et 2013. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je te suis particulièrement reconnaissant pour tout ce que tu as pu m'apporter sur cette période post-doctorale. Je suis très enthousiaste à l'idée de valoriser nos travaux actuels et de poursuivre notre collaboration.

*Mais aussi...*

Monique Mendelson (Université Grenoble Alpes), Guillaume Millet (Université de Lyon, Université Jean-Monnet, Saint-Etienne), John Temesi (Northumbria University, Newcastle, UK), Julie Larribaut (Université de Toulon), Thomas Lapole (Université de Lyon, Université Jean-Monnet, Saint-Etienne), Jean Benoit Morin (Université Côte d'Azur), Thomas

Rupp (Université Savoie Mont Blanc), Damien Bachasson (Institut de Myologie, Paris), Nicolas Decorte (Technogym), Bernard Wuyam (CHU Grenoble), Boubou Camara (CHU Grenoble), Sébastien Quétant (CHU Grenoble), Pierrick Arnal (Dreem), Patrice Flore (Université Grenoble Alpes).

*Mes collaborateurs de l'étranger,*

Zoe Saynor (University of Portsmouth, UK), our first meeting in Toulon, three years ago, was extremely fruitful and I am delighted to collaborate with you. I really appreciate our teamwork, from both the human and professional points of view.

*But also...*

Leonardo Peyré-Tartaruga (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil), Juan-Diego Cárdenas (Universidad Católica de Murcia, Spain), Adam Causer (University of Portsmouth, UK), Ren-Jay Shei (University of Alabama at Birmingham, USA), Thierry Troosters (University Hospital Leuven, Belgium), Kelly Mackintosh (Swansea University, UK), Melitta McNarry (Swansea University, UK), Thomas Radtke (University of Zurich, Switzerland).

*Mes collaborateurs « Français de l'étranger »,*

Benjamin Pageaux (Université de Montréal, Canada), je suis très fier que l'on soit parvenu à rendre encore plus concrète notre collaboration et je tenais particulièrement à te remercier pour ton excellent accueil à Montréal. Je me réjouis d'avance de mes prochaines venues.

*Mais aussi...*

Mathieu Marillier (Queen's University, Kingston, Canada), Julien Louis (Liverpool John Moores University, UK), Anne Delextrat (Oxford Brookes University, UK), François Bieuzen (Institut National du Sport du Québec, Montréal, Canada).



***Mes collègues de l'Université Côte d'Azur,***

Depuis mon poste d'ATER en 2009 jusqu'à mes années LAMHESSE entre 2013 et 2019, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Je remercie particulièrement :

Rémi Radel, pour m'avoir fait bénéficier de tes compétences exceptionnelles et particulièrement de ta créativité. Tu nous manques beaucoup.

Raphael Zory, Serge Colson, Fabienne d'Arripe-Longueville, Jeanick Brisswalter. Ça a toujours été un plaisir de travailler avec vous, je vous remercie particulièrement pour tous vos conseils et votre soutien. J'espère que nous aurons toujours l'occasion de collaborer dans un futur proche.

***Mes collègues de l'Université de Toulon qui se reconnaîtront, et particulièrement :***

Fabrice Vercruyssen, *alias* Fafouto, le « monstre » du 2<sup>nd</sup> étage, avec qui les missions recherche à travers la France ou à l'étranger sont toujours de grands moments (#régilait). Je te remercie pour ton enthousiasme permanent et ta ténacité inébranlable qui permet notamment de faire perdurer ces travaux « textiles ».

Pascale Duché, pour ta volonté et ta réussite dans la création d'un environnement de recherche où ceux qui souhaitent s'investir se retrouvent pleinement. Tu as en quelques mois créé une dynamique exceptionnelle, tout en instaurant un climat amical apaisant qui nous est tous profitable. Tu me répondrais sans doute que c'est notre réussite à tous, certes, mais tu en as été l'instigatrice et je te suis particulièrement reconnaissant pour cela.

Cyril Chatain et Bastien Bontemps, mes deux étudiants de thèse, qui fournissent un travail colossal au quotidien. C'est un réel plaisir de travailler avec vous et je suis convaincu que le travail engagé portera pleinement ses fruits dans le futur. Je tiens à également à remercier Sofiane Ramdani (Université de Montpellier) qui nous a ouvert les portes du monde « complexe de la complexité (!) » dans le cadre de la thèse de Cyril.

Mes différents collègues de l'UFR STAPS et du laboratoire IAPS et notamment mes collaborateurs Jean-Marc Vallier, Thierry Bernard et Robin Souron (qui n'a pas son pareil à 3 points dans la région PACA, #manita...).

***Les collègues des centres hospitaliers du département, et particulièrement :***

Laurent Mely (CRCM Giens), Nadège Goriot-Raynaud (CRCM Giens) et Nicolas Paleiron (HIA Saint-Anne).

***Je tiens enfin à remercier mes amis et les membres de ma famille*** qui m'ont soutenu sur l'ensemble de cette période post-doctorale. Les mots ne seront pas suffisants pour exprimer l'ampleur de ma gratitude. Je fais le choix de vous l'exprimer de vive voix !

*J'ai écrit ce mémoire entre le 15 Octobre 2019 et le 31 Janvier 2020. Il a été envoyé aux rapporteurs le 2 Février 2020. Cette version finale, déposée en ligne le 30 Juin 2020, est similaire à la version d'origine à l'exception du rajout d'un résumé en anglais, de la mention de permission de réutilisation de certaines figures (lorsque applicable, cf. RightsLink for Permissions) et de la correction de quelques coquilles.*

# LISTE DES ABRÉVIATIONS



## Liste des abréviations

<b>1-min STS:</b> <i>1-min sit-to-stand test</i>	<b>MEP:</b> <i>Motor-evoked potential</i>
<b>AFAPA :</b> Association francophone en activités physiques adaptées	<b>Mmax :</b> Onde M maximale
<b>APH :</b> Activité physique habituelle	<b>MRC :</b> Maladie respiratoire chronique
<b>ATER :</b> Attaché temporaire d'enseignement et de recherche	<b>MV :</b> Mucoviscidose
<b>BPCO:</b> Bronchopneumopathie chronique obstructive	<b>NIRS:</b> <i>Near-infrared spectroscopy</i>
<b>CFF:</b> <i>Cystic fibrosis foundation</i>	<b>O<sub>2</sub>:</b> Oxygène
<b>CFTR:</b> <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>	<b>PMA :</b> Puissance maximale aérobie
<b>CG83 :</b> Conseil Général du Var	<b>PME :</b> Pression maximale expiratoire
<b>CHU :</b> Centre hospitalier universitaire	<b>PMI :</b> Pression maximale inspiratoire
<b>CMV :</b> Contraction maximale volontaire	<b>PH :</b> Praticien hospitalier
<b>CNU :</b> Conseil national des universités	<b>PPC :</b> Pression positive continue
<b>CRCM :</b> Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose	<b>PU :</b> Professeur des universités
<b>CRIUGM :</b> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal	<b>QIF :</b> <i>Quadriceps intermittent fatigue test</i>
<b>CVF :</b> Capacité vitale forcée	<b>RME :</b> Endurance des muscles respiratoires
<b>DTCM :</b> Double tâche cognitivo-motrice	<b>RPE:</b> <i>Ratings of perceived exertion</i>
<b>EA :</b> Équipe d'accueil	<b>RPE-G:</b> Perception d'effort globale
<b>ECG :</b> Electrocardiogramme	<b>RPE-M :</b> Perception d'effort musculaire
<b>ED :</b> École doctorale	<b>RPE-R :</b> Perception d'effort respiratoire
<b>EFX :</b> Épreuve fonctionnelle d'exercice	<b>SAOS :</b> Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
<b>EHI :</b> Test d'endurance par hyperpnée isocapnique	<b>SICI :</b> <i>Short-interval intracortical inhibition</i>
<b>EICR :</b> Test d'endurance inspiratoire contre résistance	<b>SMH :</b> Sciences du mouvement humain
<b>EMGs :</b> Electromyographie de surface	<b>SP :</b> <i>Silent period</i>
<b>FMV :</b> Force maximale volontaire	<b>STAPS :</b> Sciences et techniques des activités physiques et sportives
<b>GOLD:</b> <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>	<b>TPM :</b> Métropole Toulon Provence Méditerranée
<b>HbO<sub>2</sub> :</b> Oxyhémoglobine	<b>TM6 :</b> Test de marche de 6 minutes
<b>HbTot :</b> Hémoglobine totale	<b>TMS :</b> Stimulation magnétique transcrânienne
<b>HDR :</b> Habilitation à diriger des recherches	<b>TNM :</b> Test navette modifié
<b>HHb :</b> Désoxyhémoglobine	<b>UFR :</b> Unité de formation et de recherche
<b>HIA :</b> Hôpital d'instruction des armées	<b>UR :</b> Unité de recherche
<b>HP2 :</b> Laboratoire Hypoxie et Physiopathologies cardiovasculaires et respiratoires	<b>ṀCO<sub>2</sub> :</b> Consommation en dioxyde de carbone
<b>IAH :</b> index d'apnées / hypopnées	<b>VEMS :</b> Volume maximal expiré en 1 seconde
<b>IAPS :</b> Laboratoire impact de l'activité physique sur la santé	<b>VMLC :</b> Vitesse de marche librement choisie
<b>IF :</b> <i>Impact factor</i>	<b>VMV :</b> Ventilation maximale volontaire
<b>IFCN :</b> Fédération Internationale de Neurophysiologie Clinique	<b>VO<sub>2pic</sub> :</b> Consommation pic en oxygène
<b>IMC :</b> Indice de masse corporelle	
<b>INSERM :</b> Institut national de la santé et de la recherche médicale	
<b>IRM :</b> Imagerie par résonance magnétique	
<b>LAMHESS :</b> Laboratoire motricité humaine expertise sport santé	
<b>LICI :</b> <i>Long-interval intracortical inhibition</i>	
<b>MCU :</b> Maître de conférences des universités	

# TABLE DES MATIÈRES



<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>13</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>CHAPITRE 1 - CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>22</b>
<b>1 - Formation et diplômes universitaires</b> .....	<b>25</b>
<b>2 - Expériences professionnelles</b> .....	<b>26</b>
<b>3 - Activités de recherche</b> .....	<b>27</b>
3-1 Résumé bref des activités de recherche.....	27
3-2 Activités dans l'unité de recherche de rattachement.....	27
3-2-1 Responsabilités scientifiques.....	27
3-2-2 Financements.....	28
3-2-3 Expertises.....	29
3-2-4 Collaborations internationales et industrielles.....	30
3-2-5 Diffusion culture scientifique.....	33
<b>4 - Activités pédagogiques</b> .....	<b>34</b>
4-1 Activités d'encadrement.....	34
4-2 Responsabilités pédagogiques.....	35
4-3 Bref récapitulatif des enseignements.....	35
<b>5 - Publications</b> .....	<b>37</b>
5-1 Publications internationales indexées ISI avec comité de lecture.....	37
5-2 Autres publications.....	42
<b>6 - Communications en colloques</b> .....	<b>43</b>
6-1 Internationaux.....	43
6-2 Nationaux.....	46
6-3 Conférences Invitées.....	49
<b>7- Indicateurs bibliométriques</b> .....	<b>50</b>
<b>CHAPITRE 2 - SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE</b> .....	<b>55</b>
<b>1 - Introduction générale</b> .....	<b>57</b>
<b>2 - Cadre délimitant et méthodologie de présentation</b> .....	<b>62</b>
2-1 Sélection des travaux.....	62
2-2 Justification de présenter différentes MRC.....	66
2-3 Justification des études méthodologiques chez l'individu sain.....	68
2-4 Méthodologie de présentation des travaux de recherche.....	76
2-5 Terminologie.....	77



<b>3 - Évaluation de la tolérance à l'effort global dans les MRC : méthodes complémentaires à l'EFX et prédiction de <math>VO_{2pic}</math></b> .....	<b>79</b>
3-1 EFX dans les MRC : protocoles, avantages et limites.....	79
3-2 Test navette modifié vs. EFX chez l'adulte MV .....	82
3-3 Test de lever de chaise de 1-min chez l'adulte MV .....	87
3-4 Utilisation de la perception d'effort pour estimer la $VO_{2pic}$ au cours d'une EFX chez l'adulte MV.....	92
3-5 Coût de transport et variabilité posturale au cours de la marche chez le patient BPCO .....	105
3-6 Synthèse et messages clés du sous-chapitre .....	113
<b>4 - Évaluation de la fonction des muscles squelettiques dans la MV : force, endurance et fatigabilité et mécanismes neuromusculaires et métaboliques sous-jacents</b> .....	<b>118</b>
4-1 Rationnel en faveur d'une atrophie et d'une perte de force musculaire dans la MV .....	118
4-2 Endurance et fatigabilité : présentation des concepts et justification du modèle isométrique... ..	124
4-3 Endurance et fatigabilité musculaire périphérique dans la MV : projet MUCOMET .....	132
4-4 Endurance des muscles respiratoires dans la MV : projet MUCOMUREE .....	147
4-5 Synthèse et messages clés du sous-chapitre .....	154
<b>5 - Évaluation des adaptations corticospinales à la fatigabilité musculaire par stimulation magnétique transcrânienne : considérations méthodologiques</b> .....	<b>163</b>
5-1 Introduction à la technique de TMS appliquée au cortex moteur .....	163
5-2 Intensité de la contraction et réponses EMG et mécaniques à la TMS .....	168
5-3 Adaptations corticospinales aux contractions isométriques fatigantes du quadriceps .....	172
5-4 Intensité de stimulation TMS : détermination de l'intensité optimale pour le quadriceps et impact sur les réponses corticospinales à l'effort fatigant .....	178
5-5 Synthèse et messages clés du sous-chapitre .....	190
<b>6 - Évaluation des mécanismes cérébraux impliqués dans la dysfonction musculaire et l'intolérance à l'effort global dans le SAOS</b> .....	<b>193</b>
6-1 Rationnel en faveur d'anomalies cérébrales dans les MRC.....	193
6-2 Force, endurance, fatigabilité musculaire et intolérance à l'effort global dans le SAOS : impact des mécanismes corticospinaux (projet NEUROX) .....	196
6-3 Synthèse et messages clés du sous-chapitre .....	211
<b>7 - Conclusion générale des travaux de recherche effectués</b> .....	<b>213</b>
 <b>CHAPITRE 3 - PERSPECTIVES DE RECHERCHE</b> .....	<b>216</b>
 <b>1 - Perspectives à court et moyen terme</b> .....	<b>218</b>
1-1 Interactions cognitivo-motrices et fatigabilité musculaire dans la BPCO.....	218
1-2 Complexité du système neuromusculaire et applications dans la BPCO .....	239
 <b>2 - Perspectives à long terme</b> .....	<b>247</b>
2-1 Évaluation de la force musculaire chez l'enfant MV .....	247
2-2 Évaluation de la fatigabilité musculaire chez l'enfant .....	254
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>257</b>
 <b>ABSTRACT</b> .....	<b>282</b>
 <b>RESUME</b> .....	<b>283</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS



## Table des Illustrations

1- <b>Tableau 1</b> : Bilan des publications.....	51
2- <b>Figure 1</b> : Résumé des thématiques de recherche.....	63
3- <b>Fiche de synthèse n°1</b> : Résumé des travaux trail running / course à pied en descente	64
4- <b>Fiche de synthèse n°2</b> : Effets de jeux sur petits terrains ou d'un entraînement par intervalles à haute intensité sur les performances aérobies et de sprints répétés et sur l'oxygénation musculaire chez des jeunes basketteurs élités .....	65
5- <b>Fiche de synthèse n°3</b> : MV, les informations clés .....	69
6- <b>Fiche de synthèse n°4</b> : BPCO, les informations clés .....	70
7- <b>Fiche de synthèse n°5</b> : SAOS, les informations clés .....	71
8- <b>Figure 2</b> : Proposition d'une méthodologie de recherche .....	73
9- <b>Fiche de synthèse n°6</b> : Réponses physiologiques au test navette modifié chez l'adulte MV .....	84
10- <b>Fiche de synthèse n°7</b> : Le test de lever de chaise de 1-min chez l'adulte MV : liens avec l'épreuve d'effort maximale, le test de marche de six minutes et la force du quadriceps .....	90
11- <b>Figure 3</b> : EFX, problématique de la sous-maximalité dans la MV .....	94
12- <b>Fiche de synthèse n°8</b> : Utilisation des scores de perception d'effort globaux et différenciés pour prédire la consommation pic en oxygène chez l'adulte MV .....	97
13- <b>Figure 4</b> : Estimation de $VO_{2pic}$ par la relation RPE- $VO_2$ dans la MV.....	98
14- <b>Figure 5</b> : Perception d'effort : cinétique et capacité à prédire $VO_{2pic}$ chez le patient MV	99
15- <b>Figure 6</b> : Arguments en faveur d'une concomitance des signaux sensitifs respiratoires et musculaires à l'EFX chez le patient MV .....	101
16- <b>Fiche de synthèse n°9</b> : Coût de transport et variabilité posturale au cours de la marche chez le patient BPCO.....	108
17- <b>Figure 7</b> : Cout énergétique et sensation de dyspnée en fonction de la vitesse de marche chez le patient BPCO .....	110
18- <b>Figure 8</b> : Proposition d'une méthodologie pour l'interprétation d'une EFX chez le patient MV .....	116
19- <b>Fiche de synthèse n°10</b> : Anomalies musculaires périphériques dans la MV : étiologie, implications cliniques et rôle des interventions thérapeutiques.....	119
20- <b>Figure 9</b> : Force maximale isométrique volontaire du quadriceps dans la MV .....	121
21- <b>Figure 10</b> : Anomalies musculaires dans la MV : causes, conséquences et prise en charge.....	122
22- <b>Figure 11</b> : Fatigabilité, aspects perçus et de performance .....	126
23- <b>Fiche de synthèse n°11</b> : La fatigue dans les maladies respiratoires chroniques : contexte théorique et implications pour les performances quotidiennes et la réhabilitation .	130
24- <b>Tableau 2</b> : Méthodes d'évaluation de la fatigabilité .....	133
25- <b>Figure 12</b> : Rôle potentiel de la protéine CFTR sur le muscle squelettique dans la MV	135
26- <b>Fiche de synthèse n°12</b> : Contractilité et fatigabilité du muscle squelettique chez l'adulte MV .....	136
27- <b>Figure 13</b> : Test de fatigabilité musculaire : le QIF test, utilisé dans le projet MUCOMET .....	137
28- <b>Figure 14</b> : Fatigabilité musculaire dans la MV et influence possible de la classe de la mutation CFTR.....	140
29- <b>Fiche de synthèse n°13</b> : Absence d'altérations du métabolisme musculaire chez l'adulte MV actif avec atteinte pulmonaire légère à modérée.....	141

30- <b>Fiche de synthèse n°14</b> : Des études à grande échelle contrôlant la classe de la mutation CFTR sont nécessaires pour statuer sur la présence d'un trouble musculaire intrinsèque dans la MV .....	146
31- <b>Fiche de synthèse n°15</b> : Méthodologie et reproductibilité de l'évaluation des muscles respiratoires .....	150
32- <b>Figure 15</b> : Protocoles de mesure de l'endurance des muscles respiratoires .....	152
33- <b>Fiche de synthèse n°16</b> : Évaluation de la fonction musculaire périphérique dans la MV : pourquoi et comment ? .....	157
34- <b>Fiche de synthèse n°17</b> : Des tests d'effort multimodaux sont nécessaires pour apprécier les répercussions fonctionnelles d'une altération du métabolisme musculaire oxydatif dans la MV .....	161
35- <b>Figure 16</b> : Mesures EMG et mécaniques évoquées par TMS .....	166
36- <b>Fiche de synthèse n°18</b> : Stimulation du cortex moteur et des voies corticospinales pour évaluer la fatigue musculaire chez l'homme .....	167
37- <b>Fiche de synthèse n°19</b> : Impact de la manière d'atteindre un niveau de force sur les réponses induites par TMS .....	170
38- <b>Figure 17</b> : Impact de la manière d'atteindre un niveau de force sur l'amplitude et la variabilité des réponses évoquées par TMS .....	171
39- <b>Fiche de synthèse n°20</b> : Dynamique des adaptations corticospinales pendant et après un exercice fatigant du quadriceps de haute intensité.....	174
40- <b>Figure 18</b> : Cinétique des réponses évoquées par TMS au cours de contractions isométriques fatigantes des extenseurs du genou .....	176
41- <b>Fiche de synthèse n°21</b> : Seuils moteurs actifs et de repos vs. courbes stimulus-réponse pour déterminer l'intensité de TMS optimale pour le quadriceps .....	181
42- <b>Figure 19</b> : Intensités optimales de stimulation TMS : influence de la méthode utilisée	183
43- <b>Fiche de synthèse n°22</b> : L'intensité de TMS influence les modifications d'excitabilité et d'inhibition corticospinale et d'activation corticale liées à l'exercice.....	187
44- <b>Figure 20</b> : Protocole de fatigabilité des extenseurs du genou avec stimulations TMS à différentes intensités .....	188
45- <b>Figure 21</b> : Cinétique des réponses évoquées par TMS au cours de contractions fatigantes en fonction de l'intensité de stimulation .....	189
46- <b>Figure 22</b> : Mécanismes pouvant contribuer aux altérations cérébrales dans la BPCO	194
47- <b>Fiche de synthèse n°23</b> : Dysfonction neuromusculaire et anomalies corticales dans le SAOS.....	198
48- <b>Figure 23</b> : Protocole d'évaluation neuromusculaire utilisé dans le projet NEUROX ....	199
49- <b>Fiche de synthèse n°24</b> : Perturbations de l'oxygénation cérébrale et intolérance à l'effort global dans le SAOS .....	208
50- <b>Figure 24</b> : Évaluation de l'oxygénation cérébrale au cours d'une EFX chez les patients SAOS.....	209
51- <b>Fiche de synthèse n°25</b> : Motivation et excitabilité du cortex moteur .....	222
52- <b>Fiche de synthèse n°26</b> : Régulation de la puissance de pédalage au cours d'un effort épuisant réalisé en ambiance chaude, précédé ou non d'une tâche mentale prolongée ....	223
53- <b>Fiche de synthèse n°27</b> : Théorie de « l'ego depletion » revisitée dans des conditions expérimentales optimisées.....	224
54- <b>Figure 25</b> : Modèle de régulation des mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire : impact d'une double tâche cognitivo-motrice .....	230
55- <b>Figure 26</b> : Rôle potentiel des interactions cognitivo-motrices dans les perturbations corticales sous-jacentes à l'intolérance à l'effort et à la fatigabilité musculaire accrue dans les MRC.....	231

## Table des Illustrations

56- <b>Fiche de synthèse n°28:</b> Influence de la charge cognitive sur les ajustements neurophysiologiques au cours d'un exercice fatigant .....	235
57- <b>Figure 27 :</b> Protocole de double tâche cognitivo-motrice fatigante.....	236
58- <b>Figure 28 :</b> Double tâche cognitivo-motrice fatigante : influence sur les performances cognitives et motrices et mécanismes neurophysiologiques sous-jacents .....	238
59- <b>Fiche de synthèse n°29 :</b> Influence de la considération de la non-stationnarité sur les modifications de la complexité du signal de force au cours d'un protocole de fatigabilité musculaire.....	245
60- <b>Figure 29 :</b> Scénario hypothétique de l'évolution de la force musculaire dans la MV en fonction de l'âge.....	250

# CHAPITRE 1 - CURRICULUM VITAE





## Gruet Mathieu

**MCU section CNU 74 (STAPS)**

Université de Toulon, UFR STAPS,  
Laboratoire IAPS UR n°201723207F

*Date et lieu de naissance* : 01/01/1985, Hyères (83), France

*Situation professionnelle actuelle* : Maître de Conférences Universitaire (depuis 2013)

*Adresse professionnelle* : Faculté des Sciences du Sport, UFR STAPS, Université de Toulon,  
CS 60584, 83041 TOULON CEDEX 9, France

*Laboratoire* : IAPS, 201723207F, Université de Toulon

*Téléphone* : +334 94 14 27 57

*Email* : [mathieu.gruet@univ-tln.fr](mailto:mathieu.gruet@univ-tln.fr)

## 1 - Formation et diplômes universitaires

- 2011-2013 : **Post Doctorat** CHU Grenoble, Laboratoire HP2 (INSERM U 1042).  
Projets : (1) *Neurox : Le cerveau à l'effort, effets de l'hypoxie chez le malade respiratoire.*  
(2) *Mucomet : Évaluation du métabolisme et de la fatigabilité musculaire chez l'adulte atteint de mucoviscidose.*
- 2007-2010 : **Doctorat Sciences du Mouvement Humain** Spécialité Physiologie de l'Exercice Université du Sud Toulon-Var, Mention très honorable avec félicitations du jury. ED 463 SMH, Laboratoire HandiBio. Titre de thèse : *Fonction neuromusculaire et cardiorespiratoire chez l'adulte atteint de mucoviscidose : évaluation et effets d'un programme de réhabilitation combinant électrostimulation musculaire et entraînement aérobie.*
- 2006-2007 : **Master 2 Recherche Science du mouvement humain.** Université du Sud Toulon-Var. ED 463 SMH, Laboratoire HandiBio.
- 2005-2006 : **Master 1 STAPS**, option Ergonomie et Performance Sportive. Université du Sud Toulon-Var. Laboratoire ESP. Mention très bien (Major).
- 2004-2005 : **Licence STAPS**, Option Entraînement. Université du Sud Toulon-Var.

## 2 - Expériences professionnelles

- 2013-en cours : **Maître de Conférences**, UFR STAPS, Université de Toulon. 2013-2019 : Laboratoire LAMHESS (EA 6312), 1<sup>er</sup> Septembre 2019-en cours : Laboratoire IAPS.
- 2011-2013 : **Chercheur post doctoral INSERM**, Université et CHU Grenoble, Laboratoire HP2.
- 2009-2011 : **Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**, UFR STAPS, Université de Nice Sophia-Antipolis, Laboratoire LAMHESS.
- 2008-2009 : **Ingénieur de recherche**, Université du Sud Toulon-Var, Laboratoire HandiBio.

## 3 - Activités de recherche

### 3-1 Résumé bref des activités de recherche

- 38 publications dans des revues internationales indexées avec impact factor dont 33 en rang utile (1<sup>er</sup>, 2<sup>nd</sup> ou dernier auteur). IF moyen = 3,1 ; 82% en Q1
- H index = 13, citations = 611 (au 30 Juin 2020)
- 44 communications dans des congrès nationaux (n = 23) et internationaux (n = 21)
- Expertise scientifique pour 22 revues internationales indexées (42 expertises complétées)
- Expertise scientifique pour organismes nationaux et internationaux d'envergures
- 2 encadrements de thèses (2x50%), 3 encadrements de M2, 13 encadrements de M1
- Éditeur associé pour *Frontiers in Physiology*
- Obtention d'un CRCT (6 mois) au titre du CNU débutant au 4 Janvier 2020
- Titulaire de la PEDR depuis Novembre 2019

### 3-2 Activités dans l'unité de recherche de rattachement

#### 3-2-1 Responsabilités scientifiques

- **2018-en cours : Responsable scientifique projet multicentrique NEUROTIGUE**  
« Vers une meilleure compréhension des altérations neuromusculaires et de la fatigue dans la BPCO ». Projet multicentrique soutenu par un contrat doctoral de l'UTLN, par le CHITS et l'HIA Sainte-Anne
- **2016-2019 : Membre élu du conseil du laboratoire LAMHESS EA 6312** (Collège 1)
- **2017-2020 : Membre élu du bureau du Pôle de recherche thématique INPS**  
(Information, Numérique, Prévention, Santé) de l'Université de Toulon

- **2017-en cours : Activités éditoriales pour *Frontiers in Physiology*** : Associate Editor, section *Integrative Physiology* et Review Editor, section *Exercise Physiology*
- **2017-en cours : Membre de l'Editorial Board pour *Clinical Trials in Degenerative Diseases***

### 3-2-2 Financements

#### En tant que porteur de projet

- **NEUREX (2015-2017) : Relation entre fatigue mentale, fatigue neuromusculaire et performance physique.** Financement TPM et CG83 : **9500 euros**
- **MUCOMUREE (2016-2018) : Nouvelles modalités de réentraînement à l'effort dans la mucoviscidose : entraînement des muscles respiratoires.** Financement TPM : **9200 euros**
- **Contrat doctoral sur 3 ans (2017-2020) : Apport des modèles de complexité physiologique dans la compréhension des altérations neuromusculaires et fonctionnelles liées à l'âge : du vieillissement pathologique au vieillissement réussi.** **90000 euros**

#### En tant que co-investigateur

- **Textile et performance en trail (2014-2016) : Influence du type de textiles sur les paramètres physiologiques et mécaniques avant et après une épreuve de trail de courte distance chez des sujets entraînés.** Groupe Amer Sports (industriel Salomon): **24000 euros**
- **MUCOBEX (2017-2019) : Les barrières psychologiques à l'exercice physique chez les patients atteints de mucoviscidose.** Association Gregory Lemarchal : **25000 euros**
- **Textile et performance physique (2018-2021) : Rôle de textiles innovants sur la vibration des tissus mous, la fatigue musculaire et l'efficacité métabolique lors d'exercices de course à pied.** Groupe Amer Sports (industriel Salomon): **45000 euros** sur

3 ans + financement ½ contrat doctoral sur 3 ans (co-encadrement 50%), **total : 90000 euros**

- **ELFES (2020-2022) : Vers une meilleure compréhension de la fatigabilité chez l'enfant : développement et validation d'un test de fatigabilité : 13500 euros**

### 3-2-3 Expertises

#### **Revues Internationales avec comité de lecture** (42 expertises complétées)

Applied Physiology, nutrition and metabolism (n=1)

Behavioural Brain Research (n=1)

BMC Pulmonary Medicine (n=1)

European Journal of Applied Physiology (n=2)

European Journal of Sport Science (n=1)

Experimental Physiology (n=1)

Expert Review of Respiratory Medicine (n=3)

Frontiers in Neurology (n=1)

Frontiers in Physiology (n=9)

International Journal of Sports Medicine (n=3)

Jornal Brasileiro de Pneumologia (n =1)

Journal of Applied Physiology (n=1)

Journal of Cystic Fibrosis (n=2)

Journal of Sports Sciences (n=1)

Medicine & Science in Sports & Exercise (n=1)

Neuroscience Letters (n=1)

Plos One (n=1)

Respiration (n=2)

Respiratory Care (n=2)

Respiratory Medicine (n =1)

Respiratory Research (n=1)

Respirology (n=1)

Science & Sports (n=3)

Sleep Medicine (n=1)

### **Demandes de subvention**

1. **2018-2019** : Expert scientifique pour le fond de recherche du Québec - Nature et technologies (<http://www.frqnt.gouv.qc.ca/>)
2. **2018-2019** : Expert scientifique pour l'ANRt, dossiers CIFRE
3. **2020** : Expert scientifique pour des programmes de la Commission Européenne (H2020)
4. **2020** : Expert scientifique pour des projets Régions

### **Congrès**

1. **2018** : Expert scientifique et membre du comité d'organisation 19<sup>ème</sup> congrès AFAPA, Toulon
2. **2018** : Expert Scientifique 14<sup>èmes</sup> journées EDSMH

### **Jury de thèse**

1. **2019** : Examineur de la thèse de Julie Larribaut, Université Grenoble Alpes, laboratoire INSERM HP2 : « Endurance des muscles respiratoires au cours de la mucoviscidose »

### **Comité de suivi individuel de thèse**

1. **2019-2021** : Membre du CSI de thèse de Mr Gauthier Denis (Université Nice Côte d'Azur, Laboratoire LAMHESS)

### **Rapporteur Master 2**

1. **2015-2016** : Adrien Farabet, **Master 2 Recherche Exercice Sport Santé Handicap (ESSH)**, Université Jean-Monet Saint-Etienne
2. **2016-2017** : Anne-Catherine Bernard, **Master 2 i-Santé Ingénierie de la Neuromotricité** - i-Nm Ingénierie Cellulaire & Tissulaire - i-CT, Université Jean-Monet Saint Etienne

## 3-2-4 Collaborations internationales et industrielles

1. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Exercise Research Laboratory (Brazil)** (Pr Leonardo Peyré-Tartaruga). Collaboration effective depuis 2015 avec l'obtention

d'un financement pour inviter le Pr Peyré-Tartaruga à l'Université de Toulon. Deux publications communes sur la thématique « *coût énergétique de la marche et maladies respiratoires* » (Sanseverino *et al.* Respir Care 2018 ; Gruet *et al.* Respir Care 2017) et un article soumis sur le coût énergétique de la marche dans les pathologies interstitielles.

2. **University of Portsmouth, Department of Sport and Exercise Science, UK** (Dr Zoe Saynor). Collaboration effective depuis 2016 avec l'obtention d'un financement pour inviter la Dr Saynor à l'Université de Toulon. Deux publications communes sur la thématique « *muscle et mucoviscidose* » (Gruet et Saynor J Physiol 2017 ; Gruet et Saynor Respir Care 2018). Une méta-analyse (stress oxydatif et mucoviscidose) enregistrée sur Prospero a été acceptée pour publication (Causer *et al.* Redox Biology 2020) en Février 2020. Un chapitre d'ouvrage approuvé par Routledge « *Towards a comprehensive assessment of physical function in young people with cystic fibrosis* » est en cours d'écriture avec publication prévue pour fin 2020.
3. **Liverpool John Moores University, Research Institute for Sport and Exercise Sciences, UK** (Dr Julien Louis, Dr Dan Owens). Collaboration effective depuis 2016 (Roussey *et al.* J Therm Biol 2018). J'ai contribué à l'établissement d'une convention ERASMUS+ entre l'UFR STAPS de Toulon et le département des Sciences du Sport de John Moores University. Collaboration dans le cadre de la première étude de thèse de Bastien Bontemps (*project 18.65.01 « Does wearing lower-body garments with ceramic disks or compression attenuate exercise-induced muscle damage and improve recovery following downhill running ? »*) avec la participation des Dr J. Louis, D. Owens et F. Vercruyssen.  
*Séjour invité 12-15 Février 2019 au laboratoire des sciences du sport de John Moores University (financement Erasmus).*
4. **Société Salomon (Groupe Amer Sports)**. Collaboration effective depuis 2015 avec notamment l'obtention d'un premier contrat avec l'équipementier : « *Influence du port d'une tenue posturale-compressive sur les paramètres physiologiques au cours d'une épreuve de descente prolongée chez des coureurs de trail* ». Co-financement en 2018 d'un contrat doctoral (étudiant Bastien Bontemps, co-direction 50%), entre la société Salomon et l'Université de Toulon. Trois publications en lien avec ce partenariat : Vercruyssen *et al.* IJSP 2017 ; Ehrstrom *et al.* Frontiers Physiol 2018 ; Bontemps *et al.* JAP 2019.



5. **University Hospitals Leuven, Respiratory Rehabilitation and Respiratory Division, Leuven, Belgium** (Pr Thierry Troosters). Collaboration effective depuis 2016 autour de la thématique « *muscle et mucoviscidose* » avec deux publications en commun (Gruet *et al.* JCF 2017 et J Physiol 2017).
6. **Oxford Brookes University, Department of Sport, Health Sciences and Social Work, UK** (Dr Anne Delextrat). Collaboration effective depuis 2015 autour de la thématique « *entraînement intermittent et fonction musculaire chez le basketteur* » avec une publication (Delextrat *et al.* JSCR 2018).
7. **University of Swansea, Applied Sports Science Technology and Medicine Research Centre, Wales** (Dr Kelly Mackintosh). Collaboration effective depuis 2016 sur les *muscles respiratoires dans la mucoviscidose* avec une première étude méthodologique publiée (Larribaut *et al.* RPN 2020) portant sur la reproductibilité des méthodes d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires et une méta-analyse (fonction des muscles respiratoires et impact clinique dans la mucoviscidose) enregistrée sur le registre Prospero qui sera soumise courant 2020.
8. **Jagiellonian University, Applied Memory Research Laboratory, Kraków, Poland** (Dr Krystian Barzykowski). Collaboration effective depuis 2017 autour de la thématique « *fatigue mentale et théorie de l'ego depletion* » avec une publication (Radel *et al.* Plos One 2019).
9. **Universidad Católica de Murcia, Spain** (Dr Juan Diego Ruiz Cárdenas). Collaboration effective depuis 2019 sur la thématique « *génotype CFTR et fonction musculaire* » un premier article en préparation sur l'influence de la mutation CFTR sur la puissance maximale anaérobie chez des patients atteints de mucoviscidose.
10. **Université de Montréal, Centre de recherche de l'institut universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Canada** (Dr Benjamin Pageaux). Collaboration très récente avec une première invitation du 15 au 25 Mai 2019 à l'Université de Montréal. L'objectif est de finaliser un protocole débutant courant 2020 et portant sur les interactions entre la fatigabilité et l'effort au cours de différentes modalités d'exercices physiques et mentaux.

Séjour invité (CRIUGM, Montréal) 15-25 Mai 2019, 10-24 Février et Juin-Juillet 2020.

### 3-2-5 Diffusion culture scientifique

1. « *La fatigue, c'est aussi dans la tête... pour préserver ses racines !* » 12<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de l'Université de Toulon, 10-11 Avril 2018. La recherche fait son show : Ma recherche en 360s. [https://www.youtube.com/watch?v=O0ZCjPU\\_hfs](https://www.youtube.com/watch?v=O0ZCjPU_hfs)
2. « *Mucoviscidose : les bienfaits de l'activité physique* ». Documentaire de 48 minutes mis en ligne le 26 Septembre 2017, Université de Toulon et Hôpital Renée Sabran. <https://www.youtube.com/watch?v=kUVEdtFi0o>
3. « *Le goût de l'effort, même en cas de mucoviscidose* » (article de presse, La Marseillaise, 25 Septembre 2017).
4. « *Mucoviscidose : quand le sport prolonge la vie des malades* » (article de presse, Var-Matin, 20 Septembre 2017). <https://www.varmatin.com/sante/mucoviscidose-quand-le-sport-prolonge-la-vie-des-malades-168050>

## 4 - Activités pédagogiques

### 4-1 Activités d'encadrement

- **Thèse :**

Cyril Chatain, 2017-2020 (3<sup>ème</sup> année de thèse), contrat doctoral Université de Toulon, ED 548. *Apport des modèles de complexité physiologique dans la compréhension des altérations neuromusculaires et fonctionnelles liées à l'âge : du vieillissement pathologique au vieillissement réussi.* **Co-encadrement (50%)** (Co-directeurs : S. Ramdani (30%) et JM. Vallier (20%)).

Bastien Bontemps, 2018-2021 (2<sup>ème</sup> année de thèse), financée à 50% par contrat doctoral, Université de Toulon, ED 548 et 50% par financement industriel (SALOMON). *Rôle de textiles innovants sur la vibration des tissus mous, la fatigue musculaire et l'efficacité métabolique lors d'exercices de course à pied.* **Co-encadrement (50%)** (Directeur de thèse : F. Vercruyssen (50%)).

- **Master 2 :**

Cyril Chatain, 2016-2017, **M2 Recherche**, Ingénierie et Ergonomie de l'Activité Physique, Université Savoie Mont Blanc. Stage à l'Université de Toulon, LAMHESS. *Effet de la complexité d'une tâche cognitive surajoutée à une tâche motrice prolongée sur le développement de la fatigue neuromusculaire.* **Co-encadrement (50%).**

Elise Lallement, 2016-2017, **M2 Recherche**, Sciences du mouvement humain (SMH). Stage à l'Université de Toulon, LAMHESS. *Intolérance à l'effort dans la mucoviscidose : impact de l'endurance des muscles respiratoires.* **Co-encadrement (50%).**

Virginie Lutin, 2010-2011, **Master 2 Professionnel**, Ingénierie et Ergonomie des Activités Physiques et Sportives (IEAPS), Université de Nice. *Effets d'injections de toxine botulique sur le coût énergétique de la marche chez les enfants IMC.* **Encadrement 100%.**

- **Master 1 :**  
Encadrement de 13 étudiants sur la période 2013-2019 à l'UFR STAPS Toulon  
Encadrement de 2 étudiants sur la période 2010-2011 à l'UFR STAPS de Nice

## 4-2 Responsabilités pédagogiques

- **2017-en cours :** Responsables relations internationales UFR STAPS (désigné par le directeur de l'UFR, primes administratives d'UFR (PAU) : *12 HETD*)
- **2015-2017 :** Chargé de mission permanent Sport de Haut Niveau (désigné par le président de l'Université, primes administratives classiques (PAC) : *30 HETD*)
- **2015-2017 :** Responsable pédagogique des sportifs de haut niveau UFR STAPS (désigné par le directeur de l'UFR, primes administratives d'UFR (PAU) : *20 HETD*)
- **2016-en cours :** **Membre des jurys et des commissions du diplôme national**, pour les diplômes suivants : Master 1 APAS, Master 1 EOPS, Licence APAS, Licence ES, Licence EM.

## 4-3 Bref récapitulatif des enseignements

2019-2020: 96.00 HETD (CRCT 6 mois)

2018-2019: 228.00 HETD

2017-2018: 269.25 HETD

2016-2017: 214.25 HETD

2015-2016: 242.75 HETD

2014-2015: 262.75 HETD

2013-2014: 160.00 HETD (décharge 32 HETD jeune MCU)

2010-2011: 96.00 HETD (1/2 ATER)

2009-2010: 96.00 HETD (1/2 ATER)

- **Total = 1665 HETD**

- **Enseignements principaux :**
- L1 : Neurophysiologie ; Découverte milieu professionnel (recherche)
- L2 : Physiologie cardiovasculaire, Cardiovascular Physiology (classe Européenne), Thermorégulation, APAS initiation pathologies cardiorespiratoires, Neurophysiologie
- L3 : APAS muscle et pathologies cardiorespiratoires, Neurophysiologie
- M1 : Statistiques, Gestion bibliographique (Zotero, Endnote), Fatigue neuromusculaire, Fatigue mentale et perception d'effort, Méthodes d'individualisation de la réhabilitation à l'effort dans les MRC
- M2 : Fatigue et maladie chronique, Gestion de la masse musculaire dans la BPCO (M2 APAS Clermont-Ferrand)

## 5 - Publications

### 5-1 Publications internationales indexées ISI avec comité de lecture

1. **M. Gruet**, AJ. Romain, B. Pageaux (2020) Commentary on Viewpoint “Time to reconsider how ventilation is regulated above the respiratory compensation point during incremental exercise”. Negative emotions during exercise may induce specific ventilatory patterns. *J Appl Physiol.* 2020 May 1;128(5):1450-1455. doi: 10.1152/jappphysiol.00259.2020.
2. B. Pageaux, **M. Gruet** (2020) Commentary on Viewpoint “Time to reconsider how ventilation is regulated above the respiratory compensation point during incremental exercise”. The differentiation between respiratory frequency and tidal volume during tasks involving cognitive exertion could also increase our knowledge on the regulation of ventilation. *J Appl Physiol.* 2020 May 1;128(5):1450-1455. doi: 10.1152/jappphysiol.00259.2020.
3. A. Causer, J. Shute, M. Cummings, A. Shepherd, **M. Gruet**, J. Costello, S. Bailey, M. Lindley, C. Pearson, G. Connett, M. Allenby, M. Carroll, T. Daniels, Z. Saynor (2020) Circulating biomarkers of antioxidant status and oxidative stress in people with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Redox Biology.* 2020 Jan 23:101436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101436>.
4. C. Chatain, **M. Gruet**, JM. Vallier, S. Ramdani (2020) Fatigue-Induced Changes in Muscle Force Regularity: The Effect of Nonstationarity. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2020 Jan;28(1):228-237 doi: 10.1109/TNSRE.2019.2955808.
5. J. Larribaut, **M. Gruet**, M. McNarry, K. Macintosh, S. Verges (2020) Methodology and reliability of respiratory muscle assessment. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Feb;273:103321. doi: 10.1016/j.resp.2019.103321.

6. B. Bontemps, F. Vercruyssen, **M. Gruet**, J. Louis (2019) Commentary on Viewpoint “Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish”. Eccentric exercise modalities: is there a need for more recipes? *J Appl Physiol*. 2019 Sep 1;127(3):884-891. doi:10.1152/jappphysiol.00496.2019.
7. R. Radel, **M. Gruet**, K. Barzykowski (2019) Testing the ego-depletion effect in optimized conditions. *PLoS One*. 2019 Mar 7;14(3):e0213026. doi: 10.1371/journal.pone.0213026.
8. C. Chatain, R. Radel, F. Vercruyssen, T. Rabahi, JM. Vallier, T. Bernard, **M. Gruet** (2019) The influence of cognitive load on the dynamics of neurophysiological adjustments during fatiguing exercises. *Psychophysiology*. 2019 Jun;56(6):e13343. doi: 10.1111/psyp.13343.
9. **M. Gruet**, Z. Saynor (2019) Assessment of peripheral muscle function in cystic fibrosis: why and how? *Respir Care*. 2019 Feb;64(2):238-240. doi: 10.4187/respcare.06692.
10. S. Ehrstrom, **M. Gruet**, M. Giandolini, S. Chapuis, JB. Morin, F. Vercruyssen (2018) Acute and delayed neuromuscular alterations induced by downhill running in trained trail runners: beneficial effects of high-pressure compression garments. *Frontiers Physiol*. 2018 Nov 28;9:1627. doi: 10.3389/fphys.2018.01627.
11. **M. Gruet**, L. Mely, JM. Vallier (2018) Overall and differentiated sensory responses to cardiopulmonary exercise test in patients with cystic fibrosis: kinetics and ability to predict peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol*. 2018 Sep;118(9):2007-2019. doi: 10.1007/s00421-018-3923-y.
12. **M. Gruet** (2018) Fatigue in chronic respiratory diseases: theoretical framework and implications for real-life performance and rehabilitation. *Front Physiol*. 2018 Sep 19;9:1285. doi: 10.3389/fphys.2018.01285.
13. M. Marillier, **M. Gruet**, S. Baillieul, B. Wuyam, R. Tamisier, P Lévy, JL. Pépin, S. Verges (2018) Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Med*. 2018 Jul 4;51:37-46. doi: 10.1016/j.sleep.2018.06.013.

14. M. Marillier, **M. Gruet**, S. Baillieux, T. Le Roux Mallouf, B. Wuyam, R. Tamisier, P Lévy, JL. Pépin, S. Verges (2018) Neuromuscular dysfunction and cortical impairments during exercise in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Aug;50(8):1529-1539. doi: 10.1249/MSS.0000000000001625.
15. G. Roussey, **M. Gruet**, F. Vercruyssen, JM. Vallier, J. Louis, T. Bernard (2018) Interactions between perceived exertion and thermal perception in the heat in endurance athletes. *J Therm Biol.* 2018 Aug;76:68-76. doi: 10.1016/j.jtherbio.2018.07.006.
16. Delextrat, **M. Gruet**, F. Bieuzen (2018) Effects of small-sided games and high-intensity interval training on aerobic and repeated sprint performance and peripheral muscle oxygenation changes in elite junior basketball players. *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2018 Jul;32(7):1882-1891. doi: 10.1519/JSC.0000000000002570.
17. MA. Sanseverino, M. Pecchiari, RL. Bona, DC Berton, FB de Queiroz, **M. Gruet**, L. Peyré-Tartaruga (2018) Limiting Factors in Walking Performance of Patients with COPD. *Respir Care.* 2018 Mar;63(3):301-310. doi: 10.4187/respcare.05768.
18. **M. Gruet**, J. Larribaut, T. Troosters, S. Vergès (2017) Larger studies controlling for CFTR class mutations are necessary to infer on the potential presence of an intrinsic skeletal muscle function deficit in patients with cystic fibrosis. Comment on crosstalk debate in *J Physiol.* 2017 Mar 1;595(5):1423-1425 <https://doi.org/10.1113/JP272486>.
19. **M. Gruet**, Z. Saynor (2017) Multimodal exercise evaluation is needed to truly determine the functional consequences of altered skeletal muscle oxidative capacity in cystic fibrosis. Comment on crosstalk debate in *J Physiol.* 2017 Mar 1;595(5):1423-1425 <https://doi.org/10.1113/JP272486>.
20. **M. Gruet**, T. Troosters, S. Vergès (2017) Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: aetiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros.* 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007.



21. N. Decorte, **M. Gruet\***, Camara, S. Quetant, L. Mely, JM. Vallier, S. Verges, B. Wuyam (2017) Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017 Jan;16(1):98-106. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.010. (\* share first authorship)
  
22. F. Vercruyssen, **M. Gruet**, S. Colson, S. Ehrstrom, J. Brisswalter (2017) Compression garments, muscle contractile function and economy in trail runners. *Int J Sports Physiol Perform*. 2017 Jan;12(1):62-68. doi: 10.1123/ijsp.2016-0035.
  
23. **M. Gruet**, N. Decorte, L. Mely, JM. Vallier, B. Camara, S. Quetant, B. Wuyam, S. Verges (2016) Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016 Jan;15(1):e1-8. doi: 10.1016/j.jcf.2015.05.004.
  
24. **M. Gruet**, L. Peyré-Tartaruga, L. Mely, JM. Vallier (2016) The 1-min sit-to-stand test in adults with cystic fibrosis: relations with cardiopulmonary exercise test, six minute walk test and quadriceps strength. *Respir Care*. 2016 Dec;61(12):1620-1628.
  
25. D. Bachasson, J. Temesi, **M. Gruet**, K. Yokoyama, T. Rupp, GY. Millet, S. Verges (2016) Transcranial Magnetic Stimulation Intensity affects Exercise-Induced changes in Corticomotoneuronal Excitability and Inhibition and Voluntary Activation. *Neuroscience*. 2016 Feb 9;314:125-33. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.056.
  
26. R. Radel, D. Pjevac , K. Davranche , F. d'Arripe-Longueville , SS Colson , T. Lapole, **M. Gruet** (2016) Does intrinsic motivation enhance motor cortex excitability? *Psychophysiology*. 2016 Nov;53(11):1732-1738. doi: 10.1111/psyp.12732.
  
27. JM. Vallier, M. Rouissi, L. Mely, **M. Gruet** (2016) Physiological responses of the modified shuttle test in adults with cystic fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016 Jul-Aug;36(4):288-92. doi: 10.1097/HCR.0000000000000181.
  
28. **M. Gruet**, J. Temesi, T. Rupp, P. Levy, S. Verges, GY. Millet (2014) Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol*. 2014 Aug;99(8):1053-64. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078840.

29. **M. Gruet**, J. Temesi, J. Brisswalter, GY. Millet, S Vergès (2014). Transcranial magnetic stimulation: application in exercise physiology. *Science & Sports*. 2014 29:173-187. doi : 10.1016/j.scispo.2014.04.002 .
30. J. Temesi, **M. Gruet**, T. Rupp, S. Verges, GY. Millet (2014) Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Mar 21;11:40. doi: 10.1186/1743-0003-11-40.
31. F. Vercruyssen, C. Hausswirth, T. Bernard, C. Easthope, F. Bieuzen, **M. Gruet**, J. Brisswalter (2014) Influence of wearing compression stockings on performance and physiological responses following a prolonged trail running. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(2):144-50. doi: 10.1080/17461391.2012.730062.
32. **M. Gruet**, J. Temesi, T. Rupp, GY. Millet, S. Verges (2013) Effect of different approaches to target force on transcranial magnetic stimulation responses. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):430-2. doi: 10.1002/mus.23786.
33. **M. Gruet**, J. Temesi, T. Rupp, P. Levy, GY. Millet, S. Verges (2013) Stimulation of the cortex and corticospinal tract to asses human muscle fatigue. *Neuroscience*. 2013 Feb 12;231:384-99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.
34. **M. Gruet**, L. Mely, JM. Vallier, J. Brisswalter (2013) Strategies to enhance physical performance in cystic fibrosis patients. *Sciences & Sport*. 2013 28:115-24. doi: 10.1016/j.scispo.2012.02.008.
35. JM. Vallier, **M. Gruet**, M. Pensini, L. Mely, J. Brisswalter (2011) Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011 Apr;21(2):242-8. doi: 10.1016/j.jelekin.2010.10.010.
36. **M. Gruet**, J. Brisswalter, L. Mely, JM Vallier (2010) Clinical utility of the oxygen uptake efficiency slope in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2010 Sep;9(5):307-13. doi: 10.1016/j.jcf.2010.03.003.

37. **M. Gruet**, J. Brisswalter, L. Mely, JM Vallier (2010) Use of the peak heart rate achieved during the six minute walk test to predict individualized training intensity in cystic fibrosis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Apr;91(4):602-7. doi: 10.1016/j.apmr.2009.12.008.
38. **M. Gruet**, JM Vallier, L. Mely, J. Brisswalter (2010) Long term reliability of electromyographic measurements in adults with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2010 Apr;20(2):305-12. doi: 10.1016/j.jelekin.2009.05.001.

## 5-2 Autres publications

### *Publications revues non indexées, publications de protocoles*

1. **M. Gruet** (2020) Fatigue mentale : un facteur pouvant favoriser les comportements sédentaires en situation de confinement liée à la pandémie de COVID-19. Université de Toulon, [COVID-19] Regard de chercheurs. <http://www.univ-tln.fr/Fatigue-mentale-un-facteur-pouvant-favoriser-les-comportements.html>.
2. M. McNarry, K. Mackintosh, J. McCreery, S. Verges, J. Larribaut, **M. Gruet** (2017) Respiratory muscle function in cystic fibrosis: strength, endurance and clinical significance. PROSPERO 2017 CRD42017072191.
3. **M. Gruet**, T. Troosters, S. Verges (2017) Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *Cystic Fibrosis Research News*, March 2017. Available from: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/cf-research-article-files/JCF-D-16-00305R2\\_FINAL\\_Gruet\\_14032017.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/cf-research-article-files/JCF-D-16-00305R2_FINAL_Gruet_14032017.pdf).
4. **M. Gruet**, N. Decorte, L. Mely, JM. Vallier, B. Camara, S. Quetant, B. Wuyam, S. Verges (2016) Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis Research News*, May 2015. Available from: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/cf-research-article-files/JCF-D-15-00060R2\\_Summary\\_Gruet\\_FINAL\\_18062015.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/cf-research-article-files/JCF-D-15-00060R2_Summary_Gruet_FINAL_18062015.pdf).

## 6 - Communications en colloques

### 6-1 Internationaux

1. A. Causer, J. Shute, M. Cummings, A. Shepherd, **M. Gruet**, J. Costello, S. Bailey, M. Lindley, C. Pearson, G. Connett, M. Allenby, M. Carroll, T. Daniels, Z. Saynor (2019) Circulating biomarkers of antioxidant status and oxidative stress in people with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis (2019). Future Physiology Conference, Liverpool, UK.
2. **M. Gruet**, J. Larribaut, JM. Vallier, B. Camara, L. Mely, S. Quétant, B. Wuyam, S. Baillieul, N. Goriot-Raynaud, S. Vergès (2019) Respiratory muscle endurance in adults with cystic fibrosis measured by inspiratory resistive and isocapnic hyperpnea tests. The 23rd Annual Congress of the European College of Sport Science, Prague, Czech Republic.
3. M. Marillier, **M. Gruet**, S. Baillieul, B. Wuyam, R. Tamisier, P Lévy, JL. Pépin, S. Verges (2018) Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome (*European Respiratory Journal*, doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA480). ERS international congress 2018, Paris, France.
4. **M. Gruet**, C. Chatain, R. Radel, F. Vercruyssen, T. Rabahi, T. Bernard (2018) Dynamics of neurophysiological adjustments during fatiguing exercise with concomitant working memory challenges. The 22st Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland.
5. F. Vercruyssen, S. Ehrstrom, **M. Gruet**, M. Giandolini, JB. Morin (2018) Does wearing compression garments with high-intensity pressure during downhill running reduce soft-tissue vibrations and exercise-induced muscle damage? The 22st Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland.

6. S. Ehrstrom, F. Vercruyssen, **M. Gruet**, M. Giandolini, JB Morin (2018) Acute and delayed effects of wearing compression garments during downhill running on neuromuscular function, perceived muscle soreness and explosive strength in highly trained trail runners. The 22<sup>st</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland.
7. J. Larribaut, **M. Gruet**, JM. Vallier, E. Lallement, B. Camara, L. Mely, S. Quétant, B. Wuyam, S. Baillieul, N. Goriot-Raynaud, S. Vergès (2018) Methodology and clinical significance of respiratory muscle endurance assessment in cystic fibrosis: a bicentric prospective study. The 12<sup>th</sup> European CF Young Investigator Meeting (EYIM), Paris, France.
8. M. Marillier, **M. Gruet**, S. Baillieul, T. Le Roux Mallouf, B. Wuyam, R. Tamisier, P Lévy, JL. Pépin, S. Verges (2017) Reduced voluntary activation and increased intracortical inhibition during leg extensions in severe obstructive sleep apnoea patients (*European Respiratory Journal*, 50 (suppl 61): DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.OA3432). ERS international congress 2017, Milan, Italy.
9. G. Roussey, **M. Gruet**, F. Vercruyssen, T. Bernard (2016) Previous active cognitive task does not affect subsequent self-paced exercise in the heat. 21<sup>st</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science, Vienna, Austria.
10. Verges, **M. Gruet**, N. Decorte, B. Camara, S. Quetant, L. Mely, JM. Vallier, B. Wuyam (2015) Quadriceps muscle contractility and fatigability in cystic fibrosis (CF) patients (*European Respiratory Journal*, 46 (suppl 59): PA2240 doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2240). ERS international congress 2015, Barcelona, Spain.
11. S. Verges, N. Decorte, **M. Gruet**, B. Camara, S. Quetant, L. Mely, JM. Vallier, B. Wuyam (2015) Skeletal muscle metabolism in active cystic fibrosis (CF) patients with light/moderate pulmonary dysfunction (*European Respiratory Journal*, 46 (suppl 59): PA2242 doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2242). ERS international congress 2015, Barcelona, Spain.

12. J Temesi, D. Bachasson, **M. Gruet**, K. Yokoyama, T. Rupp, S. Verges, G.Y. Millet (2014) Influence of motor cortical stimulus intensity on assessment of exercise-induced supraspinal fatigue and corticospinal adaptations (*Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, Vol. 39, S44). CSEP General Meeting, St. John's, Canada.
13. **M. Gruet**, L. Mely, J. Brisswalter, JM. Vallier (2012) Neuromuscular electrical stimulation in cystic fibrosis. (*Journal of Cystic Fibrosis*, S1, S109. doi:10.1016/S1569-1993(12)60378-6). The 35<sup>th</sup> European cystic fibrosis conference, Dublin, Ireland.
14. **M. Gruet**, C. Abbiss, L. Mely, J. Brisswalter, JM. Vallier (2010), Health related quality of life in adults with cystic fibrosis: the impact of exercise tolerance (*Journal of Cystic Fibrosis June 2010*, Vol. 9 Supplement 1, Page 2, S1-S132). The 33<sup>nd</sup> European Cystic Fibrosis Conference, Valencia, Spain.
15. **M. Gruet**, J. Brisswalter, L. Mely, JM. Vallier (2010), Effects of electrostimulation training on rate of force development and myoelectrical manifestations of fatigue in cystic fatigue: preliminary results. The 18<sup>th</sup> Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology, Aalborg, Denmark.
16. **M. Gruet**, JM. Vallier, L. Mely, J. Brisswalter (2010), Prediction of individualized aerobic training intensity using six-minute walk test in cystic fibrosis patients. (*Fundamental and Clinical Pharmacology*, volume 24, Supplement 1, April 2010). 5<sup>th</sup> Congress of Physiology, Pharmacology and Therapeutic (P2T), Bordeaux, France.
17. **M. Gruet**, JM. Vallier, L. Mely, J. Brisswalter (2009), Reliability of myoelectrical manifestations of fatigue in adults with cystic fibrosis (*Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2009, 12, supplement 1). The 34<sup>nd</sup> Annual Congress of Biomechanics, Toulon, France.
18. **M. Gruet**, JM. Vallier, L. Mely, J. Brisswalter (2009), Electromyographic evaluation of muscular function in adults with cystic fibrosis (*Journal of Cystic Fibrosis 2009*, Vol. 8 Supplement 2, Page S72). The 32<sup>nd</sup> European Cystic Fibrosis Conference, Brest, France.

19. **M. Gruet**, JM. Vallier, L. Mely, J. Brisswalter (2009), Can the 6 min walk test predict individualized training intensity in adults with cystic fibrosis? The 3<sup>rd</sup> European CF Young Investigator Meeting (EYIM), Lille, France.
20. L. Mely, **M. Gruet**, JM. Vallier, J. Brisswalter (2008), Changes in neuromuscular properties with fatigue in adults with cystic fibrosis (*Pediatric Pulmonology* 2008, supplement 31 p 534). The 22<sup>nd</sup> Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Florida, USA.

## 6-2 Nationaux

1. J. Larribaut, **M. Gruet**, JM. Vallier, B. Camara, L. Mely, S. Quetant, S. Vergès (2019) Méthode et évaluation de l'endurance des muscles respiratoires chez le patient adulte atteint de mucoviscidose. 18<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Paris.
2. C. Chatain, **M. Gruet**, JM. Vallier, S. Ramdani. Changements de la complexité du signal de force induits par la fatigue : influence de la considération de la non-stationnarité. 18<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Paris.
3. V. Filleul, K. Corrion, C. Falzon, A. Fuchs, R. Ladune, L. Mely, JM. Vallier, **M. Gruet**, F. d'Arripe-Longueville (2019), Développement et validation en langue française d'un outil de mesure des barrières et facilitateurs liés à l'exercice chez des patients atteints de mucoviscidose (Muco\_Bex). Congrès de la SFPS, Juin 2019, Angers.
4. M. Marillier, **M. Gruet**, S. Baillieul, T. Le Roux Mallouf, B. Wuyam, R. Tamisier, P Lévy, JL. Pépin, S. Verges (2018), Activation volontaire réduite et inhibition intracorticale accrue à l'exercice chez le patient atteint de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (*Médecine du Sommeil Volume 15, Issue March 2018, Pages 14–15 ; <https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.01.033>*). Le Congrès du Sommeil, Marseille.
5. J. Larribaut, **M. Gruet**, JM. Vallier, B. Camara, L. Mely, S. Vergès (2018), L'endurance des muscles respiratoire dans la mucoviscidose : Évaluation et impact clinique (*Science*

- & *Sports* 33:S30 doi: 10.1016/j.scispo.2018.03.019). 19<sup>èmes</sup> journées d'études francophones en activités physiques adaptées, Toulon.
6. V. Filleul, C. Falzon, A. Fuchs, R. Ladune, L. Mely, JM. Vallier, **M. Gruet**, Fabienne d'Arripe-Longueville (2018), L'activité physique adaptée chez les patients atteints de mucoviscidose : étude qualitative des barrières et facilitateurs (*Science & Sports* 33:S29 doi: 10.1016/j.scispo.2018.03.042). 19<sup>èmes</sup> journées d'études francophones en activités physiques adaptées, Toulon.
  7. C. Chatain, R. Radel, F. Vercruyssen, T. Rabahi, T. Bernard, **M. Gruet** (2018), Ajustements neurophysiologiques et contrôle cognitif en situation de double tâche cognitivo-motrice fatigante (*Science & Sports* 33:S17-S18 doi: 10.1016/j.scispo.2018.03.019). 19<sup>èmes</sup> journées d'études francophones en activités physiques adaptées, Toulon.
  8. J. Larribaut, **M. Gruet**, JM. Vallier, E. Lallement, B. Camara, L. Mely, S. Quétant, B. Wuyam, S. Baillieul, N. Goriot-Raynaud, S. Vergès (2018), Méthode et signification clinique de l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose. 12<sup>èmes</sup> journées francophones, Alvéole, Nantes.
  9. **M. Gruet**, L. Mely, JM. Vallier (2017), Utilisation de la perception d'effort globale et différenciée pour estimer la consommation pic en oxygène chez l'adulte atteint de mucoviscidose. 17<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Dijon.
  10. G. Roussey, **M. Gruet**, JM. Vallier, F. Vercruyssen (2017), Effet d'une tâche cognitive préalable sur la perception l'effort au cours d'un exercice en ambiance chaude. 17<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Dijon.
  11. S. Vergès, J. Larribaut, M. McNarry, K. Mackintosh, B. Camara, B. Wuyam, **M. Gruet** (2016), Mécanismes de réduction des capacités à l'effort dans la mucoviscidose. 11<sup>èmes</sup> journées francophones, Alvéole, Lyon.



12. **M. Gruet**, N. Decorte, L. Mely, JM. Vallier, B. Camara, S. Quetant, S. Verges, B. Wuyam (2016) Métabolisme musculaire à l'effort chez l'adulte atteint de mucoviscidose avec atteinte pulmonaire légère à modérée. 11<sup>èmes</sup> journées francophones, Alvéole, Lyon.
13. **M. Gruet** (2015), Symposium Fatigue neuromusculaire et stratégies d'adaptation du système nerveux. *Adaptations corticospinales à la fatigue et stimulation magnétique transcrânienne : aspects méthodologiques*. 16<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Nantes.
14. **M. Gruet**, J. Temesi, T. Rupp, GY. Millet, S. Vergès (2013), Adaptations corticospinales pendant et après un exercice fatigant isométrique du quadriceps. 15<sup>ème</sup> Congrès de l'ACAPS, Grenoble.
15. N. Decorte, **M. Gruet**, JM. Vallier, L. Mely, B. Wuyam (2013), Fatigabilité et métabolisme musculaire chez l'adulte atteint de mucoviscidose : MUCOMET. Vaincre la mucoviscidose, 14<sup>ème</sup> congrès jeune chercheurs, Paris.
16. L. Mely, **M. Gruet**, JM. Vallier, C. Vallier, J. Brisswalter (2012), Utilisation de l'électrostimulation musculaire combinée à un entraînement en endurance chez des adultes atteints de mucoviscidose (*Revue des maladies respiratoires 2012, Volume 4, Issue 4, Pages 221-326*). 9<sup>èmes</sup> journées francophones, Alvéole, Lyon.
17. **M. Gruet** (2011), La réhabilitation à l'effort dans la mucoviscidose. 5<sup>èmes</sup> journées Scientifiques, Université de Toulon, Palais Neptune, Toulon.
18. **M. Gruet**, L. Mely, R. Bouzioukh, J. Brisswalter, JM. Vallier (2010), Impact de la tolérance à l'exercice sur la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose (*Revue des maladies respiratoires novembre 2010, Vol 2, No 6*). 8<sup>èmes</sup> journées francophones, Alvéole, Lyon.
19. **M. Gruet**, L. Mely, J. Brisswalter, JM. Vallier (2010), Relations entre capacité d'exercice et qualité de vie chez des adultes atteints de mucoviscidose. Vaincre la mucoviscidose, 11<sup>ème</sup> Congrès jeune chercheurs, Paris.

20. **M. Gruet**, JM. Vallier, J. Brisswalter, L. Mely (2008), Dysfonction neuromusculaire après fatigue chez des adultes atteints de mucoviscidose (*Revue des maladies respiratoires*, novembre 2008, volume 25, No9, p 1196). Journées de recherche respiratoires (J2R), Grenoble.

### 6-3 Conférences Invitées

1. **M. Gruet** (2020), Clinical applications of overall and differentiated ratings of perceived effort: examples from chronic respiratory disorders. Workshop Series in Cognitive Science: decoding the sense of effort. Université Côte d'Azur.
2. **M. Gruet** (2019), Le sport et les pathologies respiratoires : Mucoviscidose et asthme. 1<sup>ère</sup> journée de formation de l'enfant sportif, CHU de Nice,
3. **M. Gruet** (2017), Exercice et Mucoviscidose. 21<sup>ème</sup> congrès de Pneumologie de langue Française (CPLF), Marseille.
4. **M. Gruet** (2013), Activité physique chez les malades respiratoires chroniques : de la théorie à la pratique. Conférence sport-santé, Comité Régional Olympique et Sportif PACA, Mandelieu.

## 7- Indicateurs bibliométriques

Dans les différents domaines scientifiques, incluant la discipline STAPS, nous disposons d'indicateurs afin de juger de la qualité et/ou quantité des activités de publication d'un chercheur. J'ai fait le choix ici de reporter les plus classiques : facteur d'impact, répartition quartiles, H-index et % de publications en rang utile (**Tableau 1**). Ces différents indicateurs ne sont pas interchangeables mais plutôt complémentaires. En effet, chacun comporte ses propres avantages mais aussi ses limites.

Prenons le facteur d'impact ou « *impact factor* » (IF) en anglais. Malgré les critiques grandissantes à son égard (e.g. [1]), ce dernier demeure un des indicateurs privilégiés par la majorité des chercheurs au moment de sélectionner une revue pour soumettre son manuscrit. On peut alors simplement juger qualitativement les productions d'un chercheur en effectuant la moyenne des IF des articles publiés. Bien qu'informatif et donnant une rapide idée générale du « niveau » des revues dans lequel le chercheur publie, cet indicateur reste biaisé pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, l'IF n'est pas normalisé par rapport au champ scientifique dont il provient, rendant difficilement comparable un IF d'un domaine à un autre. Par exemple, les IF absolus du top 10 des journaux biomédicaux sont clairement incomparables aux IF du Top 10 des journaux de sciences sociales. L'utilisation des quartiles relatifs à un champ disciplinaire donné (e.g. <https://www.scimagojr.com>) permet en partie de prendre en compte ces disparités interdisciplinaires. D'autre part, les IF des journaux sont clairement dépendants du type de documents publiés. Un journal publiant quasiment exclusivement des revues de littératures aura forcément un IF « boosté » par le fait que les revues de littérature sont en général davantage citées que les articles originaux. Le nombre grandissant de méta-analyses publiées dans certains journaux a clairement conduit à la hausse des IF de ces derniers. Faut-il alors conclure par exemple que la qualité des publications dans *Sports Medicine* (IF 2018 = 7,6) est systématiquement supérieure à celle de *Medicine & Science in Sports & Exercise* (IF 2018 = 4,5) ? Il semblerait plus judicieux de conclure que la qualité d'une revue de littérature ne peut se comparer à celle d'un article original, les deux types d'articles reposant sur une démarche scientifique totalement différente. D'autre part, il est coutume de rapporter les derniers IF mis à jour chaque année par le *Journal of Citations Reports*. Si cela peut sembler logique par commodité sur une courte échelle temporelle, cela paraît moins judicieux au-delà d'une décennie, au regard des fortes fluctuations (en général dans le sens d'une inflation) des IF.

## Curriculum vitae

Ordre auteur	Année	Journal	Quartiles 2018	Type d'article	IF 2017	IF 2018	Collaboration internationale	
<i>1<sup>er</sup></i>	2020	Journal of Applied Physiology	Q1	Commentaire	3.4	3.3	x	
	2019	Respiratory Care	Q1	Lettre éditeur	2.1	1.7	x	
	2018	Frontiers in Physiology	Q1	Revue	3.4	3.2		
	2018	European Journal of Applied Physiology	Q1	Article Original	2.8	3.1		
	2017	Journal of Physiology	Q1	Commentaire	4.5	5	x	
	2017	Journal of Physiology	Q1	Commentaire	4.5	5	x	
	2017	Journal of Cystic Fibrosis	Q1	Revue	3.9	4.3	x	
	2017	Journal of Cystic Fibrosis	Q1	Article original	3.9	4.3		
	2016	Respiratory Care	Q1	Article Original	2.1	1.7	x	
	2016	Journal of Cystic Fibrosis	Q1	Article Original	3.9	4.3		
	2014	Experimental Physiology	Q2	Article Original	2.7	2.6		
	2014	Science & Sports	Q3	Revue	0.8	0.7	x	
	2013	Muscle & Nerve	Q2	Article Original	2.5	2.4		
	2013	Neuroscience	Q1	Revue	3.4	3.2		
	2013	Science & Sports	Q3	Revue	0.8	0.7		
	2010	Journal of Cystic Fibrosis	Q1	Article Original	3.9	4.3		
	2010	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	Q1	Article Original	3.1	2.7		
	2010	Journal of Electromyography and Kinesiology	Q2	Article Original	1.6	1.8		
	<i>2<sup>ème</sup></i>	2020	IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering	Q1	Article Original	4	3.5	
		2020	Respir Physiol Neurobiol	Q3	Article Original	1.8	1.6	x
2019		Plos One	Q1	Article Original	2.8	2.8	x	
2018		Frontiers in Physiology	Q1	Article Original	3.4	3.2		
2018		Sleep Medicine	Q1	Article Original	3.4	3.4		
2018		Journal of Thermal Biology	Q1	Article Original	2.1	1.9	x	
2018		Medicine & Science in Sports & Exercise	Q1	Article Original	4.3	4.5		
2018		Journal of Strength and Conditioning Research	Q1	Article Original	2.3	3	x	
2017		International Journal of Sports Physiology and Performance	Q1	Article Original	3.4	4		
2014		Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	Q1	Article Original	3.9	3.6		
2011		Journal of Electromyography and Kinesiology	Q2	Article Original	1.6	1.8		
<i>Dernier</i>	2020	Journal of Applied Physiology	Q1	Commentaire	3.4	3.3	x	
	2019	Psychophysiology	Q1	Article Original	3.1	3.4		
	2016	Psychophysiology	Q1	Article Original	3.1	3.4		
	2016	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	Q1	Article Original	1.7	1.6		
<i>Autres</i>	2020	Redox Biology	Q1	Méta-analyse	6.3	7.8	x	
	2019	Journal of Applied Physiology	Q1	Commentaire	3.4	3.3	x	
	2018	Respiratory Care	Q1	Article Original	2.1	1.7	x	
	2016	Neuroscience	Q1	Article Original	3.4	3.2	x	
	2014	European Journal of Sport Science	Q1	Article Original	2.6	2.4		
<b>Moyenne IF</b>					<b>3.0</b>	<b>3.1</b>		

**Tableau 1 : Bilan des publications**

Il semblerait par exemple plus opportun, pour évaluer la « qualité » d'une publication de 2005 de rapporter l'IF de la revue en...2005 et non en 2018. À titre d'exemple, le *British Journal of Sports Medicine* en 2005 avait un IF de 1,86, contre 6,72 dix ans plus tard et 11,65 en 2018. Aujourd'hui, les taux d'acceptation de ce journal sont logiquement inférieurs à ceux de 2005. Dans l'idéal, à partir d'une certaine échelle temporelle (*e.g.* > 10 ans), il semblerait judicieux de rapporter à la fois l'IF à la période de la publication et l'IF actuel. Enfin, il convient de noter qu'un IF est attribué à un journal et qu'une publication individuelle, même si elle est publiée dans un journal à IF élevé, peut se retrouver très peu citée. Ce fait nous amène directement à la problématique du nombre de citations des articles, regroupées sous le concept de l'indice H (« *H-index* » en anglais).

L'indice H a l'avantage indéniable, contrairement à l'IF, d'offrir une mesure de l'impact de la publication (basé sur le nombre de citations de chaque article) et non du journal dans lequel il est publié. Néanmoins, à l'image d'autres indicateurs bibliométriques, il ne prend pas en compte l'ordre des auteurs et doit être considéré relativement à la durée de carrière d'un chercheur. En effet, cet indicateur ne peut qu'augmenter au fil des années (même pour un chercheur inactif) et ne reflète en aucun cas la dynamique de publications tant sur les plans qualitatifs que quantitatifs. Parmi les critiques classiques associées à l'indice H, on peut également souligner son influence aux auto-citations et sa prise en compte à la fois des citations « positives » et « négatives », lui conférant davantage le rôle d'une mesure quantitative plutôt que qualitative. Enfin, cet indice est calculé par différentes bases de données (*e.g.* *Google Scholar*, *Scopus*, *Web of Science*), chacune possédant son propre algorithme de référencement, conduisant à des scores sensiblement différents.

Enfin, il me semble important de mentionner « *Researchgate* » qui compte aujourd'hui plus de 15 millions d'utilisateurs, constituant le plus important réseau social académique. *Researchgate* propose un score (*RG score*) qui cumule des données provenant essentiellement des publications, mais qui prend cependant également en compte, certes dans une moindre mesure, l'activité du chercheur sur des forums de questions scientifiques, ainsi que son influence via la prise en compte du nombre de « *followers* ». Ce score fournit donc une idée très générale de l'activité scientifique d'un chercheur mais reste cependant manipulable et ne doit donc pas être considéré comme un indicateur qualitatif et/ou quantitatif fiable des activités scientifiques d'un chercheur.

Bien sûr, ces quelques paragraphes n'ont pas pour objectif d'énoncer exhaustivement les différentes limites et controverses des indicateurs traditionnels et des bases de données utilisées pour les calculer. En revanche, il me permet de souligner certains aspects me semblant

important pour justifier du besoin de combiner différents indicateurs bibliométriques permettant d'obtenir la synthèse la moins biaisée possible des activités de publication d'un chercheur. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette problématique et d'excellents articles ont abordé ces problématiques et proposé des pistes d'amélioration de ces différents indicateurs (e.g.[1-4]). Parmi elles, il me semble important d'incorporer la place des auteurs dans la considération relative du poids d'une publication. Si cela peut se faire par la mention d'un pourcentage de publications en rang utile, il serait intéressant qu'il puisse être directement incorporé dans le calcul d'un indicateur bibliométrique de référence. Concernant enfin le rang d'un journal, il me semble plus judicieux de cumuler différents indicateurs fournis par exemple par le *SCImago Journal Rank* (<https://www.scimagojr.com/>) plutôt que de considérer uniquement l'IF d'un journal.

En résumé, si ces indicateurs permettent d'établir une certaine hiérarchie dans les publications et les chercheurs, je pense qu'ils ne doivent pas dicter complètement nos processus de publications, que ce soit pour le choix d'une revue ou du type de publication. Le choix d'un journal ne doit selon moi pas être guidé par l'IF uniquement et doit également considérer la communauté scientifique que l'on désire cibler, particulièrement dans le cas d'une recherche multi- ou interdisciplinaire. Par exemple, dans le cadre de la première publication de thèse de Cyril Chatain, qui s'intéresse aux effets de l'ajout d'une tâche mentale à une tâche motrice sur le développement de la fatigabilité neuromusculaire, nous avons naturellement opté pour un journal ciblant spécifiquement les interactions entre systèmes physiologiques et processus cognitifs (*Psychophysiology*). Mais des journaux de sciences du sport ou de physiologie appliquée auraient également pu constituer des cibles potentielles. D'autre part, dans le cadre d'une étude s'intéressant à de nouveaux indicateurs mathématiques pour évaluer la fatigabilité musculaire, nous avons pour cibles potentielles des journaux de physiologie appliquée ou des journaux axés sur le traitement du signal biologique. Nous avons opté pour le second choix avec pour idée de favoriser l'émergence d'études proposant de nouveaux indicateurs mathématiques pour évaluer la fatigabilité musculaire. Ce choix nous semblait plus adapté qu'un journal de physiologie appliquée, car les résultats de notre étude doivent conduire à d'autres études méthodologiques axées sur le traitement du signal, avant d'espérer une interprétation physiologique claire de ces signaux et de proposer des applications dans le domaine biomédical.

Pour conclure cette partie, je pense qu'il est important de se tenir au courant de l'évolution de ces différents indicateurs bibliométriques et d'adopter un regard critique sur la question afin

d'être en mesure de guider du mieux possible nos étudiants dans cette tâche difficile que représente le choix des revues scientifiques et la valorisation de ces dernières.

# **CHAPITRE 2 - SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE**





## 1 - Introduction générale

Les maladies respiratoires regroupent les affections du système respiratoire qui a pour rôle principal d'assurer les échanges gazeux au niveau pulmonaire, permettant l'oxygénation du sang et l'élimination des déchets gazeux. Les maladies respiratoires regroupent les infections aiguës (*e.g.* bronchite, pneumonie) et les affections chroniques. On parle alors de maladies respiratoires chroniques (MRC).

Par définition, une maladie chronique est une maladie qui affecte le patient sur une longue durée, qui présente un caractère évolutif et qui peut engendrer différentes incapacités participant à une altération de la qualité de vie des patients. Si les aspects « évolutifs » et de « longue durée » de certaines MRC peuvent être débattus, notamment en fonction de la sévérité de l'atteinte (*e.g.* asthme modéré), ces aspects sont clairement établis dans la majorité des MRC, comme par exemple dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou la mucoviscidose (MV). Dans le cas de ces MRC, la maladie se caractérise par certaines altérations irréversibles du système respiratoire. La maladie ne peut être guérie et l'objectif de la prise en charge est alors de ralentir son évolution, en minimisant notamment certains symptômes et leurs implications cliniques.

Les symptômes majeurs pour la plupart des MRC sont la toux chronique, les expectorations et la dyspnée. Malgré la prédominance de ces symptômes respiratoires, les MRC ont la caractéristique d'être associées à de nombreuses comorbidités, avec une affection de différents systèmes physiologiques ; *e.g.* cardiovasculaire, métabolique, musculo-squelettique, gastro-intestinal, mais également certains troubles psychiques (*e.g.* dépression) et cognitifs (*e.g.* altération des fonctions exécutives) reliés en partie à des anomalies cérébrales. À titre d'exemple, une étude française récente a identifié cinq clusters de comorbidités dans une population de 1584 patients BPCO avec un nombre médian de deux comorbidités [5]. Certains patients sévères cumulent plus de six comorbidités. Ces atteintes multi-organiques et multifonctionnelles contribuent logiquement à des incapacités dans les activités quotidiennes et particulièrement une intolérance à l'effort, qui constitue une implication fonctionnelle majeure des MRC.

Les incapacités à l'effort sont traditionnellement regroupées sous le terme « d'intolérance à l'effort ». Ce terme générique regroupe à la fois des limitations à réaliser des efforts à dominante aérobie et des efforts à dominante anaérobie, tous deux caractéristiques de la vie

quotidienne (*e.g.* marcher, pédaler, se lever d'une chaise). La tolérance à un effort d'endurance de courte durée (~ 6-15 minutes) de type « corps entier » (*e.g.* marche, pédalage) est reliée à la qualité de vie et au pronostic vital dans différentes MRC [6-10]. En particulier, la consommation pic en oxygène ( $\dot{V}O_{2pic}$ ) déterminée au cours d'une épreuve d'effort maximale incrémentée (ou EFX pour « épreuve fonctionnelle d'exercice »), qui reflète le fonctionnement intégré de différents systèmes physiologiques (*e.g.* cardiovasculaires, respiratoires, neuromusculaires), constitue logiquement l'un des meilleurs marqueurs de la mortalité dans des MRC multi-organiques comme la BPCO [9, 11] ou la MV [12-14]. Il est donc important d'évaluer de manière régulière les capacités à l'exercice physique des patients MRC et de déterminer les mécanismes sous-jacents à ces limitations à l'effort. En effet, au-delà du fort pouvoir prédictif de la tolérance à l'effort évoqué précédemment, une meilleure connaissance de ses facteurs limitants doit permettre à terme de proposer des interventions individualisées visant directement une amélioration des systèmes impliqués dans ces limitations à l'effort.

L'intolérance à l'effort dans les MRC peut s'évaluer par une EFX. L'EFX est un exercice incrémenté maximal, réalisé sur tapis roulant ou ergocycle. Ce test permet notamment la mesure de  $\dot{V}O_{2pic}$ , qui est l'indicateur privilégié par les chercheurs et cliniciens pour évaluer les aptitudes physiques aérobies dans les MRC. L'EFX est utile pour obtenir une image intégrée des limitations physiologiques à l'effort du patient, ce qui est particulièrement pertinent dans des MRC multi-organiques. Néanmoins, de nombreux centres hospitaliers n'ont pas les ressources humaines et financières pour réaliser ce test de manière régulière. D'autre part, la validité de l'EFX est largement tributaire de la coopération du patient. Un effort réellement maximal est difficilement atteignable pour certains patients en raison de différents facteurs extra-physiologiques (*e.g.* motivation, anxiété liée à l'anticipation ou ressenti de la dyspnée), questionnant chez certains patients la validité de la  $\dot{V}O_{2pic}$  comme indicateur fiable d'une réelle limitation physiologique à l'effort. Au regard de ces limitations, il semble essentiel d'identifier des tests d'effort qui soient complémentaires et/ou capables d'estimer le potentiel maximal aérobie des patients sans avoir recours à une EFX conduite jusqu'à épuisement. Dans ce cadre, certains de nos travaux ont consisté (1) à évaluer la capacité de différents tests d'effort ou indices à détecter une intolérance à l'effort dans les MRC et/ou à (2) tester leur validité à prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  sans avoir recours à un effort maximal. Ces travaux seront développés dans le **sous-chapitre 3**.

L'EFX, réalisée sur ergocycle ou tapis roulant, est considérée comme un effort global ou « corps entier ». Ce test induit notamment un stress important des systèmes cardiovasculaires,

respiratoires et neuromusculaires. L'interaction de ces différents systèmes dans la production d'un effort maximal rend difficile l'appréciation du rôle d'un facteur isolé (*e.g.* système neuromusculaire) dans l'intolérance à l'effort du patient.

Une autre manière de considérer les incapacités à l'effort des patients et de s'intéresser aux adaptations d'un système physiologique à l'effort de manière isolée. C'est le cas avec l'étude de la fatigabilité musculaire.

L'état de fatigabilité, relatif à une tâche motrice exécutée, se traduit par une difficulté à réaliser cette dernière et peut s'évaluer au travers des variations d'amplitude et/ou de la cinétique d'évolution de différents indicateurs perçus (*i.e.* « *perceived fatigability* ») ou de performance (*i.e.* « *performance fatigability* »). La « *performance fatigability* » se quantifie par le biais de différents indicateurs périphériques et centraux impliqués dans la production de force ou de puissance musculaire : on peut parler de « fatigabilité musculaire ». Bien que rarement démontré de manière objective dans la littérature, les patients atteints de maladies chroniques sont souvent considérés comme plus fatigables que leurs homologues sains, relativement à une tâche motrice donnée. Il existe différentes manières pour évaluer la fatigabilité musculaire. Une méthode particulièrement intéressante dans les MRC consiste à la réalisation d'un exercice local sollicitant un groupe musculaire spécifique (*e.g.* extenseurs du genou). Ce type de protocole à l'avantage de minimiser la contrainte cardiorespiratoire, permettant d'évaluer la fatigabilité musculaire de manière isolée, avec une délivrance en O<sub>2</sub> non limitante, à l'image de bon nombre d'activités quotidiennes. Dans ce cadre, le modèle isométrique est particulièrement intéressant dans les MRC, autant pour des raisons de faisabilité que méthodologiques qui seront développées dans le **sous-chapitre 4**. Ce type de test consiste à réaliser des contractions sous-maximales basées sur un pourcentage de force maximale volontaire (FMV) et ce jusqu'à épuisement. Des contractions musculaires maximales volontaires et induites par stimulation magnétique et/ou électrique des nerfs moteurs ou structures cérébrales impliquées dans la commande (*e.g.* cortex moteur) sont réalisées à intervalles réguliers pendant ce test et à épuisement. Elles permettent de quantifier la cinétique de fatigabilité et d'émettre des hypothèses quant à l'implication respective des structures situées en aval et en amont de la jonction neuromusculaire et impliquées dans la baisse de force pendant l'effort. Ces méthodes d'investigation neuromusculaire sont particulièrement adaptées aux MRC au regard des nombreuses anomalies périphériques et corticospinales pouvant potentiellement contribuer à la fatigabilité musculaire et à l'intolérance à l'effort global de ces patients. Dans ce cadre, certains de nos travaux ont consisté à évaluer la force, l'endurance et la fatigabilité des muscles squelettiques dans la MV, avec une attention particulière aux mécanismes périphériques

impliqués dans la fatigabilité musculaire. Ces travaux seront développés dans le **sous-chapitre 4**.

En parallèle de la recherche d'anomalies périphériques pouvant contribuer à une fatigabilité musculaire accrue dans la MV, nous nous sommes intéressés au rôle du cerveau dans la production de force musculaire, dans la fatigabilité et dans l'intolérance à l'effort du malade respiratoire sévère. Différentes anomalies corticospinales ont été rapportées au repos chez des patients atteints du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (*e.g.* augmentation de l'inhibition intracorticale et réduction de l'excitabilité corticospinale) et reliées aux épisodes d'hypoxémies nocturnes. Dans ce cadre, certains de nos travaux avaient pour objectif de déterminer si les altérations cérébrales décrites au repos chez les patients SAOS persistaient à l'effort, à l'origine d'une faiblesse musculaire, d'une fatigabilité précoce et/ou accrue et d'une endurance musculaire locale réduite, et si ces dysfonctions étaient réversibles. Ces travaux seront développés dans le **sous-chapitre 6**. Un tel projet nécessitait l'utilisation de la technique de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) au cours de contractions musculaires fatigantes. L'absence de méthodologie clairement définie pour évaluer les réponses corticospinales à l'effort pour un muscle jouant un rôle important dans les activités locomotrices (*i.e.* quadriceps) a nécessité en amont la conduite de différentes études méthodologiques. Dans ce cadre, certains de nos travaux avaient pour objectif de répondre à différentes questions essentielles : des contractions isométriques à haute intensité répétées des extenseurs du genou sont-elles suffisantes pour induire une composante supraspinale à la fatigabilité musculaire observée ? Comment déterminer l'intensité de TMS pour un protocole spécifique au quadriceps, groupe musculaire possédant une représentation corticale relativement faible ? L'intensité de stimulation retenue a-t-elle une influence sur la cinétique des réponses corticospinales ? Ces différents travaux méthodologiques avaient pour objectif de faciliter la création d'un protocole de fatigabilité isométrique avec ajout de différentes procédures de stimulations corticales et périphériques permettant la conduite d'un protocole offrant à la fois des garanties de validité et de faisabilité. Ces travaux méthodologiques seront donc développés en amont des études chez le patient SAOS, au **sous-chapitre 5**.

En résumé, mes travaux de recherche seront présentés dans quatre sous-chapitres distincts :

**Sous-chapitre 3 : Évaluation de la tolérance à l'effort global dans les MRC : méthodes complémentaires à l'EFX et prédiction de  $\dot{V}O_{2pic}$**

**Sous-chapitre 4 :** *Évaluation de la fonction des muscles squelettiques dans la MV : force, endurance et fatigabilité et mécanismes neuromusculaires et métaboliques sous-jacents*

**Sous-chapitre 5 :** *Évaluation des adaptations corticospinales à la fatigabilité musculaire par stimulation magnétique transcrânienne : considérations méthodologiques*

**Sous-chapitre 6 :** *Évaluation des mécanismes cérébraux impliqués dans la dysfonction musculaire et l'intolérance à l'effort global dans le SAOS*

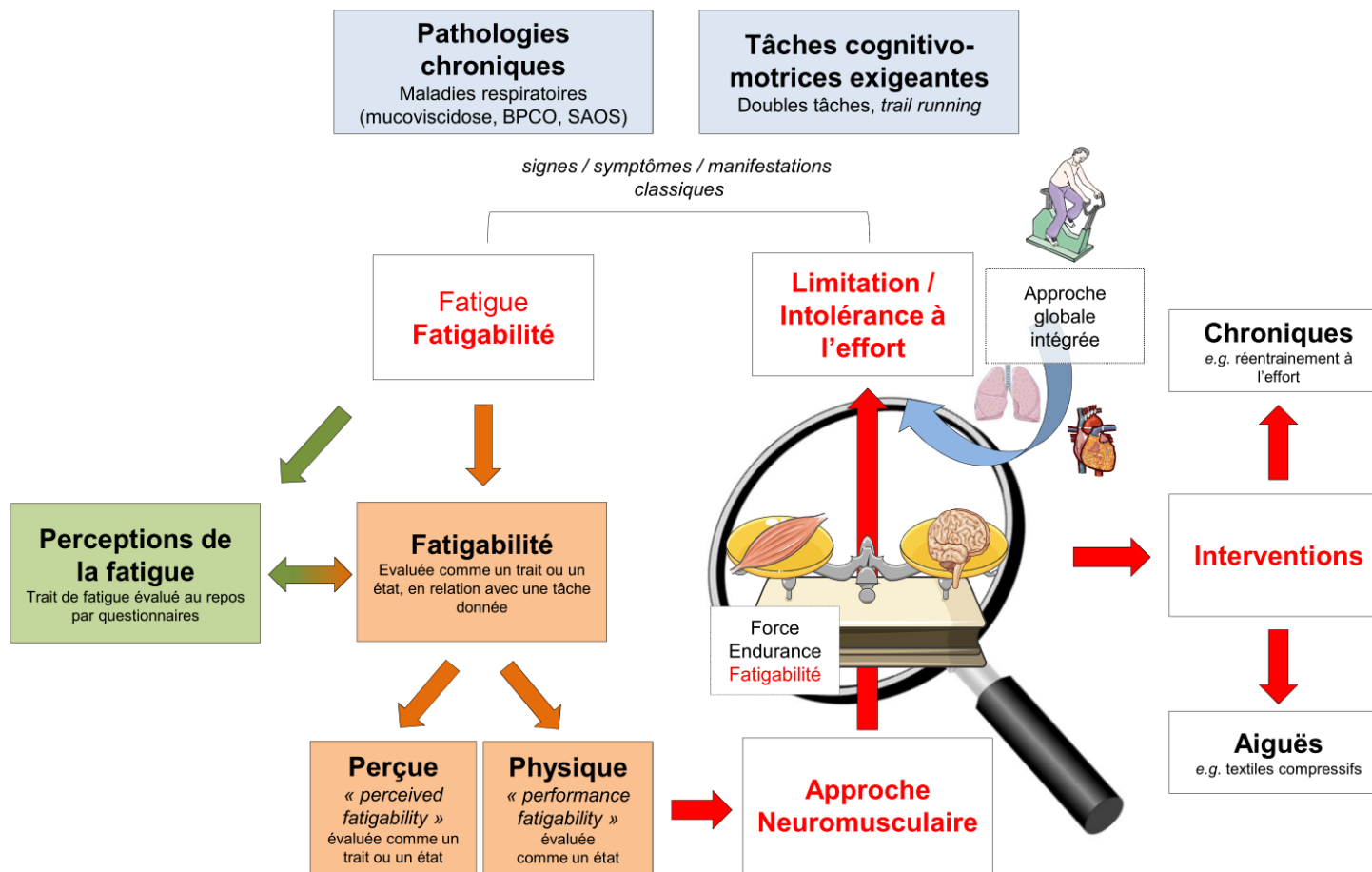
Avant d'aborder ces différents sous-chapitres, il me semblait essentiel de spécifier le cadre méthodologique et la logique sous-jacente à la présentation de mes travaux. Le prochain sous-chapitre a ainsi pour objectifs principaux de justifier la sélection des travaux présentés, le choix de conduire des études méthodologiques chez l'individu sain ou encore de justifier le choix d'une approche thématique au détriment d'une approche purement chronologique.

## 2 - Cadre délimitant et méthodologie de présentation

### 2-1 Sélection des travaux

Mon intérêt pour les mécanismes d'intolérance à l'effort et de fatigabilité se décline en deux grandes applications : les MRC et les environnements cognitivo-moteurs exigeants (**Figure 1**). Je m'intéresse ainsi aux mécanismes neuromusculaires sous-jacents aux limitations à l'effort autant dans un contexte de santé que de performance sportive. Cette double valence correspond historiquement à ma volonté d'étendre l'expertise méthodologique acquise au cours de mon post-doctorat grenoblois dans les deux axes du laboratoire LAMHESS (*i.e.* 1- « Performance Sportive » et 2- « Activité Physique et Santé ») dans lequel j'ai pu exercer mes activités de recherche entre 2013 et 2019.

Bien qu'il soit difficile de quantifier avec précision mon implication respective dans ces deux axes, j'estime qu'environ 25% de mon temps de recherche entre 2013 et 2019 a été dédié à la recherche dans le domaine de la performance sportive. Ces travaux correspondent en grande partie à la compréhension des facteurs physiologiques limitant la performance en *trail running* et à l'apport de textiles innovants pour tenter de réduire la fatigabilité associée à cette activité, autant dans un contexte écologique que de laboratoire. Ces travaux se poursuivent actuellement avec mon co-encadrement de thèse de Bastien Bontemps (« *Rôle de textiles innovants sur la vibration des tissus mous, la fatigue musculaire et l'efficacité métabolique lors d'exercices de course à pied* »). Ces travaux (ainsi que d'autres [*e.g.* *fonction musculaire chez le jeune basketteur*] issus de collaborations ponctuelles) ne seront pas présentés (mais brièvement résumés dans les **Fiches de synthèse n°1 et n°2**) pour différentes raisons. Tout d'abord, dans une logique de cohérence, je souhaitais me focaliser uniquement sur le domaine d'application de la santé et exposer une démarche scientifique logique basée sur une méthode « pas à pas » permettant d'aboutir à une recherche appliquée interventionnelle basée en amont sur une recherche se focalisant davantage sur les mécanismes. D'autre part, je souhaite à partir de 2021 consacrer la quasi-totalité de mon temps de recherche à des applications dans le domaine de la santé. Ce recentrage me semble essentiel pour parvenir à répondre aux nombreuses questions scientifiques découlant des perspectives qui seront développées plus tard dans ce mémoire. Cette démarche s'inscrit également dans la logique de mon rattachement récent au laboratoire



**Figure 1 : Résumé des thématiques de recherche**

L'étude de la fonction neuromusculaire constitue la pierre angulaire de ma recherche, que ce soit dans la compréhension des incapacités à l'effort dans les maladies respiratoires chroniques ou des facteurs limitants la performance dans des contextes cognitivo-moteurs exigeants. Iconographies : <https://smart.servier.com/> CC BY 3.0.



## Fiche de synthèse n°1 : Résumé des travaux *trail running* / course à pied en descente

- Ces travaux ont pour objectif de déterminer si des textiles compressifs, portés notamment sur les membres inférieurs, peuvent améliorer la performance et/ou réduire la fatigabilité musculaire sur des exercices de course à pied avec dénivelés positifs et/ou négatifs.
- Les textiles de compression n'améliorent pas la performance physique et ne réduisent pas les niveaux de fatigabilité musculaire ou les altérations de coûts énergétiques consécutifs à un *trail running* en condition écologique [15, 16].
- En augmentant les niveaux de compression musculaire, nous avons montré en laboratoire une réduction des niveaux de vibration musculaire et de fatigabilité musculaire au cours et à l'issue d'un exercice de course à pied en descente [17].
- Dans un commentaire sur les modalités d'exercice excentrique, nous avons souligné l'importance du modèle de course à pied en descente, avec des applications en matière de performance sportive et de santé [18].
- Ces travaux se poursuivent actuellement dans le cadre de la thèse de Bastien Bontemps, avec une analyse de l'apport des textiles de compression sur les adaptations structurelles et biochimiques consécutives à un exercice de course à pied en descente.

[Eur J Sport Sci](#). 2014;14(2):144-50. doi: 10.1080/17461391.2012.730062. Epub 2012 Oct 16.

### The influence of wearing compression stockings on performance indicators and physiological responses following a prolonged trail running exercise.

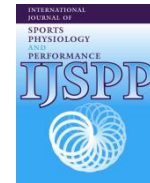
[Vercruyssen F](#)<sup>1</sup>, [Easthope C](#), [Bernard T](#), [Hauswirth C](#), [Bieuzen F](#), [Gruet M](#), [Brisswalter J](#).



[Int J Sports Physiol Perform](#). 2017 Jan;12(1):62-68. doi: 10.1123/ijssp.2016-0035. Epub 2016 Aug 24.

### Compression Garments, Muscle Contractile Function, and Economy in Trail Runners.

[Vercruyssen F](#), [Gruet M](#), [Colson SS](#), [Ehrstrom S](#), [Brisswalter J](#).



[Front Physiol](#). 2018 Nov 28;9:1627. doi: 10.3389/fphys.2018.01627. eCollection 2018.

### Acute and Delayed Neuromuscular Alterations Induced by Downhill Running in Trained Trail Runners: Beneficial Effects of High-Pressure Compression Garments.

[Ehrström S](#)<sup>1</sup>, [Gruet M](#)<sup>2</sup>, [Giandolini M](#)<sup>3</sup>, [Chapuis S](#)<sup>4</sup>, [Morin JB](#)<sup>1</sup>, [Vercruyssen F](#)<sup>2</sup>.



[J Appl Physiol](#) (1985). 2019 Sep 1;127(3):884-891. doi: 10.1152/jappphysiol.00496.2019.

### Commentaries on Viewpoint: Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish

[Coratella G](#)<sup>1</sup>, [Longo S](#)<sup>1</sup>, [Cè E](#)<sup>1,2</sup>, [Esposito F](#)<sup>1,2</sup>, [de Almeida Costa Campos Y](#)<sup>3,4</sup>, [Pereira Guimarães M](#)<sup>3,4,5</sup>, [Fernandes da Silva S](#)<sup>3</sup>, [Dufour SP](#)<sup>6</sup>, [Hureau TJ](#)<sup>6</sup>, [Lemire M](#)<sup>6</sup>, [Favret F](#)<sup>6</sup>, [Elmer SJ](#)<sup>7</sup>, [LaStayo PC](#)<sup>8</sup>, [Wernbom M](#)<sup>9,10</sup>, [Seynnes O](#)<sup>11</sup>, [Paulsen G](#)<sup>11</sup>, [Bontemps B](#)<sup>12</sup>, [Vercruyssen F](#)<sup>12</sup>, [Gruet M](#)<sup>12</sup>, [Louis J](#)<sup>13</sup>, [Mourot L](#)<sup>14,15</sup>, [Rakobowchuk M](#)<sup>16</sup>, [Pageaux B](#)<sup>17,18</sup>, [Tremblay J](#)<sup>17</sup>, [Peñailillo L](#)<sup>19</sup>, [Nosaka K](#)<sup>19</sup>, [Hahn D](#)<sup>20,21</sup>, [Raiteiri BJ](#)<sup>20</sup>, [Škarabot J](#)<sup>22</sup>, [Valenzuela PL](#)<sup>23</sup>, [Walsh JA](#)<sup>24,25</sup>, [McAndrew D](#)<sup>24,25</sup>, [Leppers R](#)<sup>26</sup>, [Stapley P](#)<sup>24,25</sup>, [Baumert P](#)<sup>27,28</sup>, [Erskine RM](#)<sup>27,29</sup>, [Clos P](#)<sup>26</sup>.



**Fiche de synthèse n°2 : Effets de jeux sur petits terrains ou d'un entraînement par intervalles à haute intensité sur les performances aérobies et de sprints répétés et sur l'oxygénation musculaire chez des jeunes basketteurs élités**

- L'efficacité de deux méthodes d'entraînement : jeux sur petits terrains (SSG) ou entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) a été testée sur six semaines chez 20 jeunes basketteurs élités.
- Les performances aérobies et de sprints répétés (test intermittent 30-15 et sprint 2×15 s) et l'oxygénation musculaire (NIRS, oxygénation tissulaire post sprint) ont été mesurés avant et après entraînement.
- Les deux types d'entraînement améliorent de manière similaire la vitesse maximale aérobie, la capacité à répéter des sprints et la réoxygénation musculaire post-sprints. Les variations de réoxygénation musculaire post 1<sup>er</sup> sprint sont associées aux performances aérobies et anaérobies.



*J Strength Cond Res*. 2018 Jul;32(7):1882-1891. doi: 10.1519/JSC.0000000000002570.

**Effects of Small-Sided Games and High-Intensity Interval Training on Aerobic and Repeated Sprint Performance and Peripheral Muscle Oxygenation Changes in Elite Junior Basketball Players.**

Delextrat A<sup>1</sup>, Gruet M<sup>2</sup>, Bieuzen E<sup>3</sup>.

☰ **Author information**

- 1 Department of Sport and Health Sciences, and Social Work, Faculty of Sport and Health Sciences, Oxford Brookes University, Oxford, United Kingdom.
- 2 University of Toulon, LAMHES, France.
- 3 National Institute of Sport of Quebec, Canada.

**Abstract**

Delextrat, A, Gruet, M, and Bieuzen, F. Effects of small-sided games and high-intensity interval training on aerobic and repeated sprint performance and peripheral muscle oxygenation changes in elite junior basketball players. *J Strength Cond Res* 32(7): 1882-1891, 2018-The aim of the current study was to compare the effects of 6 weeks of small-sided game (SSG) and high-intensity interval training (HIIT) on aerobic fitness and muscle oxygenation during a repeated sprint (RS) sequence in elite male junior basketball players. Twenty participants (14.3 ± 0.5 years; 176.8 ± 12.5 cm; 74.5 ± 9.8 kg) performed pre- and post-tests interspersed by 6 weeks of SSG or HIIT training. Testing sessions consisted of the 30-15 intermittent fitness test and an RS sequence (2 bouts of 15 seconds). During RS, muscle oxygenation parameters (tissue saturation index [TSI, %], postsprint muscle reoxygenation rate) were measured using near-infrared spectroscopy. The results showed that both training interventions similarly improved maximal aerobic speed (VIFT, 3.4 and 4.1%, respectively, for HIIT and SSG,  $P < 0.05$ ) as well as RS ability (smaller percentage decrement by 62.5 and 21.6%, respectively, for HIIT and SSG,  $P < 0.05$ ). Both training interventions also resulted in a greater  $\Delta$ TSI during the second sprint (47.8-114%,  $P < 0.05$ ) and significant improvements in postsprint reoxygenation after both sprints (+23.0 to +107.7%). Finally, the variation in muscle reoxygenation after sprint 1 was significantly associated with improvements in aerobic ( $\Delta$ VIFT,  $r = 0.61$ ,  $P = 0.008$ ) and anaerobic ( $\Delta$ % Dec during RS,  $r = -0.487$ ,  $P = 0.028$ ) performances. The current study has observed that SSG and HIIT resulted in similar improvements in aerobic and anaerobic variables and a better muscle oxygenation capacity during RS. Coaches should be aware that both trainings are applicable methodologies to improve in-season aerobic and anaerobic fitness capacities in junior basketball players.

IAPS (*i.e.* Septembre 2019), ce dernier se focalisant principalement sur les interactions entre activité physique et santé dans les populations juvéniles.

Au cours des quatre prochains sous-chapitres qui résument mes travaux de recherche, j'ai fait le choix d'une présentation thématique au détriment d'une présentation strictement chronologique. Ce choix me permet de conserver une certaine cohérence dans la démarche scientifique et semble en partie justifié par le fait que mes recherches groupées en différentes thématiques ont souvent été conduites en parallèle et restent soumises aux aléas temporels du processus de publication. Pour ces mêmes raisons, si environ 80% des travaux présentés sont publiés, quelques résultats et discussions associées seront issues de travaux qui ne le sont pas encore. Il s'agira en général de travaux soumis pour publications ou en cours de révision. Cet aspect sera précisé en temps voulu. Ces études, qui s'inscrivent directement dans la continuité de questions isolées soulevées par mes études précédentes, ont je pense davantage leur place dans les sous-chapitres associés plutôt que dans un chapitre dédié entièrement aux perspectives de recherche. Ce dernier traitera en effet de nouveaux programmes de recherche à part entière, plutôt que d'études complémentaires isolées. De la même manière, certains travaux publiés très récemment (*i.e.* sur la double tâche et la complexité neuromusculaire), étant préliminaires au programme de recherche que je souhaite développer dans les prochaines années, seront développés dans le chapitre traitant des perspectives de recherche.

## 2-2 Justification de présenter différentes MRC

Les recherches présentées mixeront des résultats issus de différentes MRC : MV, BPCO, SAOS. Bien sûr, il n'est pas question de considérer les résultats obtenus dans une pathologie comme directement transférables à une autre. À titre d'exemple, la part respective de certains facteurs prédisposant à des anomalies musculaires (*e.g.* inactivité physique) n'est pas comparable entre un patient BPCO qui peut cumuler jusqu'à plusieurs dizaines d'années de comportement sédentaire et un jeune adulte MV. De la même manière, la recherche d'anomalies corticospinales prédisposant à une fatigabilité musculaire accrue fait davantage sens chez le patient SAOS âgé avec un phénotype sévère et cumulant de nombreux épisodes d'hypoxémie nocturne, que chez un jeune patient MV asymptomatique. Néanmoins, on retrouve fréquemment dans les MRC des comorbidités similaires. De la même manière, toutes les MRC sont concernées par le symptôme de la dyspnée, qui constitue une pierre angulaire du processus de détérioration de l'état de santé général des patients. En effet, la dyspnée devient de plus en

plus handicapante avec l'avancée dans la maladie, avec un processus de « spirale » [19] qui peut s'appliquer à l'ensemble des MRC : la dyspnée altère la perception de l'état de santé de l'individu et diminue son engagement dans l'activité physique, à l'origine d'altérations structurelles et métaboliques du muscle squelettique, contribuant en retour à renforcer cette dyspnée [20, 21]. À terme, l'intolérance à l'effort, l'anxiété, ou encore l'isolation sociale et la dépression qui vont en découler vont contribuer à la réduction de la qualité de vie et impacter négativement le pronostic vital des patients [11, 20, 22-26]. Ainsi, l'étiologie des anomalies musculaires, de l'intolérance à l'effort et de la fatigabilité musculaire, bien que spécifique à la physiopathologie de la maladie, présente de nombreuses similitudes d'une MRC à une autre. Dès lors, la difficulté à réaliser certains tests d'effort maximaux, de trouver des alternatives sous-maximales ou encore d'évaluer localement le muscle pour apprécier le retentissement de la maladie sur le fonctionnement neuromusculaire indépendamment des limitations ventilatoires, sont autant d'exemples de problématiques communes à ces différentes MRC. D'autre part, d'un point de vue clinique, de nombreux services de pneumologie accueillent différents types de MRC, ce qui doit encourager le développement d'une méthodologie commune d'évaluation des aptitudes physiques. À titre d'exemple, certains tests d'effort de « terrain » (*e.g.* test de lever de chaise de 1-min) montrent une certaine utilité autant chez le patient BPCO [27, 28] que chez le patient MV [29, 30]. Certaines techniques de prédiction de  $\dot{V}O_{2pic}$  validées chez le patient BPCO [31] fonctionnent également chez l'adulte MV [32]. Certains tests qui permettent d'évaluer la fonction neuromusculaire indépendamment d'une limitation ventilatoire (*e.g.* *quadiceps intermittent fatigue test* [33]) démontrent une faisabilité satisfaisante autant pour le patient BPCO (*données non publiées, CHU Grenoble*) que pour les patients MV [34]. Les exemples sont nombreux et justifient ce choix de présenter ces résultats issus de différentes MRC. Néanmoins, l'interprétation/discussion de ces résultats sera propre à chaque pathologie, de même que les perspectives qui en découleront.

La majeure partie du travail expérimental a été réalisée chez l'adulte MV. Cette pathologie sera abordée dans les **sous-chapitres 3 et 4** ainsi que dans le **chapitre 3** dédié aux perspectives de recherche. Des données expérimentales chez le patient BPCO seront présentées dans le **sous-chapitre 3**, et un protocole de recherche incluant des patients BPCO sera développé dans le **chapitre 3** dédié aux perspectives. Les données expérimentales dans le SAOS seront présentées dans le **sous-chapitre 6**. Enfin, quelques données (non publiées) dans les pathologies interstitielles pulmonaires seront brièvement évoquées dans le **sous-chapitre 3**. La physiopathologie de ces maladies et notamment les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'intolérance à l'effort et à la fatigabilité dans ces populations seront évoqués « au fil

de l'eau », aux moments opportuns lors de la présentation des études. Par exemple, les anomalies de la fonction musculaire périphérique dans les MRC seront évoquées dans le **sous-chapitre 4** et détaillées spécifiquement dans la MV lors de présentation des études de fatigabilité dans cette population. Néanmoins, il m'a semblé indispensable de présenter ces pathologies en amont. J'ai fait le choix ici de mettre l'accent sur la définition, les origines de la maladie, l'épidémiologie, la classification et les complications et comorbidités. L'objectif n'est pas de présenter de manière exhaustive des données de registres comportant en général plusieurs dizaines de pages (*e.g.* données de la *Cystic Fibrosis Foundation (CFF)*, données de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*), mais plutôt de synthétiser certaines données essentielles permettant de mieux appréhender par la suite le contexte et les enjeux liés à l'étude des mécanismes d'intolérance à l'effort global et de fatigabilité musculaire dans ces MRC. Ainsi, pour conserver une certaine lisibilité, je propose trois **Fiches de synthèse (n°3, n°4 et n°5)** qui ont pour objectif de résumer en une page certains points clés des trois MRC majeures présentées dans ce mémoire (MV, BPCO, SAOS).

Il est par ailleurs intéressant de noter que certains registres de références, comme le CFF (**Fiche de synthèse n°3**), ne donnent aucune information relative à la prévalence de l'intolérance à l'effort, de la fatigue, de la fatigabilité ou encore de la faiblesse des muscles squelettiques, suggérant que la mesure de ces paramètres est encore très loin d'être généralisée dans les centres de référence de la MV au niveau mondial. Cela peut en partie s'expliquer par le manque relatif de considération de certaines complications de la maladie comme la faiblesse des muscles périphériques et par l'absence de consensus sur les méthodes d'évaluation associées. Ces observations légitiment en partie certains des travaux présentés dans ce mémoire.

### 2-3 Justification des études méthodologiques chez l'individu sain

Certaines études méthodologiques, particulièrement celles du **sous-chapitre 5** « *Évaluation des adaptations corticospinales à la fatigabilité musculaire par stimulation magnétique transcrânienne : considérations méthodologiques* », ont été conduites uniquement chez l'individu sain. Considérons qu'un de nos objectifs, à terme, est de tester l'efficacité d'une intervention sur un paramètre donné et de comprendre les mécanismes sous-jacents à la potentielle amélioration de ce dernier. Il peut alors s'avérer judicieux, en amont de notre essai interventionnel dans une population clinique donnée, de répondre à certaines questions fondamentales :

### Fiche de synthèse n°3 : MV, les informations clés

- La mucoviscidose (MV, = fibrose kystique ou « *cystic fibrosis* » en anglais) est une maladie génétique (OMIM : 219700) affectant les épithéliums glandulaires de différents organes. C'est la maladie génétique létale à transmission autosomique récessive la plus fréquente dans les populations caucasiennes.
- Elle est causée par une mutation du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), à l'origine d'une dysfonction de la protéine du même nom, qui est un canal ionique régulant notamment le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Sa dysfonction entraîne une augmentation de la viscosité du mucus qui s'accumule notamment dans les voies respiratoires et digestives.
- L'atteinte respiratoire constitue l'essentiel de la morbidité mais le tableau clinique classique inclut également des troubles digestifs et de la croissance staturopondérale.
- Parmi les symptômes principaux reportés par ces patients, on retrouve la dyspnée et l'intolérance à l'effort physique.
- La maladie s'exprime très tôt dans l'enfance et le dépistage néonatal généralisé en France en 2002 permet une prise en charge précoce. En France, 1 nouveau-né sur 4500 est touché par la maladie.
- On compte plus de 70000 patients dans le monde avec environ 30000 patients aux USA et 6000 en France.
- En 2018, la médiane de survie prédite pour ceux nés en 2018 était de 47,4 ans (95% CI : 44,2-50,3 ans). En groupant les données sur des tranches de 5 ans, cette médiane est passée d'environ 29 ans dans la période 1987-1991 à 44 ans sur la période 2014-2018.
- En 2018, environ 52% des patients sont de sexe masculin et 55% des patients sont des adultes (comptabilisé ici avec un âge  $\geq 18$  ans).
- On compte aujourd'hui plus de 1800 mutations du gène CFTR, la plus fréquente étant la F508del (environ 85% des patients en cumulant les formes homozygotes et hétérozygotes). Ces mutations sont regroupées en 5 classes (I à V) qui diffèrent en matière d'expression et de fonction de la CFTR.
- Cette variabilité dans la nature des mutations conduit à des profils de sévérité très différents.
- La classification de la sévérité de la maladie n'est pas aussi précise que dans la BPCO et il n'existe pas de classification largement acceptée basée sur la sévérité de l'atteinte respiratoire (*i.e.* volume maximal expiré en 1 seconde ; VEMS, exprimé en % des valeurs prédites).
- La CFF propose la classification suivante : VEMS  $\geq 70\%$  : normal/léger ; 40-69% : modéré ;  $< 40\%$  : sévère. En utilisant cette classification, 15-30% des adultes sont considérés « sévères ».
- Le VEMS (% des valeurs prédites) médian est de 94,3% pour les enfants (6-17 ans) et 69,4% pour les adultes ( $\geq 18$  ans) MV.
- Malgré un indice de masse corporel (IMC) aujourd'hui autour du 50<sup>ème</sup> percentile, la taille et le poids restent encore bien en dessous de ce seuil.
- Environ 40% d'adultes et 20% d'enfants MV ont été traités en 2018 avec des antibiotiques pour des exacerbations pulmonaires.
- La MV est associée à différentes complications liées au dysfonctionnement de la protéine CFTR, à des altérations secondaires de la maladie ou de son traitement.
- Parmi les complications les plus fréquentes (répertoriées), on retrouve le reflux gastro-œsophagien (36,8%), l'asthme (31,5%), le diabète (18,5%), l'ostéopénie (10%), et certains troubles mentaux (*e.g.* dépression : 15,8%, anxiété : 13,5%).
- Bien que non quantifiées et reportées par la CFF, de nombreux patients MV présentent des anomalies de la fonction musculaire squelettique [35].
- La maladie est ponctuée par des phases d'aggravations aiguës des symptômes respiratoires (*i.e.* exacerbations pulmonaires).

Ces chiffres, qui sont les derniers disponibles en date, sont issus du *Annual Data Report 2018 Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry*. Ils sont basés sur une cohorte de 30775 patients.

#### Fiche de synthèse n°4 : BPCO, les informations clés

- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique courante, qui se prévient et qui peut être traitée. Elle est liée à une inflammation et une obstruction progressive des bronches, à l'origine de différents symptômes respiratoires et une limitation des débits expiratoires.
- La BPCO est actuellement la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde [36], avec notamment plus de 3 millions de décès liés à la maladie en 2012.
- La prévalence de la BPCO est supérieure chez les fumeurs et ex-fumeurs comparativement aux non-fumeurs, chez des individus  $\geq 40$  ans *vs.*  $< 40$  ans et chez les hommes *vs.* les femmes [37].
- Le nombre de patients BPCO dans le monde a été estimé à 384 millions en 2010, avec une prévalence globale de 11,4% [38].
- Le tabac est le facteur de risque principal de la BPCO mais d'autres facteurs environnementaux comme la pollution de l'air et l'exposition à certains biocombustibles peuvent également contribuer.
- La dyspnée et l'intolérance à l'effort physique sont deux facteurs essentiels impliqués dans la réduction de la qualité de vie des patients.
- La présence d'une BPCO devrait être envisagée chez des patients présentant un ou plusieurs de ces symptômes avec une historique d'exposition aux facteurs de risques.
- Une spirométrie est nécessaire pour établir un diagnostic, avec notamment un ratio VEMS / CVF  $< 0,70$  (post-bronchodilatateurs) qui confirme la présence d'une limitation des flux d'airs, et d'une BPCO en cas d'exposition significative avérée aux différents facteurs de risques.
- La sévérité de la limitation respiratoire est basée sur le VEMS post-bronchodilatateurs. Chez des patients avec un ratio VEMS / CVF  $< 0,70$ , on peut distinguer 4 classifications : léger (Gold 1) : VEMS  $\geq 80$  %pred ; modéré (Gold 2) : 50-80%pred ; sévère (Gold 3) : 30-50%pred ; très sévère (Gold 4) :  $< 30$ %pred.
- La sévérité des symptômes peut être évaluée par différentes échelles évaluant notamment la dyspnée (*e.g.* échelle de dyspnée MRC modifiée) ou des questionnaires plus complets (*e.g.* Questionnaire respiratoire du *St-George's Hospital*).
- La maladie évolue négativement au travers d'aggravations aiguës des symptômes respiratoires (*i.e.* exacerbation pulmonaire).
- Un cumul de différentes pathologies chroniques est fréquent chez les patients BPCO, pouvant notamment inclure : des pathologies cardiovasculaires, une dysfonction des muscles squelettiques, un syndrome métabolique, l'ostéoporose, des troubles mentaux comme l'anxiété et la dépression, le cancer du poumon.

Au-delà des références bibliographiques citées, ces différentes informations proviennent en partie du dernier rapport de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, publié en 2019.



### Fiche de synthèse n°5 : SAOS, les informations clés

- Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une pathologie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction partielle ou totale des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, avec pour conséquence des perturbations/arrêts du flux respiratoire au cours du sommeil.
- Les évènements obstructifs sont caractérisés par des apnées (interruption du flux respiratoire) et des hypopnées (*i.e.* réduction de l'amplitude du flux respiratoire), à l'origine d'une asphyxie progressive qui stimule le travail ventilatoire, typiquement jusqu'au réveil du patient.
- Le diagnostic du SAOS est basé sur le recueil de différents paramètres physiologiques au cours du sommeil, classiquement obtenus avec une polysomnographie, dont l'objectif est de détecter les évènements obstructifs et les modifications de la saturation en O<sub>2</sub> associées.
- L'indicateur le plus utilisé pour définir la sévérité du SAOS est l'index d'apnées / hypopnées (IAH), calculé comme le nombre d'évènements obstructifs par heure de sommeil.
- L'IAH peut être utilisé seul ou de manière conjointe à d'autres indicateurs cliniques. Une classification standard est : IAH < 5 : normal ; 5 < IAH < 20 : SAOS léger ; 20 < IAH < 40 : SAOS modéré ; IAH > 40 : SAOS sévère.
- La prévalence du SAOS dépend du critère IAH utilisé. À IAH ≥ 5, la prévalence est estimée à 9-38% dans la population générale et est supérieure chez les hommes [39].
- L'étiologie du SAOS est multi-déterminée, résultant de l'interaction entre différents facteurs anatomiques et neuromusculaires, avec une prédisposition génétique.
- Les principaux facteurs de risques sont les ronflements, le sexe masculin, la ménopause chez la femme, l'âge avancé, l'obésité et différentes caractéristiques crano-faciales et oropharyngées (*e.g.* large circonférence du cou, obstruction nasale).
- Les symptômes classiques sont en nocturne les ronflements et les insomnies, et en diurne une envie de dormir, des maux de tête matinaux, une sensation de fatigue ou encore une irritabilité exacerbée.
- Les patients SAOS démontrent une prévalence élevée pour les pathologies cardiovasculaires (*e.g.* hypertension), respiratoires (*e.g.* BPCO) et métaboliques.
- De nombreux patients SAOS présentent une intolérance à l'effort, potentiellement en lien avec une augmentation du risque cardiovasculaire et une réduction de l'espérance de vie [40].

Au-delà des références bibliographiques citées, ces différentes informations proviennent en partie d'une revue de littérature publiée par Spicuzza *et al.* [41] en 2015 dans « *Therapeutic Advances in Chronic Disease* ».

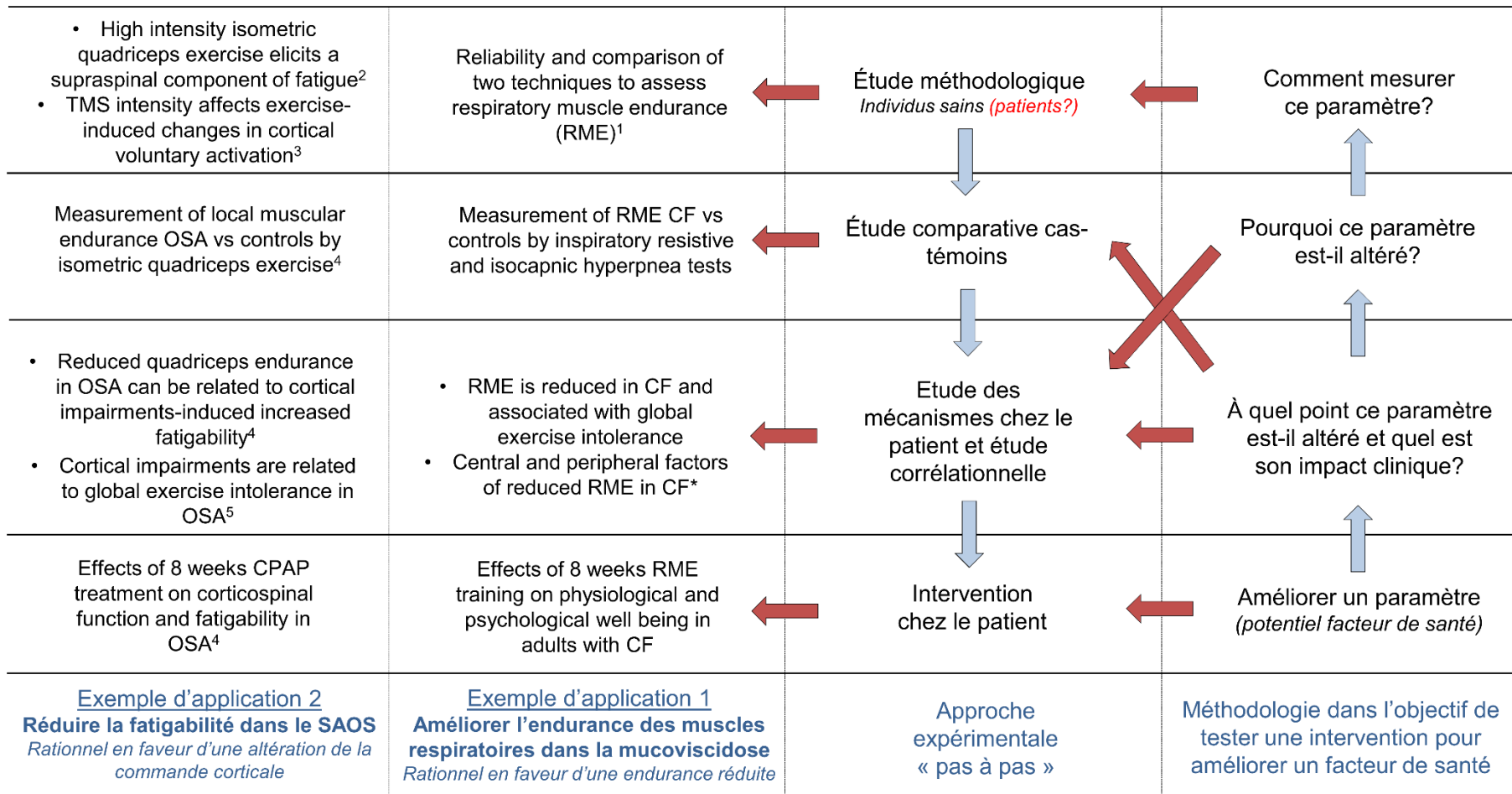




- À quel point ce paramètre est-il altéré dans notre population ?
- Quel est son impact clinique ?
- Pourquoi ce paramètre est-il altéré ?

Les réponses à ces questions vont logiquement nous aider à affiner notre intervention (*e.g.* durée, type) et à en apprécier la portée clinique. Cependant, pour répondre à ces questions, il est parfois nécessaire de développer en amont un nouveau protocole offrant à la fois des garanties de validité et de faisabilité pour mesurer notre paramètre d'intérêt. L'étude méthodologique qui doit en découler devrait, dans l'absolu, être réalisée à la fois chez l'individu sain et dans la population clinique d'intérêt, notamment pour l'étude comparative cas-témoins (**Figure 2**). Cependant, pour des raisons de faisabilité, une telle rigueur s'avère difficile à respecter en pratique. D'autre part, il semble que l'on peut raisonnablement se contenter, dans certains cas spécifiques, de conduire l'étude méthodologique uniquement chez les individus sains (*cf.* exemple n°2 de la **Figure 2**, détaillé ci-dessous).

Prenons comme premier exemple l'endurance des muscles respiratoires (RME) dans la MV. Ce projet sera mentionné par la suite dans le **sous-chapitre 4**. Il n'est donc pas référencé dans ce sous-chapitre mais simplement évoqué en tant qu'exemple méthodologique. Il existe dans la littérature des données préliminaires en faveur d'une réduction de RME dans la MV, mais les résultats restent globalement contradictoires. L'hétérogénéité des résultats relatifs à RME dans la MV est sans doute liée à l'absence d'une méthodologie d'évaluation commune. En effet, de nombreuses études utilisent des tests RME qui ne suivent pas directement les dernières recommandations. D'autre part, il a été montré, autant chez l'individu sain que chez le patient BPCO, que ces muscles squelettiques étaient entraînaables, et qu'une amélioration de la RME pouvait conduire à une amélioration de la tolérance à l'effort global. Par exemple, il a été montré des effets positifs d'un entraînement RME sur la puissance maximale aérobie (PMA) et la  $\dot{V}O_{2pic}$ . Au regard de ces arguments, il peut sembler intéressant d'entraîner les muscles respiratoires des patients MV. Néanmoins, devant l'absence d'une méthodologie acceptée pour évaluer RME, il semble important de tester en amont la faisabilité de certains protocoles d'évaluation et d'évaluer la reproductibilité des indicateurs associés. Puis, dans un second temps, il paraît nécessaire de déterminer à quel point RME est réduite chez les patients et dans quelle mesure cela pourrait impacter certains marqueurs de leur santé, comme la tolérance à l'effort global ou la qualité de vie. En pratique, une telle chronologie telle que décrite dans l'exemple 1 de la **Figure 2** reste malheureusement très difficile à respecter.



**Figure 2 : Proposition d'une méthodologie de recherche**

Méthodologie basée sur une méthode « pas à pas » dans l'objectif final de planifier une intervention visant à améliorer un facteur de santé. Cette figure se lit de la droite vers la gauche. CF = cystic fibrosis ; CPAP= continuous positive airway pressure ; RME = respiratory muscle endurance ; OSA = obstructive sleep apnea ; SAOS= syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; TMS = transcranial magnetic stimulation ; <sup>1</sup>Larribaut *et al.* 2019 [42] ; <sup>2</sup>Gruet *et al.* 2014 [43] ; <sup>3</sup>Bachasson *et al.* 2016 [44] ; <sup>4</sup>Marillier *et al.* 2018 [45] ; <sup>5</sup>Marillier *et al.* 2018 [46]. \*Cette étude n'a pas été réalisée.

Dans le cas présent, les différentes études RME ont été menées en parallèle. Nous avons cependant un certain recul sur des données préliminaires issues de notre laboratoire et de d'autres équipes nous laissant suggérer une bonne reproductibilité prévisionnelle de ces tests chez l'individu sain. Néanmoins, si cette dernière n'avait pas été vérifiée, nous aurions pu émettre d'importantes réserves quant à la validité de ces tests à détecter un effet positif d'une intervention (*i.e.* entraînement des muscles respiratoires dans notre cas). Certaines réserves subsistent néanmoins, liées à l'absence de recul sur la reproductibilité de ces tests chez certains patients présentant un pattern respiratoire altéré et une dyspnée potentiellement handicapante pour la bonne conduite de ce type de tests. Ces points spécifiques seront discutés dans le **sous-chapitre 4**. En résumé, l'analyse de la faisabilité et de la reproductibilité de certains tests (*i.e.* tests RME) chez l'individu sain est une première étape essentielle. Une faisabilité et une reproductibilité satisfaisante chez l'individu sain est encourageante dans la perspective de l'interprétation d'une étude comparative cas-témoins. Néanmoins, il ne faut pas considérer ces résultats comme directement transférables aux patients, et une bonne faisabilité et reproductibilité chez l'individu sain devrait, en théorie, être confirmée par la suite chez le patient.

Prenons maintenant comme second exemple la fatigabilité chez le patient SAOS. Ce projet sera développé dans le **sous-chapitre 6**. Comme pour le premier exemple, il ne sera pas référencé dans ce sous-chapitre mais simplement évoqué en tant qu'exemple méthodologique. Différentes études ont montré des anomalies de la fonction corticospinale au repos chez le patient SAOS. Il est probable que ces anomalies, retrouvées notamment dans des aires corticales impliquées dans les fonctions exécutives et motrices, puissent persister à l'exercice et contribuer à une fatigabilité accrue, expliquant en partie l'intolérance à l'effort global retrouvée chez ces patients. Si ces anomalies centrales étaient avérées, il pourrait alors être pertinent de tester une stratégie (*e.g.* traitement par pression positive continue, PPC, **sous-chapitre 6**) pouvant agir positivement sur la fonction corticale pour espérer en retour une diminution de la fatigabilité (*i.e.* via une normalisation de la composante centrale) et une amélioration de la tolérance à l'effort global. Une telle étude nécessite en amont d'utiliser une technique permettant d'apprécier précisément la fonction corticospinale au cours de contractions musculaires fatigantes. La technique de la TMS est particulièrement adaptée dans ce contexte, notamment pour mesurer la composante supraspinale de la fatigabilité musculaire, que l'on suppose augmentée chez le patient SAOS. Néanmoins, il n'existait pas, il y a encore quelques années, une méthodologie adaptée pour évaluer les réponses corticospinales au cours de contractions fatigantes d'un groupe musculaire jouissant d'un rôle fonctionnel important,

notamment dans les activités locomotrices. Ainsi, l'application de la TMS pour un groupe musculaire à faible représentation corticale comme le quadriceps a nécessité en amont la conduite de différentes études méthodologiques (**Figure 2**, exemple 2). Ici, à nouveau, nous avons réalisé ces études uniquement chez l'individu sain. Nous avons notamment cherché à savoir (1) si les méthodes décrites pour le membre supérieur pour déterminer l'intensité optimale de stimulation TMS étaient applicables aux extenseurs du genou ; (2) si l'utilisation d'une intensité de stimulation unique était adaptée pour mesurer différentes réponses myoélectriques et mécaniques induites par TMS ; (3) si la manière d'atteindre un niveau de force donné au cours de contractions des extenseurs du genou pouvait influencer la variabilité et l'amplitude des réponses myoélectriques induites par TMS ; ou encore (4) si des contractions isométriques sous-maximales des extenseurs du genou conduites jusqu'à épuisement étaient suffisantes pour que puisse se développer une composante supraspinale à la fatigabilité musculaire. Ces différents travaux ont contribué au développement d'un protocole de fatigabilité des extenseurs du genou, avec ajout de différentes procédures de neurostimulation permettant une mesure précise de la fonction corticospinale au cours de l'effort, tout en garantissant une faisabilité satisfaisante. Dans ces cas précis, nous pensons raisonnablement que ces résultats obtenus chez l'individu sain sont utilisables dans les MRC, et que la réplication de toutes ces études méthodologiques n'est pas indispensable chez le patient SAOS. Par exemple, il n'existe aucun rationnel particulier pour supposer que l'effet de la manière d'atteindre un niveau de force sur les réponses TMS soit différent entre individus sains et patients SAOS. La variabilité des réponses observée est sans doute liée ici à des mécanismes de recrutement des unités motrices qui sont théoriquement indépendants de la présence ou non d'une pathologie respiratoire. Ces résultats sont donc très certainement transférables aux patients SAOS. De la même manière, démontrer qu'un protocole de fatigabilité donné est suffisant pour induire une composante supraspinale à la fatigabilité musculaire chez l'individu sain est un argument suffisant pour supposer qu'un tel protocole est adapté pour étudier les réponses corticospinales à la fatigue chez le patient SAOS. En d'autres termes, si un protocole de fatigabilité est suffisant pour induire des perturbations de la commande centrale chez un individu en bonne santé, on peut logiquement être confiant sur le fait que ce même protocole générera au moins « autant » (mais certainement « plus », comme confirmé par notre étude présentée dans le **sous-chapitre 6**) de perturbations centrales chez des patients étant déjà sujets à des anomalies neuromusculaires au repos.

En conclusion, ces études méthodologiques conduites chez l'individu sain auront favorisé la mise en place d'un protocole de fatigabilité adapté à une étude comparative cas-témoins (*i.e.*

SAOS vs. sains), comme en témoignera la bonne faisabilité et les résultats de l'étude présentée dans le **sous-chapitre 6**.

## 2-4 Méthodologie de présentation des travaux de recherche

Je présenterai une synthèse de mes travaux de recherche au cours des quatre prochains sous-chapitres. Chaque sous-chapitre débutera par la présentation d'un contexte théorique spécifique, dans lequel se sont développées mes différentes études. L'objectif sera de faire émerger le rationnel théorique à l'origine d'une ou plusieurs problématiques de recherche. Je tenterai de montrer par la suite en quoi mes travaux permettent de répondre à certaines de ces problématiques. Cette discussion sera accompagnée par des fiches de synthèse qui auront pour objectif de résumer très brièvement les résultats principaux sous forme de « *bullet points* » rédigés en français. Le résumé de l'étude en anglais (*i.e. abstract* issu de *Pubmed*) sera également présenté dans ces fiches. Je pense que ces fiches de synthèse, directement intercalées dans le corps de texte aux moments opportuns, sont des moyens plus adaptés pour venir en support de la discussion générale, comparativement à l'article en entier qui viendrait rompre la dynamique de lecture, affectant la compréhension générale. Ce mémoire comprend également différentes illustrations. L'objectif est notamment de représenter visuellement certaines de mes hypothèses, ou certains concepts théoriques importants d'autres auteurs. Certains graphiques issus de nos publications seront également présentés. Ils auront uniquement pour objectif d'offrir une représentation visuelle des résultats présentés dans le texte. A ce titre, et dans l'objectif de ne pas alourdir fortement les légendes, ils seront présentés sans la description détaillée des différents effets (*e.g.* effets groupes, effets interactions). De la manière, j'ai fait le choix dans le texte de présenter les résultats à la manière de certains modèles d'*abstract*, sans le détail des valeurs de significativité et/ou de taille des effets, qui pourront si nécessaire se retrouver dans les publications.

Enfin, il me semble important de spécifier que le contexte théorique et les problématiques associées seront logiquement présentés dans le contexte scientifique de l'époque, s'étalant donc globalement entre 2012 et 2019 selon les études. Néanmoins, chaque sous-chapitre sera accompagné d'un état de la littérature très récente et des problématiques et perspectives associées.

## 2-5 Terminologie

Au moment de débiter l'écriture de ce mémoire, je me suis interrogé sur la terminologie la plus adaptée pour désigner les personnes volontaires qui ont participé à nos différentes études. En effet, dans l'optique de rester cohérent dans l'emploi de ces termes que j'allais utiliser des centaines de fois, il me semblait important de me pencher sur cet aspect terminologique et d'identifier de potentielles recommandations dans la littérature. En effet, j'ai pu constater que certaines revues scientifiques décourageaient maintenant le terme de « patients » pour décrire des individus, quand bien même affectés par une pathologie, qui participent de manière volontaire à une étude.

Ce débat a été abordé dans la pratique clinique en 1999 avec un article publié dans le BMJ « *Do we need a word for patients ?* » [47]. Il n'en ressort finalement aucun consensus sur l'utilisation d'un terme ou d'un autre pour caractériser une personne qui est soignée, principalement en raison des limites associées aux potentielles alternatives (*e.g.* « client »). Ainsi, en l'absence de termes plus adaptés, il n'y a pas vraiment de raison de décourager l'emploi de ce terme dans le cadre clinique. En revanche, ce débat est encore davantage légitime pour des personnes souffrant de pathologies participant à un protocole de recherche. En effet, ces personnes qui participent volontairement à une recherche ne viennent pas en premier lieu pour recevoir des soins, légitimant la réflexion autour de l'utilisation de ce terme en recherche clinique. Au-delà des préconisations proposées par certains journaux scientifiques, il ne semble pas, à ma connaissance, qu'il existe de réels consensus dans la littérature pour justifier l'emploi d'un terme ou d'un autre. J'ai néanmoins identifié un article intéressant de Donna Mongiello publié en 2016 sur le blog de Clariness (accélérateur de recherche clinique) traitant spécifiquement de cet aspect terminologique : « *Subject, Volunteer, Participant or Patient?* » (<https://www.clariness.com/subject-volunteer-participant-or-patient/>). Le premier aspect important et que tous les participants à une recherche clinique ne sont pas forcément malades et soignés pour une pathologie, le terme « patient » ne semble donc clairement pas adapté pour identifier un individu sain participant à une recherche. Les alternatives « participants » ou mieux encore, « volontaires », sont forcément intéressantes et soulignent davantage la volonté de participer « activement » à une recherche, de faire avancer la connaissance, plutôt que le terme « sujets », qui renvoie au contraire à une certaine passivité dans le processus de participation à la recherche, avec une connotation de « contrainte » plutôt négative. Si ces termes sont adaptés à certains contextes, je les trouve néanmoins assez peu flexibles, notamment quand on passe dans une discussion de la description d'un aspect spécifique de la

recherche (*e.g.* présentation d'un protocole, pour lequel le terme « volontaire » est adapté) à un aspect davantage clinique (*e.g.* implication thérapeutique liée aux résultats du protocole, dans quel cas le terme « patient » semble plus adapté). D'autre part, certaines recherches utilisent des données issues directement de la pratique clinique (*e.g.* certaines analyses rétrospectives, recherches évaluant les soins courants), justifiant l'emploi du terme « patient ». Enfin, comme indiqué par Donna Mongiello, des bases de données de recherche aussi importantes que *ClinicalTrials.gov* ont également une section « patients » (<https://clinicaltrials.gov/ct2/help/for-patient>) et emploient ce terme relativement à des implications dans des protocoles de recherche. Je rejoins donc l'avis de l'auteur de cet article sur le bien-fondé de l'utilisation du terme « patient » pour désigner les personnes atteintes d'une pathologie participant à une recherche clinique. Comme ce terme est également adapté pour évoquer une pratique clinique générale en dehors d'un protocole de recherche, j'utiliserais ce terme de façon systématique dans ce mémoire pour désigner les individus atteints d'une pathologie (*e.g.* « patients BPCO »). Enfin, dans l'optique de conserver une certaine flexibilité, le terme « individu » sera utilisé pour désigner les personnes sans pathologies (*i.e.* « individus sains »).

### 3 - Évaluation de la tolérance à l'effort global dans les MRC : méthodes complémentaires à l'EFX et prédiction de $\dot{V}O_{2pic}$

#### 3-1 EFX dans les MRC : protocoles, avantages et limites

L'intolérance à l'effort est un symptôme majeur des MRC. Elle se caractérise chez ces patients par une réduction des aptitudes à réaliser des efforts à dominante aérobie et anaérobie. L'évaluation régulière de ces aptitudes est essentielle dans ces populations et ce pour de nombreuses raisons. Pour illustrer ce fait, je vais me focaliser dans ce sous-chapitre sur les efforts d'endurance globaux ou « corps entier » (*e.g.* marche, exercices de pédalage) qui ont l'avantage de proposer une évaluation intégrée du fonctionnement de différents systèmes physiologiques à différentes intensités d'effort. Dans ce cadre, l'épreuve d'effort maximale incrémentée ou EFX est souvent considérée comme le « *gold standard* » des tests d'effort.

L'EFX, traditionnellement réalisée sur ergocycle ou tapis roulant, consiste à réaliser un effort dont la difficulté va augmenter de manière croissante, et ce jusqu'à épuisement du sujet. Par exemple, il peut être demandé au patient de réaliser 3 minutes d'échauffement à une puissance de 30 watts sur un ergocycle, avec une cadence de pédalage à maintenir autour des 60 rpm. A l'issue de cet échauffement, la puissance est augmentée de 15 watts toutes les minutes. Le test se termine quand le patient est incapable de maintenir la puissance demandée. L'atteinte de l'effort maximal peut alors être confirmée par le biais de différents indicateurs physiologiques et perceptifs sur lesquels je reviendrai par la suite.

Les modalités de l'EFX (*e.g.* durée et intensité de l'incrément) sont en général choisies pour obtenir une durée d'effort comprise en 8 et 12 minutes selon les anciennes recommandations de Buchfuhrer *et al.* [48]. En pratique, cette durée maximale de 12 minutes peut être dépassée, et cet intervalle de 8-12 minutes, bien qu'encore largement cité dans différentes études et certains consensus relatifs à l'EFX dans les MRC (*e.g.* [49]), est régulièrement remis en question. Certaines études suggèrent que des durées bien plus importantes (*e.g.* jusqu'à 26 minutes) peuvent également conduire à des  $\dot{V}O_{2pic}$  ou des  $\dot{V}O_{2max}$  valides [50]. Cela reste à démontrer spécifiquement dans les MRC. En pratique, il semble important d'individualiser l'incrément en fonction de l'âge ou de la taille (particulièrement chez



l'enfant), de la sévérité de l'atteinte respiratoire ou encore du sexe. En effet, utiliser le même incrément à l'échelle d'un échantillon donné peut conduire à un temps d'effort trop court (*e.g.* < 6 minutes) pour les patients les plus sévères (*e.g.* utiliser des incréments de 30 watts / minute chez des patients avec un volume maximal expiré en 1 seconde (VEMS) < 40%pred). Cela conduirait à une sous-estimation du potentiel maximal aérobie du patient.

Il existe dans certaines MRC des équations permettant d'individualiser les incréments d'une EFX. C'est le cas notamment chez l'enfant MV [51]. En l'absence de telles équations, il faudra alors se baser sur l'expérience et à minima proposer trois ou quatre incréments différents en fonction des caractéristiques individuelles des patients (*e.g.* 10, 15 ou 20 watts chez l'adulte MV en fonction du sexe et de la sévérité de l'atteinte pulmonaire [32]). Si l'on peut penser que des différences de protocoles entre les études ne facilitent pas la comparaison de paramètres comme la  $\dot{V}O_{2pic}$ , il faut néanmoins se rassurer par le fait que les paramètres physiologiques maximaux dérivés de l'EFX sont relativement robustes face à de faibles variations de protocole. Par exemple, Debigaré *et al.* [52] ont montré que des variations d'incréments entre les protocoles, allant de 5 à 20 watts / min pour des EFX réalisées sur ergocycle, conduisaient à des ventilations maximales, fréquences cardiaques maximales et  $\dot{V}O_{2pic}$  similaires chez des patients BPCO sévères. En revanche, la PMA était affectée, appelant à de la prudence lors de la comparaison de ce paramètre entre des études utilisant des protocoles différents. D'autre part, en raison de ces différences de protocoles mais également d'autres facteurs psychophysiologiques qui seront évoqués plus tard dans ce sous-chapitre, il est toujours possible que la  $\dot{V}O_{2pic}$  soit légèrement sous-estimée chez certains patients. Il existe des procédures de vérification supramaximales, consistant à réaliser quelques minutes après l'EFX un test à une puissance constante, supérieure à la PMA atteinte lors de l'EFX. Par exemple, Causer *et al.* [53] ont récemment montré chez des patients MV qu'un test conduit à 110% PMA, réalisé 15 minutes après l'EFX, était capable de générer une augmentation significative (*i.e.* 9%) de la  $\dot{V}O_{2pic}$  chez 21% des patients, comparativement à celle mesurée pendant l'EFX. La faisabilité d'une telle méthode, nécessitant de réaliser deux efforts maximaux en moins de 30 minutes, devra néanmoins être confirmée chez des patients MRC avec atteinte sévère avant d'envisager de l'inclure dans une routine clinique.

La  $\dot{V}O_{2pic}$  mesurée lors d'une EFX, bien que soumise à certaines précautions méthodologiques, est aujourd'hui reconnue comme l'un des meilleurs marqueurs de la mortalité toutes causes confondues. Cette observation concerne autant les hommes que les femmes, les patients avec une pathologie cardiovasculaire suspectée ou avérée, et les patients qui cumulent

certaines comorbidités comme l'obésité, l'hypertension ou les anomalies lipidiques [54]. Ces comorbidités sont retrouvées dans certaines MRC comme la BPCO ou le SAOS. En moyenne, ces études montrent qu'une augmentation de  $\dot{V}O_{2pic}$  de  $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  est associée à une augmentation de l'espérance de vie de 10 à 25% [54]. Cette valeur pronostique de la  $\dot{V}O_{2pic}$  est retrouvée spécifiquement dans les MRC comme la BPCO [9, 11] ou la MV [12-14]. Il est également important de noter que les marqueurs d'intolérance à l'effort peuvent avoir une valeur prédictive pour la mortalité supérieure au VEMS, comme suggéré dans la BPCO [55, 56]. Le VEMS, bien qu'étant l'indicateur physiologique privilégié pour évaluer la sévérité pulmonaire dans les MRC, est un prédicteur faible à modéré de la mortalité, notamment pour des patients avec atteinte pulmonaire légère à modérée [55]. D'autre part, la  $\dot{V}O_{2pic}$  est reliée à la qualité de vie des patients (*e.g.* [6, 7]) et au risque d'hospitalisation dans différentes MRC (*e.g.* facteur indépendant relié au temps d'hospitalisation chez l'enfant MV [57]).

D'un point de vue pratique, les différentes variables mesurées lors d'une EFX permettent également de guider la prise en charge thérapeutique. Tout d'abord, l'EFX peut permettre de détecter certains effets indésirables liés à l'exercice, et, grâce à la nature incrémentée du test, de déterminer à partir de quelle intensité d'effort ces derniers se manifestent. Ces effets incluent notamment l'hypoxémie, l'hypercapnie ou les arythmies cardiaques à l'effort [58-61], qui sont malheureusement difficilement prédictibles à partir de mesure de repos (*e.g.* [58]). Certains indicateurs de l'EFX comme la  $\dot{V}O_{2pic}$  peuvent également être utilisés dans le cadre d'une prise de décision de greffe pulmonaire ou cardiaque [62, 63], qui constituent des options thérapeutiques pour certains patients MRC sévères. La  $\dot{V}O_2$ , la consommation en  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ) ou les équivalents ventilatoires en  $O_2$  ou en  $CO_2$  peuvent également être utilisés pour déterminer le seuil ventilatoire (*ventilatory threshold*) ou seuil d'échange gazeux (*gas exchange threshold*). Ces derniers ont une utilité pour paramétrer l'intensité d'un entraînement de type aérobie. Cette méthode, et notamment l'utilisation de la fréquence cardiaque au seuil ventilatoire, est régulièrement utilisée dans la BPCO (*e.g.* [64]) ou dans la MV (*e.g.* [65]) pour proposer une intensité d'effort individualisée.

En dépit de tous ces avantages, l'EFX présente certains inconvénients, d'ordres méthodologiques ou logistiques, qui peuvent entraver sa réalisation mais également limiter son interprétation. D'autre part, ce test maximal, notamment lorsque réalisé sur ergocycle, n'est pas forcément un bon reflet des activités quotidiennes des patients. Pour ces différentes raisons qui seront détaillées par la suite, il semble nécessaire de déterminer si les paramètres de l'EFX comme la  $\dot{V}O_{2pic}$  peuvent être prédits et s'il est possible de proposer des alternatives offrant des

informations complémentaires à celles fournies par l'EFX. Certains de nos travaux ont pour objectif de répondre à ces interrogations. Notre contribution sera présentée ici au travers de quatre exemples, avec trois études conduites chez l'adulte MV et une étude conduite chez le patient BPCO.

### 3-2 Test navette modifié vs. EFX chez l'adulte MV

Comme mentionné en préambule, l'EFX constitue le test d'effort de référence dans les MRC. C'est particulièrement le cas dans la MV [49], et, selon les recommandations françaises, une EFX est souhaitable pour tous les patients [66], même si la fréquence d'évaluation reste à préciser. Selon ces mêmes recommandations, l'EFX est « fortement souhaitable si le CRCM (*N.D.L.R* Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) dispose de l'équipement nécessaire ». Et justement, ce dernier point s'avère particulièrement problématique. À titre d'exemple, environ 50% des centres de MV en Allemagne [67] et moins de 10% au Royaume Uni [68] disposaient au moment du sondage de tout l'équipement nécessaire à la réalisation d'une EFX complète (*i.e.* avec mesure des échanges gazeux). Même si l'on peut raisonnablement penser que ces chiffres ont augmenté au cours de ces dix dernières années, notamment dans ces deux pays très impliqués dans le développement de l'activité physique dans la MV, il est évident que l'EFX est très loin d'être généralisée dans les centres de références de la MV au niveau international. Les raisons principales sont très certainement liées au coût, tant sur un plan financier qu'humain. Dans les recommandations internationales sur les tests d'effort dans la MV, Hebestreit *et al.* [49] mentionnent un coût minimal de 15000 euros pour un équipement nécessaire à la réalisation d'une EFX. En pratique, un équipement moderne complet (*i.e.* ergocycle, analyseur de gaz et électrocardiogramme ; ECG) à un coût deux à trois fois supérieur à ce montant, auquel il faudra rajouter certains consommables et frais de maintenance. Concernant le coût de passation d'un test, si certains auteurs l'estiment autour des 80 euros [69], il reste variable d'un pays à l'autre. Concernant les ressources humaines, l'EFX nécessite un personnel qualifié pour assurer la passation du test mais également son interprétation. D'autre part, l'EFX, notamment réalisée sur ergocycle comme cela est généralement le cas dans la MV, possède une validité écologique limitée, comparativement par exemple à certains tests de marche.

Le test navette modifié (TNM) est un test de terrain sollicitant la marche mais également la course, ce qui est particulièrement intéressant pour de jeunes patients pour qui la marche

n'est pas suffisante pour solliciter le système cardiorespiratoire de manière maximale (*e.g.* test de marche de 6 minutes, TM6). Ce test consiste à réaliser des allers-retours sur un couloir de 10 mètres, avec une vitesse de départ de 1,8 km/h incrémentée de 0,6 km/h chaque minute. Ce test comporte 15 paliers et les patients peuvent courir à n'importe quel moment. Le test est conduit jusqu'à épuisement, définit comme l'incapacité à maintenir la vitesse demandée. La reproductibilité de ce test a été établie en 2000 chez l'adulte atteint de MV, de même que sa sensibilité à une intervention (*i.e.* traitement antibiotique) [70]. Cependant, au moment de conduire notre étude, très peu de données physiologiques étaient disponibles sur ce test, et les contraintes cardiorespiratoires et métaboliques n'étaient pas encore établies dans la MV.

L'objectif principal de notre étude était de comparer les réponses physiologiques du TNM avec l'EFX réalisée sur ergocycle chez des adultes MV. Ce test étant maximal, nous avons alors supposé une très bonne relation entre la performance sur ce test et la  $\dot{V}O_{2pic}$  déterminée lors d'une EFX réalisée sur ergocycle. D'autre part, en raison de la masse musculaire plus importante et du pattern ventilatoire spécifique de la marche/course à pied, nous avons supposé que le TNM serait plus enclin à détecter certains effets indésirables de l'exercice comme une désaturation en  $O_2$  ou une rétention en  $CO_2$ , comparativement à l'EFX sur ergocycle.

Cette étude, publiée en 2016 [71], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°6**. Vingt adultes MV (âge :  $33 \pm 8$  ans, VEMS :  $48 \pm 17\%$  pred) ont réalisé une EFX sur ergocycle et un TNM dans un ordre aléatoire, avec mesure des échanges gazeux, de la fréquence cardiaque, de la saturation pulsée en  $O_2$ , de la lactatémie, et des efforts musculaires et respiratoires perçus.

La  $\dot{V}O_{2pic}$ , la fréquence cardiaque maximale, la rétention en  $CO_2$  et la désaturation en  $O_2$  étaient supérieures au cours du TNM comparativement à l'EFX. En revanche, la lactatémie et l'effort musculaire étaient supérieurs à l'issue de l'EFX. 25% et 40% des patients ont développé, respectivement, des désaturations en  $O_2$  et des rétentions en  $CO_2$  significatives au cours du TNM qui n'étaient pas détectées au cours de l'EFX. Comme le poids corporel peut influencer l'efficacité de la marche/course, nous avons calculé le produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel], comme recommandé pour le TM6 dans la BPCO [72]. Nous avons trouvé une forte corrélation entre les  $\dot{V}O_{2pic}$  de l'EFX et du TNM ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,01$ ), et entre la  $\dot{V}O_{2pic}$  du TNM et le produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel]. Ce produit présentait une association supérieure avec  $\dot{V}O_{2pic}$  comparativement à la distance du TNM seule.

## Fiche de synthèse n°6 : Réponses physiologiques au test navette modifié chez l'adulte MV

- Le test navette modifié est souvent utilisé en routine clinique pour évaluer les aptitudes physiques des patients atteints de maladie chronique respiratoire.
- Les contraintes physiologiques imposées par ce test ne sont pas connues dans la MV.
- Le test navette modifié induit une consommation pic en oxygène supérieure à l'épreuve d'effort fonctionnelle sur ergocycle chez des adultes MV.
- Le test navette modifié est plus sensible que l'épreuve d'effort fonctionnelle sur ergocycle pour détecter une désaturation en oxygène et une rétention en dioxyde de carbone.
- Le produit [distance atteinte à l'issue du test × poids corporel] doit être considéré comme le meilleur indicateur de tolérance à l'effort chez ces patients.



[J Cardiopulm Rehabil Prev](#). 2016 Jul-Aug;36(4):288-92. doi: 10.1097/HCR.0000000000000181.

### Physiological Responses of the Modified Shuttle Test in Adults With Cystic Fibrosis.

[Vallier JM](#)<sup>1</sup>, [Rouissi M](#), [Mely L](#), [Gruet M](#).

#### Author information

- 1 LAMHES EA 6312, Universities of Toulon and Nice, Sophia-Antipolis, France (Drs Vallier, Mely, and Gruet); Tunisian Research Laboratory "Sport Performance Optimization," National Center of Medicine and Science in Sports, Tunis, Tunisia (Mr Rouissi); and Regional Cystic Fibrosis Unit (CRCM), Renée Sabran Hospital, Giens, France (Dr Mely).

#### Abstract

**PURPOSE:** The modified shuttle test (MST) is increasingly used in clinical practice to assess functional capacity in patients with cystic fibrosis (CF). The purpose of this study was to evaluate the physiological responses of the MST in adults with CF as compared with the gold standard cardiopulmonary exercise test (CPET).

**METHODS:** Participants performed an MST and a CPET on a cycle ergometer in random order. Oxygen (O<sub>2</sub>) uptake ((Equation is included in full-text article.)O<sub>2</sub>), carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) retention (end-tidal PCO<sub>2</sub>; PETCO<sub>2</sub>), minute ventilation, heart rate, and peripheral O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) were continuously monitored. Whole blood lactate, dyspnea, and leg discomfort were recorded immediately after both exercises.

**RESULTS:** Twenty patients with CF (aged 33 ± 8 years; forced expiratory volume in 1 second = 48% ± 17%) completed both tests. Peak values for ((Equation is included in full-text article.)O<sub>2</sub> (27 ± 7 vs 24 ± 6 mL/kg/min), heart rate (169 ± 19 vs 163 ± 16 bpm), end PETCO<sub>2</sub> (42 ± 7 vs 39 ± 8 mm Hg), and O<sub>2</sub> desaturation (end SpO<sub>2</sub>, 86% ± 7% vs 90% ± 6%) were significantly higher during the MST than during the CPET (all Ps < .05). Leg discomfort and whole blood lactate were significantly higher after the CPET (both Ps < .05). Thirty-five percent and 40% of patients showed significant O<sub>2</sub> desaturation and CO<sub>2</sub> retention, respectively, during the MST, which was not detected during the CPET. A strong relationship was found between MST peak ((Equation is included in full-text article.)O<sub>2</sub> and body weight walking distance product (r = 0.90; P < .01).

**CONCLUSIONS:** The MST may provide a strong indicator of exercise tolerance in adults with CF as indicated by high peak ((Equation is included in full-text article.)O<sub>2</sub> values. In clinical practice, body weight walking distance should be considered as the primary outcome. This test is also better than cycle ergometry CPET for detecting O<sub>2</sub> desaturation and CO<sub>2</sub> retention, further emphasizing its clinical interest.

Ces résultats soulignent clairement l'intérêt clinique du TNM chez l'adulte MV. Tout d'abord, ce test semble plus approprié que l'EFX sur ergocycle pour détecter une désaturation en O<sub>2</sub> et une rétention en CO<sub>2</sub>. Une hypothèse explicative pourrait être liée au rôle des bras qui sont bien plus actifs au cours d'une marche/course rapide comparativement à un exercice de pédalage, pouvant entraîner une désynchronisation de la respiration, à l'origine d'une perturbation supérieure des échanges gazeux. Un pattern respiratoire différent entre les deux tests est supporté par nos résultats qui montrent, malgré un débit ventilatoire maximal similaire entre les deux tests, une fréquence respiratoire légèrement supérieure au cours du TNM. La marche/course rapide étant plus représentative des activités quotidiennes des patients qu'un exercice de pédalage, il est raisonnable de supposer une supériorité du TNM comparativement à l'EFX pour détecter une désaturation en O<sub>2</sub> et une rétention en CO<sub>2</sub> liées à l'exercice.

Un autre résultat intéressant de cette étude était l'obtention d'une  $\dot{V}O_{2pic}$  supérieure lors du TNM comparativement à la  $\dot{V}O_{2pic}$  de l'EFX. Ces résultats vont dans le sens d'un recrutement musculaire supérieur au cours du TNM, supporté en partie par des fréquences cardiaques maximales supérieures. Ce résultat diffère d'études précédentes conduites chez le patient BPCO. Par exemple, Palange *et al.* [73] n'ont pas montré de différences de  $\dot{V}O_{2pic}$  ou de fréquences cardiaques maximales entre les deux tests. Cependant, dans cette étude les patients BPCO n'ont pas atteint une vitesse suffisante pour courir et le TNM était clairement sous-maximal chez ces patients, comme supporté par des valeurs pic de quotient respiratoire relativement faibles (*i.e.*  $0,82 \pm 0,01$ ). Ainsi, le TNM est un test qui est réellement capable de solliciter le système cardiorespiratoire de manière maximale chez le jeune adulte MV. D'autre part, nous avons trouvé une excellente relation entre les  $\dot{V}O_{2pic}$  de l'EFX et du TNM et le produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel] était fortement relié à la  $\dot{V}O_{2pic}$  du TNM. Nous avons utilisé dans cette étude un analyseur de gaz portable pour mesurer les échanges gazeux au cours du TNM. Néanmoins, ce test serait clairement moins intéressant d'un point de vue clinique s'il devait être utilisé avec un appareil aussi coûteux. Nos résultats suggèrent que le produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel] est un excellent indicateur du potentiel maximal aérobie des patients (supérieure à la distance seule). Il serait intéressant d'évaluer dans le futur sa valeur pronostique dans la MV.

Globalement, ces résultats placent le TNM comme une alternative intéressante à l'EFX conduite sur un ergocycle, particulièrement si la mesure des échanges gazeux n'est pas disponible. Il faut tout de même souligner que malgré les très bonnes relations entre la

performance sur ce test et la  $\dot{V}O_{2pic}$ , cette dernière ne peut pas encore être prédite avec précision, basée sur une simple régression linéaire obtenue sur un petit échantillon (*cf.* paragraphe suivant). D'autre part, même si cet aspect est rarement évoqué dans la littérature, il faut souligner que ce test est généralement réalisé en l'absence d'ECG. Même s'il existe aujourd'hui différents systèmes portables, leur validité à l'effort, notamment pour détecter certains événements cardiaques sur des transitions marche/course, ou à effort maximal, devra être confirmée dans la MV. En l'absence de tout bilan cardiaque à l'effort relativement récent réalisé préalablement au cours d'une EFX en laboratoire, il semble difficilement recommandable de réaliser le TNM en routine clinique, particulièrement chez des patients à phénotype sévère.

Depuis notre travail publié en 2016, différentes études se sont intéressées à l'utilisation du TNM dans la MV. Doleman *et al.* [74] ont montré sur une large cohorte d'adultes ( $n = 127$ ) une forte association entre la performance atteinte sur le TNM et la fonction respiratoire de repos pour les patients avec atteinte modérée à sévère (seuil à VEMS = 67%pred). Ils ont également développé une équation de prédiction de la performance du TNM validée spécifiquement pour ces patients avec VEMS < 67%pred. Très récemment, Del Corral *et al.* [75] ont confirmé la reproductibilité du TNM chez l'enfant et l'adolescent MV et ont établi la différence minimale cliniquement pertinente et le changement minimum détectable pour la distance de marche, ce dernier étant fixé à 97 mètres. Ces résultats faciliteront l'interprétation clinique d'une amélioration de la performance du TNM consécutivement à une intervention. Enfin, soulignons l'étude très récente de Vendrusculo *et al.* [76] qui ont proposé une équation pour prédire la  $\dot{V}O_{2pic}$  de l'EFX à partir de la distance atteinte sur le TNM, chez des enfants et adolescents MV ( $\dot{V}O_{2pic}$  exprimée en  $mL.kg^{-1}.min^{-1} = 20,301 + 0,019 \times \text{distance du TNM (en mètres)}$ ). Néanmoins, étant basée sur un échantillon relativement faible ( $n = 24$ ), cette équation ne me semble pas adaptée pour prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  si un niveau de précision élevé est nécessaire. Néanmoins, cette très bonne association entre distance de marche du TNM et  $\dot{V}O_{2pic}$  de l'EFX retrouvée dans ces populations pédiatriques est en accord avec nos résultats chez l'adulte et doivent encourager le développement d'équations de prédiction de  $\dot{V}O_{2pic}$  basées sur la distance de marche, ou, comme le suggère nos résultats, le produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel]. Ces travaux devront être réalisés sur des cohortes plus larges au travers d'études multicentriques, regroupant à la fois des enfants et des adultes, avec différents degrés de sévérité pulmonaire.

### 3-3 Test de lever de chaise de 1-min chez l'adulte MV

Nous avons vu précédemment que le TNM était une alternative intéressante à l'EFX. Si ce test a l'avantage, contrairement à l'EFX, d'un très faible coût de passation, il peut néanmoins poser certains problèmes de faisabilité. En effet, de par sa grande dépendance à la fonction respiratoire [74], ce test maximal pourrait être difficile à réaliser chez certains patients au phénotype sévère, notamment en phase d'exacerbation pulmonaire. La performance sur le TNM peut également être affectée par des aspects techniques, particulièrement chez les patients n'ayant aucune expérience de la course à pied. Enfin, tout comme l'EFX, ce test reste relativement coûteux en temps, et peut avoisiner les 30 minutes en comptabilisant la préparation (*e.g.* consignes), la passation et la phase de récupération. Ces différents facteurs peuvent constituer des freins à l'utilisation de ce test en routine clinique. En pratique, il reste encore peu utilisé en 2020 dans les CRCM en France.

Face aux limitations des tests complexes et maximaux pour évaluer la tolérance à l'effort global dans la MV, il est cohérent d'envisager des alternatives. L'objectif est ici d'identifier des tests simples à réaliser, autant du point de vue du patient que de l'évaluateur, tout en conservant une certaine validité conceptuelle, prérequis à l'utilisation clinique du test. Dans le cas des tests de terrains, il peut être attendu une bonne validité convergente par rapport à l'indicateur *gold standard* de l'évaluation des aptitudes aérobies, la  $\dot{V}O_{2pic}$ .

Le TM6 est certainement le test de terrain le plus analysé et le plus utilisé en routine clinique dans la MV. Ce test est notamment utile pour détecter une désaturation en  $O_2$  [77-79] et pourrait jouer un rôle dans la prédiction du risque d'hospitalisation chez l'enfant MV [80]. Néanmoins, comme le témoigne une revue systématique récente, la validité conceptuelle du TM6 (et notamment ces liens avec l'EFX) reste très peu documentée [81]. D'autre part, si ce test est sensible pour détecter une intolérance à l'effort chez le patient sévère, ce n'est pas forcément le cas chez le patient avec phénotype léger. Dans ce cas, en l'absence de toute limitation ventilatoire et symptômes associés (*e.g.* dyspnée), la distance de marche atteinte est généralement relativement normale. Chez des enfants ou adolescents MV avec atteinte respiratoire légère, une réduction de la distance de marche est en général simplement le reflet d'un retard de la croissance staturo-pondérale. En effet, la taille est un facteur relié à la performance du TM6 [82]. Dans ce cas, il suffit d'exprimer la distance en pourcentage des valeurs prédites, avec une équation prenant en compte la taille des individus (*e.g.* [82]), pour se rendre compte de la normalité de ce test chez ces patients. Il est d'ailleurs intéressant de constater que le TM6 a une valeur pronostique intéressante chez le patient MV sévère, mais qui



reste logiquement limitée chez des patients avec atteinte légère à modérée [83]. Enfin, le TM6 a l'inconvénient de nécessiter un couloir (libre de tout passage) d'une longueur minimale de 30 mètres (la plupart du temps, le TM6 est validé sur des longueurs de 30 ou 40 mètres) [84], ce qui peut constituer un frein à sa réalisation dans certains centres hospitaliers. Enfin, malgré des recommandations très bien définies par l'*American Thoracic Society* [84], il est courant de constater des différences inter-centres sur les consignes données au patient pour ce test qui reste très dépendant des conditions de passation (*e.g.* fréquence et nature des encouragements [85, 86]).

Toujours dans cette idée de proposer des tests fonctionnels très simples et rapides à réaliser, plusieurs études vont se focaliser, dans les années 90, sur les tests de lever de chaise [87]. Ces tests ont été principalement utilisés chez la personne âgée pour qui le transfert d'une position assise à la station debout peut être particulièrement problématique [88]. Les tests de lever de chaise ont été initialement testés sur des durées ou répétitions très courtes. Par exemple, le test de lever de chaise sur 5 répétitions est probablement le mieux décrit chez la personne âgée, avec des analyses de reproductibilité [89] ou encore l'existence de données normales [90]. L'idée est de proposer des tests très courts, applicables partout, et qui soient le reflet de la force des membres inférieurs (en alternative au *testing* manuel de la force, avec ou sans dynamomètre [87]). Au regard des anomalies musculaires périphériques constatées dans les MRC, ces tests ont logiquement été testés par la suite chez les patients BPCO. La reproductibilité et la différence minimale cliniquement pertinente du test de lever de chaise sur 5 répétitions ont par exemple été établies en 2013 dans cette population [91]. Néanmoins, il semble intuitif que ces tests très courts, qui induisent un stress cardiorespiratoire très faible, soient de piètres indicateurs de la tolérance à l'effort global dans les MRC (*i.e.* liens limités avec les aptitudes aérobies des patients) et donc inadaptés pour évaluer certains effets indésirables liés à l'effort (*e.g.* désaturation en O<sub>2</sub>). Des alternatives plus longues ont donc été développées, et notamment le test de lever de chaise de 1 minute (1-min *sit-to-stand*, STS), dans l'optique d'ajouter, en plus de la sollicitation musculaire périphérique, une composante cardiorespiratoire à l'effort. Ce test consiste à réaliser le plus de manœuvres « assis-debout » en 1 minute, sur une chaise sans accoudoir de 46 cm de hauteur, avec différentes consignes pour s'assurer que la manœuvre est réalisée complètement. Différentes études, publiées entre 2007 et 2015 ont montré que la performance à ce test, en plus de présenter de bonnes corrélations avec la force du quadriceps, était reliée positivement à la distance de marche du TM6 [92-94]. Ces liens seront par ailleurs encore confirmés récemment [95], de même que la supériorité du 1-min STS par rapport aux

versions 30 secondes et 5-répétitions, au regard des associations avec différents indicateurs cliniques dans la BPCO [27].

C'est dans ce contexte théorique que nous avons eu en 2015 l'idée de tester la validité conceptuelle du 1-min STS dans la MV. En effet, cette étude semblait parfaitement justifiée au regard des résultats prometteurs dans la BPCO mais également de la publication en 2013 de valeurs de référence chez l'adulte sain [96], permettant de juger de la sensibilité de ce test à détecter une intolérance à l'effort chez le jeune adulte MV. D'autre part, ce test très simple et rapide à administrer nous a semblé un candidat naturel à l'inclusion dans une routine d'évaluation clinique, particulièrement en considérant le nombre important d'exams cliniques requis lors du bilan annuel d'un patient MV dans son CRCM.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser la validité conceptuelle du 1-min STS chez l'adulte MV en analysant ses relations avec  $\dot{V}O_{2pic}$ , la FMV des extenseurs du genou et la qualité de vie. Ses relations ont également été comparées avec celles offertes par le TM6, alternative sous-maximale la plus utilisée dans la MV.

Cette étude, publiée en 2016 [29], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°7**. Vingt-cinq adultes MV (âge :  $30 \pm 9$  ans, VEMS :  $59 \pm 24\%$  pred) ont réalisé ces tests sur deux jours dans un ordre aléatoire.

Les valeurs exprimées en pourcentage des valeurs prédites pour le 1-min STS, le TM6, la FMV quadriceps et la  $\dot{V}O_{2pic}$  étaient, respectivement, de  $71 \pm 12$ ,  $90 \pm 10$ ,  $93 \pm 29$  et  $62 \pm 16\%$ . Globalement, les corrélations entre le 1-min STS et certains paramètres de l'EFX, la FMV des extenseurs du genou et certains items de qualité de vie étaient modérées et seulement significatives quand la performance était exprimée au travers du produit [nombre de répétitions  $\times$  poids corporel]. Globalement, ces différentes associations étaient moins puissantes que celles obtenues avec le produit [distance de marche du TM6  $\times$  poids corporel]. D'autre part, la fréquence cardiaque maximale atteinte à la fin du 1-min STS était nettement inférieure à celle de l'EFX et du TM6. Enfin, nous avons trouvé une forte corrélation ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,001$ ) entre la désaturation en  $O_2$  du 1-min STS et la désaturation en  $O_2$  de l'EFX.

Globalement, ces résultats suggèrent un intérêt clinique limité du 1-min STS chez l'adulte MV. Tout d'abord, ces faibles relations avec les paramètres de l'EFX suggèrent que ce test n'est pas un bon reflet des aptitudes aérobies des patients MV, et ne peut donc en aucun cas se

**Fiche de synthèse n°7 : Le test de lever de chaise de 1-min chez l'adulte MV : liens avec l'épreuve d'effort maximale, le test de marche de six minutes et la force du quadriceps**

- L'évaluation des aptitudes physiques est essentielle dans la MV au regard de la forte prévalence de l'intolérance à l'effort chez ces patients et de son impact clinique.
- Le test de lever de chaise de 1 minute est un test simple à mettre en place et bien toléré chez ces patients.
- Ce test n'est que faiblement corrélé à la force du quadriceps des patients et à leurs capacités maximales aérobies.
- Ce test ne peut servir de substitut à l'épreuve d'effort incrémentée et à son gold standard, la consommation pic en oxygène.
- Ce test peut avoir un intérêt pour une détection simple et rapide des patients susceptibles de développer une désaturation en oxygène significative à l'effort.



[Respir Care](#). 2016 Dec;61(12):1620-1628. Epub 2016 Nov 15.

**The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength.**

Gruet M<sup>1</sup>, Peyré-Tartaruga LA<sup>2</sup>, Mely L<sup>3,4</sup>, Vallier JM<sup>3</sup>.

**Author information**

- 1 Université de Nice Sophia Antipolis, Université de Toulon, Laboratoire Motricité Humaine Education Sport Santé, Toulon, France. [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr).
- 2 Exercise Research Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- 3 Université de Nice Sophia Antipolis, Université de Toulon, Laboratoire Motricité Humaine Education Sport Santé, Toulon, France.
- 4 Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), Hôpital Renée Sabran, Giens, France.

**Abstract**

**BACKGROUND:** Exercise testing is part of the regular assessment of patients with cystic fibrosis (CF). We aimed to evaluate (1) the convergent validity of the 1-min sit-to-stand (STS) test in CF by investigating its relationships with peak oxygen uptake (peak  $\dot{V}O_2$ ), quadriceps strength, and quality of life and (2) to compare these associations with those of the 6-min walk test (6MWT).

**METHODS:** Twenty-five adults with CF ( $FEV_1 = 59 \pm 24\%$ ) performed the STS test, the 6MWT, quadriceps strength assessment, and cardiopulmonary exercise test (CPET). Physical activity level, quality of life, and self-esteem were assessed by questionnaires.

**RESULTS:** STS repetitions, 6-min walk distance, quadriceps strength, and peak  $\dot{V}O_2$  were, respectively,  $71 \pm 12$ ,  $90 \pm 10$ ,  $93 \pm 29$ , and  $62 \pm 16\%$  of predicted. The STS test had moderate associations with peak  $\dot{V}O_2$  ( $r = 0.56$ ,  $P = .004$ ), quadriceps strength ( $r = 0.52$ ,  $P = .008$ ), and some questionnaire items (eg, perceived physical strength,  $r = 0.67$ ,  $P < .001$ ) only when repetitions were expressed as a product of body weight. Overall, these associations were weaker than those obtained from 6-min walk distance  $\times$  weight. Oxygen desaturation during the STS test was strongly associated with oxygen desaturation during CPET ( $r = 0.80$ ,  $P < .001$ ). Peak heart rate was lower during the STS test as compared with CPET ( $P < .001$ ) and the 6MWT ( $P = .009$ ).

**CONCLUSIONS:** The STS test cannot be used as a replacement for CPET to accurately assess peak exercise capacity in CF. The STS test may have utility in detecting patients with CF who may exhibit a high level of oxygen desaturation during heavy exercise. Further studies should identify the factors contributing to STS performance to confirm the potential interest of STS repetitions  $\times$  body weight outcome as a useful submaximal exercise parameter in CF.

substituer à ce dernier. D'autre part, son intérêt clinique en tant que marqueur sous-maximal de la tolérance à l'effort semble limité au regard la supériorité du TM6 à son égard, ce dernier, particulièrement lorsqu'exprimé par le produit [distance de marche du TM6 × poids corporel], montrant des associations systématiquement supérieures avec d'importants marqueurs cliniques.

Basé sur des corrélations significatives avec la FMV des extenseurs du genou, le 1-min STS a également été proposé comme un indicateur simple de la force musculaire des membres inférieurs dans la BPCO [92, 93]. Cet aspect est potentiellement intéressant dans la MV au regard de l'impact clinique important d'une réduction de la force musculaire dans cette maladie (*e.g.* [35], ce point spécifique sera abordé au cours du prochain chapitre). Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le nombre de répétitions du 1-min STS et la FMV des extenseurs du genou. Cette différence avec les études BPCO précédentes peut s'expliquer de deux manières différentes. Tout d'abord, nous avons mesuré la FMV par dynamométrie portable, offrant une mesure plus fiable que celle proposée dans les études susmentionnées (*i.e.* une répétition maximale (1-RM) ou *testing* manuel de la force). D'autre part, la variabilité inter-individuelle de la force des membres inférieurs était nettement supérieure dans ces études, avec certains patients BPCO très faibles, comparativement à notre groupe homogène de patients ne présentant pas une faiblesse musculaire très sévère. Ainsi, les faibles variabilités inter-individuelles retrouvées dans notre étude pour le 1-min STS et la FMV ont potentiellement affaibli l'association entre ces paramètres. En d'autres termes, il serait peut-être possible d'identifier une association significative entre ces paramètres dans la MV en étendant ces mesures sur tout le spectre de sévérité de la maladie. Néanmoins, indépendamment de la force d'une corrélation, je pense que ce test ne peut en aucun cas servir de substitut à une mesure de force musculaire. La performance à ce test est sans aucun doute dépendante d'autres paramètres qui peuvent être altérés dans la MV, comme l'équilibre postural [97] ou l'endurance musculaire [98]. Des études futures devront identifier, au travers de régressions multiples, les différents facteurs expliquant la variabilité de la performance du 1-min STS, avec comme potentiels candidats : âge, taille, poids, FMV et endurance des membres inférieurs, équilibre postural. Cela me semble essentiel pour déterminer ce que ce test, qui reste intéressant d'un point de vue fonctionnel, mesure réellement.

Le résultat clinique le plus important de cette étude reste sans doute la forte corrélation entre la désaturation en O<sub>2</sub> du 1-min STS et la désaturation en O<sub>2</sub> de l'EFX. D'un point de vue pratique, nous avons montré qu'environ 90% des patients avec une désaturation significative lors du 1-min STS (*i.e.* définie par une chute de la saturation pulsée en O<sub>2</sub> > 4%) avaient une

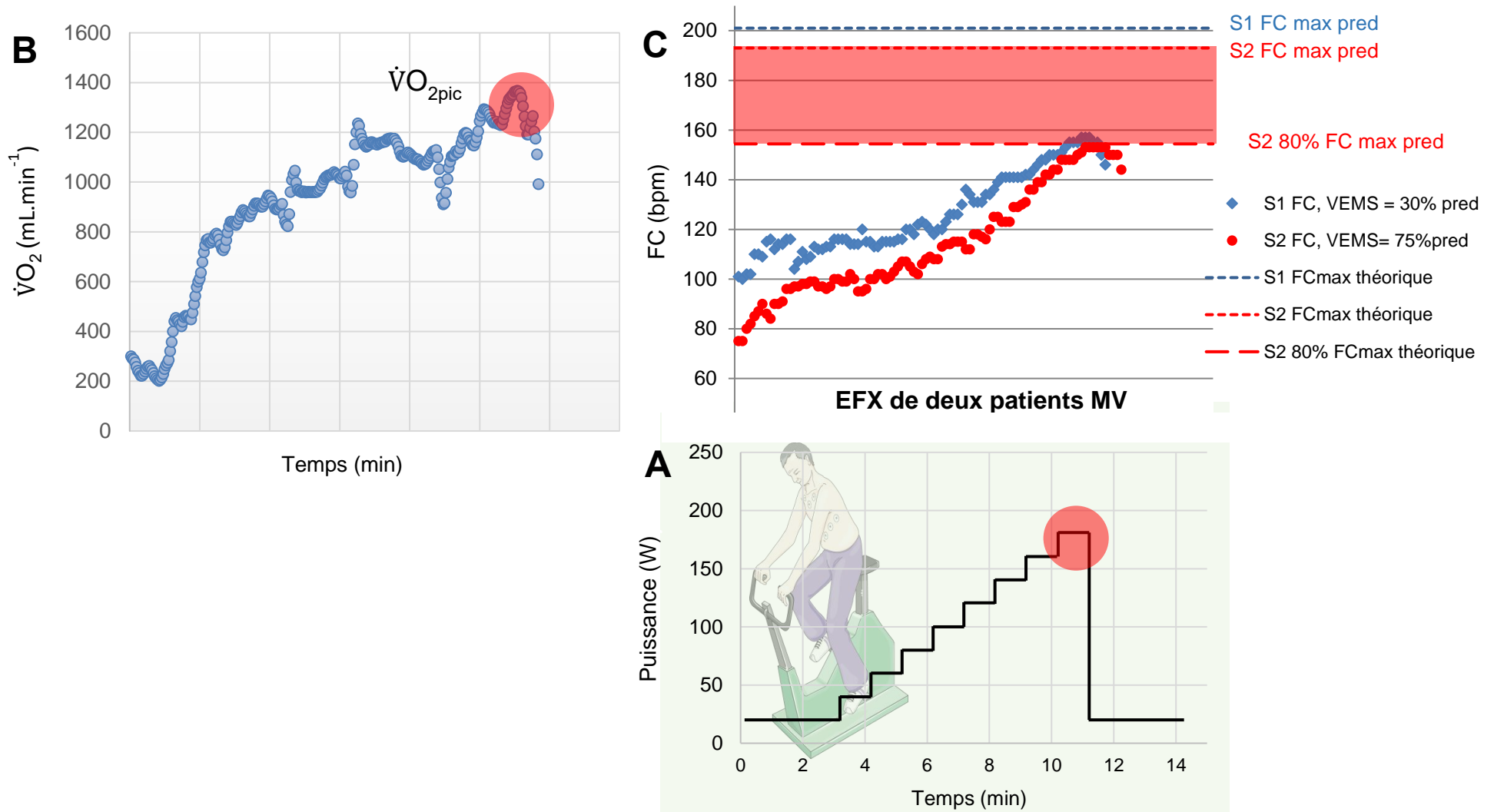
chute de saturation sous les 90% lors de l'EFX. Ainsi, ce test pourrait permettre d'identifier rapidement les patients susceptibles de développer une désaturation sévère au cours d'un effort global, incitant à réaliser des tests d'effort complémentaires plus complexes (*e.g.* TM6, EFX). Bien sûr, ce résultat devra être confirmé sur une cohorte plus large et hétérogène en matière de sévérité de l'atteinte pulmonaire. Néanmoins, il est intéressant de constater que ce pouvoir prédictif de la désaturation en O<sub>2</sub> du 1-min STS a été récemment retrouvé dans une large cohorte de patients présentant des pathologies interstitielles pulmonaires [99].

### 3-4 Utilisation de la perception d'effort pour estimer la $\dot{V}O_{2pic}$ au cours d'une EFX chez l'adulte MV

Les différents tests évoqués jusqu'à présent (*i.e.* TNM, TM6, 1-min STS) présentent certains intérêts, les plaçant comme des alternatives ou surtout des compléments intéressants à l'EFX. Néanmoins, il faut reconnaître qu'aucun de ces tests ne peut servir totalement de substitut à l'EFX et proposer une prédiction valide de  $\dot{V}O_{2pic}$ . Ainsi, dans le cas où les ressources du centre hospitalier permettent la réalisation de l'EFX, il semble nécessaire de se pencher plus finement sur les critères de validité de ce test.

Comme évoqué précédemment, s'assurer de la maximalité de l'EFX est un prérequis à l'obtention d'indices physiologiques réellement maximaux, comme la  $\dot{V}O_{2pic}$ . Tout d'abord, il semble nécessaire de spécifier les critères de maximalité classiquement utilisés dans la MV. Si ces derniers sont relativement similaires à ceux utilisés chez l'individu sain, les études sont en général plus permissives quant au nombre de critères nécessaires pour s'assurer de la maximalité de l'effort. En général, l'obtention de deux critères parmi les suivants sont nécessaires pour s'assurer de la (quasi) maximalité de l'EFX : une fréquence cardiaque maximale > 85%pred, un quotient respiratoire > 1,05, une perception d'effort > 8-9 sur une échelle de Borg 0-10 ou  $\geq 17$  sur une échelle 6-20, une ventilation maximale  $\geq$  ventilation maximale volontaire (VMV) ou encore un plateau de  $\dot{V}O_2$  (défini par exemple comme une augmentation de  $\dot{V}O_2 < 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  entre les deux derniers paliers [100]) [32, 49]. En pratique, ces critères ne sont jamais tous obtenus pour un test donné. Par exemple, l'obtention d'un plateau de  $\dot{V}O_2$  reste relativement peu fréquent dans cette maladie (*i.e.* entre 7 et 40% selon les études [32, 101, 102]). Pour cette raison, le terme  $\dot{V}O_{2pic}$  est en général préféré à celui de  $\dot{V}O_{2max}$ . Cette absence de plateau est illustrée par un exemple d'une EFX chez un patient MV dans la

**Figure 3B.** La question fondamentale est maintenant de déterminer si la non-obtention d'un critère de sous-maximalité est liée à une réelle limitation physiologique (*i.e.* ce que l'on cherche à identifier) ou alors est le reflet de facteurs non-physiologiques, empêchant l'atteinte d'un réel effort maximal. Par exemple, le taux d'atteinte du plateau de  $\dot{V}O_2$  peut être relié aux capacités anaérobies [103], ces dernières étant généralement réduites dans la MV [104, 105]. Mais l'absence de plateau peut également être liée à une faible motivation ou à des sensations inhabituelles et déplaisantes liées à la réalisation d'un exercice intense [49, 106, 107]. Un autre exemple particulièrement parlant est celui de l'atteinte d'une fréquence cardiaque sous-maximale (*e.g.*  $< 85\%pred$ ), illustré dans la **Figure 3C**. De nombreuses études rapportent une  $\dot{V}O_{2pic}$  réduite dans la MV, comparativement à des individus sains [108-110]. Cependant, dans certaines de ces études, la fréquence cardiaque maximale est également parfois nettement réduite. Cette observation concerne logiquement des patients avec atteinte pulmonaire sévère mais également des patients à la fonction pulmonaire relativement préservée. Chez un patient sévère, l'éloignement à la fréquence cardiaque maximale théorique à épuisement peut s'expliquer en partie par l'atteinte d'une limitation ventilatoire précoce. En revanche, cet argument est moins valable chez les patients avec atteinte respiratoire légère. En l'absence d'altérations spécifiques de la cinétique cardiaque à l'effort, il est incertain si la réduction de  $\dot{V}O_{2pic}$  chez ces patients est réellement le reflet d'une limitation des aptitudes aérobie, ou si d'autres facteurs non-physiologiques peuvent être incriminés dans un arrêt précoce de l'effort. En effet, différents facteurs comme une crainte liée à une sensation de dyspnée élevée, un inconfort élevé avec le masque servant à la mesure des échanges gazeux à des hauts niveaux de ventilation, un effort musculaire inhabituel assimilé par le patient à une « douleur » anormale, ou encore un manque de motivation, peuvent tous contribuer à un arrêt précoce de l'effort avant l'atteinte d'une réelle limitation physiologique. Ces différents facteurs sont particulièrement susceptibles de survenir dans les pathologies cardiaques et dans les MRC. Chez ces patients pour lesquels on suspecte que de tels facteurs puissent confondre la performance de l'EFX (*e.g.* patients présentant avant le test une appréhension très élevée relative à l'idée de réaliser un effort maximal), il pourrait être utile de prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  sans avoir recours à un effort maximal. Une telle méthode prédictive serait également pertinente dans le cas d'anomalies avérées ou suspectées du rythme cardiaque à l'effort. Obtenir une mesure valide de  $\dot{V}O_{2pic}$  à partir d'exercices sous-maximaux pourrait également avoir un intérêt dans des situations non favorables à la réalisation d'une EFX comme par exemple au cours d'hospitalisations. Il serait en effet intéressant, au moins d'un point de vue fondamental, de pouvoir déterminer l'impact



**Figure 3 : EFX, problématique de la sous-maximalité dans la MV**

**A** - Illustration d'un protocole d'une épreuve d'effort incrémentée (EFX) sur ergocycle. **B** : Illustration de l'absence d'un plateau de consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ) chez un patient MV. **C** - Exemple de 2 patients MV avec des fréquences cardiaques (FC) maximales réduites (< 85% pred) à épuisement. VEMS = volume maximal expiré en 1-s.

Iconographie (ergocycle): <https://smart.servier.com/> licence CC BY 3.0.

d'une exacerbation pulmonaire sur la réponse intégrée de l'organisme à l'effort, par le biais d'une mesure de  $\dot{V}O_{2pic}$ . Enfin, la réalisation d'un exercice maximal peut déclencher des sentiments négatifs [111, 112] et contribuer à développer des barrières à l'activité physique. En effet, la réponse affective liée à un effort aigu peut prédire l'engagement durable dans l'activité physique [113-115]. Cette observation pourrait particulièrement s'appliquer dans une pathologie comme la MV, qui est déjà caractérisée par différents freins liés à l'exercice physique et qui présente une adhésion aux programmes d'activité physique relativement faible [116]. Ainsi, dans le cadre par exemple d'un programme de réhabilitation à l'effort se déroulant sur plusieurs mois, pour lequel des mesures de  $\dot{V}O_{2pic}$  sont prévues à différents moments du programme, il pourrait être utile d'évaluer  $\dot{V}O_{2pic}$  sans avoir recours systématiquement à un effort maximal.

Différentes méthodes sous-maximales ont été testées, principalement au cours de ces deux dernières décennies, afin de prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  (voir Sartor *et al.* [117] pour une revue narrative de ces différentes méthodes). Parmi elles figurent l'utilisation des scores de perception d'effort (*i.e. ratings of perceived exertion*, RPE). En effet, il existe une excellente corrélation au niveau individuel entre les scores de RPE (notamment l'échelle de Borg 6-20 [118]) et de  $\dot{V}O_2$  au cours d'une EFX. Certaines études ont utilisé cette relation pour prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  à partir de scores RPE sous-maximaux dans différentes pathologies [31, 119-121]. Cette méthode a été testée pour la première fois dans les MRC par Coquart *et al.* [31]. Dans cette étude publiée en 2015, les régressions linéaires obtenues entre les scores de RPE et les valeurs de  $\dot{V}O_2$  jusqu'à RPE<sub>15</sub> (sur l'échelle Borg 6-20) ont été extrapolées au RPE maximal théorique (habituellement RPE<sub>18-19</sub> chez le patient [122]) pour estimer  $\dot{V}O_{2pic}$  avec une précision satisfaisante chez le patient BPCO.

Les différentes études utilisant cette méthode ont généralement rapporté un score de RPE « global » (RPE-G), qui constitue une synthèse de toutes les sensations ressenties au cours de l'effort. Néanmoins, il est possible au cours d'un effort de différencier la provenance des signaux sensoriels, permettant de restituer des scores d'efforts perçus provenant notamment des muscles actifs (ou RPE « musculaire », RPE-M) ou reflétant les difficultés respiratoires (RPE « respiratoire », RPE-R). Au regard de l'importance des symptômes respiratoires dans la limitation à l'effort dans les MRC [123, 124], on peut supposer que des extrapolations basées sur RPE-R (plutôt que RPE-G) offriraient des prédictions encore plus précises de  $\dot{V}O_{2pic}$  dans la MV. D'autre part, l'évaluation de la cinétique des différentes réponses sensorielles à l'effort semble importante pour aider à individualiser un programme de réhabilitation à l'effort. En effet, l'appréciation objective du rôle de certaines fonctions (*e.g.* fonction musculaire, discuté



au prochain sous chapitre) est méthodologiquement compliquée au cours de l'effort global. Dans ce cadre, l'évaluation des réponses sensorielles de différents systèmes physiologiques au cours de l'effort peut permettre de déterminer indirectement quel système est le plus sollicité, « stressé », pour une intensité donnée. Une telle connaissance pourrait nous guider sur les méthodes complémentaires à utiliser pour réduire la dominance d'un signal sensoriel donné au cours de l'effort. Ce point spécifique sera discuté par la suite.

L'objectif principal de notre étude était donc d'étudier la validité de la prédiction de  $\dot{V}O_{2pic}$  à partir de l'utilisation de scores RPE sous-maximaux obtenus au cours d'une EFX réalisée sur ergocycle chez l'adulte MV et de comparer la précision de la prédiction entre un RPE-G, RPE-R et RPE-M. L'objectif secondaire était de comparer les cinétiques d'évolution des différents types de RPE en fonction de l'intensité de l'exercice.

Cette étude, publiée en 2018 [32], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°8**. Trente-cinq adultes MV (âge :  $31 \pm 9$  ans, VEMS :  $58 \pm 23$  %) ont réalisé une EFX jusqu'à épuisement avec mesure en continu des échanges gazeux et recueil des scores de RPE à chaque palier (paliers de 1 minute, incréments 10-20 watts / minute, individualisés en fonction du sexe et de la sévérité de l'atteinte pulmonaire des patients). Les régressions linéaires individuelles obtenues entre les scores de RPE et  $\dot{V}O_2$  jusqu'à RPE<sub>15</sub> (échelle de Borg 6-20) ont été extrapolées à RPE<sub>18</sub> et RPE<sub>19</sub> (considérés *a priori* comme les maximums théoriques pour ces patients) pour prédire la  $\dot{V}O_{2pic}$ . Ces régressions ont été réalisées pour les 3 types de RPE. Un exemple individuel de cette méthode est illustré **Figure 4**.

Les cinétiques d'évolution des scores de RPE au cours de l'EFX étaient similaires entre RPE-G, RPE-R et RPE-M (**Figure 5A**). Nous n'avons pas trouvé de différences entre la  $\dot{V}O_{2pic}$  mesurée et la  $\dot{V}O_{2pic}$  prédite en utilisant RPE<sub>18</sub> comme maximum, quel que soit le type de RPE utilisé. Pour le groupe entier, les coefficients de corrélation de Pearson et les limites d'agrément (*i.e.* méthode de Bland et Altman [125]) étaient compris entre 0,88-0,91 et 380-461 mL.min<sup>-1</sup>, respectivement. Pour un sous-groupe caractérisé par une intolérance à l'effort marquée (définie dans notre étude par  $\dot{V}O_{2pic} \leq 75\%pred$ , [126],  $n = 25$ ), les coefficients de corrélation de Pearson et les limites d'agrément étaient compris entre 0,92-0,94 et 269-365 mL.min<sup>-1</sup>, respectivement (**Figure 5B**). Les meilleures associations et limites d'agrément ont été retrouvées pour RPE-R, supérieur à RPE-G, lui-même supérieur à RPE-M.

## Fiche de synthèse n°8 : Utilisation des scores de perception d'effort globaux et différenciés pour prédire la consommation pic en oxygène chez l'adulte MV

- La consommation pic en oxygène est un indicateur clinique majeur dans la MV mais son obtention nécessite un effort maximal difficilement atteignable chez certains patients en raison de différents facteurs psychophysiologiques.
- L'utilisation de scores de perception d'effort (RPE) sous-maximaux obtenus au cours d'une épreuve d'effort incrémentée pourrait permettre une prédiction de la consommation pic en oxygène.
- Les régressions linéaires entre les scores de RPE et les valeurs de consommation d'oxygène jusqu'à RPE = 15 (échelle Borg 6-20), extrapolées au RPE maximal théorique = 18 permettent d'estimer la consommation pic en oxygène avec une précision satisfaisante chez le patient MV.
- La prédiction est légèrement meilleure en utilisant des scores de RPE respiratoire.
- Cette prédiction est particulièrement satisfaisante chez les patients présentant une intolérance à l'effort marquée.



[Eur J Appl Physiol](#). 2018 Sep;118(9):2007-2019. doi: 10.1007/s00421-018-3923-y. Epub 2018 Jul 9.

### Overall and differentiated sensory responses to cardiopulmonary exercise test in patients with cystic fibrosis: kinetics and ability to predict peak oxygen uptake.

Gruet M<sup>1</sup>, Mely L<sup>2,3</sup>, Vallier JM<sup>2</sup>.

#### Author information

- 1 Université de Toulon, LAMHES, Toulon, France. [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr).
- 2 Université de Toulon, LAMHES, Toulon, France.
- 3 Hôpital Renée Sabran, CRCM, Giens, France.

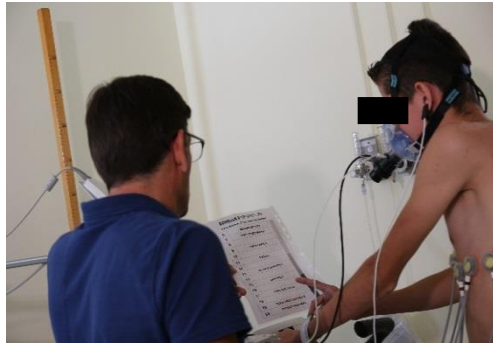
#### Abstract

**PURPOSE:** We evaluated the validity of predicting peak oxygen uptake ([Formula: see text] $O_{2peak}$ ) from submaximal ratings of perceived exertion (RPE) during incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) in patients with cystic fibrosis (CF) and compared the predictive accuracy between overall and differentiated RPE scores.

**METHODS:** Thirty-five adults with CF ( $FEV_1 = 58 \pm 23\%$ ) performed a CPET on cycle ergometer with gas exchange measurements. Leg, chest and overall RPE were collected every minute throughout the test. Linear regressions between [Formula: see text] $O_2$  and RPE  $\leq 15$  were extrapolated to maximal theoretical RPE (i.e. RPE<sub>18</sub> and RPE<sub>19</sub>) to predict [Formula: see text] $O_{2peak}$ . Agreements between measured and all predicted [Formula: see text] $O_{2peak}$  were tested using Bland-Altman Plots, for the whole group and for subjects presenting significant exercise intolerance (n = 24).

**RESULTS:** Leg, chest and overall RPE increased similarly with exercise intensity. No differences were found between predicted [Formula: see text] $O_{2peak}$  and measured [Formula: see text] $O_{2peak}$  with RPE<sub>18</sub> as maximal RPE, for both overall and differentiated RPE (P range 0.94-0.98). Ranges for Pearson correlations and limits of agreements were 0.88-0.91 and 380-461 mL min<sup>-1</sup> for the whole group and 0.92-0.94 and 269-365 mL min<sup>-1</sup> for subjects with significant exercise intolerance. The greatest association and narrowest limits of agreements were obtained from chest RPE scores.

**CONCLUSIONS:** Submaximal RPE scores obtained during CPET can provide acceptable estimate of [Formula: see text] $O_{2peak}$  in adults with CF, particularly in those having significant exercise intolerance. Future studies should assess whether the prediction can be improved, particularly by encouraging the regular use of RPE scales during physical activities/exercise rehabilitations sessions.



	Effort respiratoire
	Effort musculaire
	Effort global
6	
7	Très très faible
8	
9	Très faible
10	
11	Assez faible
12	
13	Un peu élevée
14	
15	Elevée
16	
17	Très élevée
18	
19	Très très élevée
20	

Echelle de Borg (6-20)

Relation RPE- $\dot{V}O_2$ , patient MV 26 ans VEMS = 60%pred

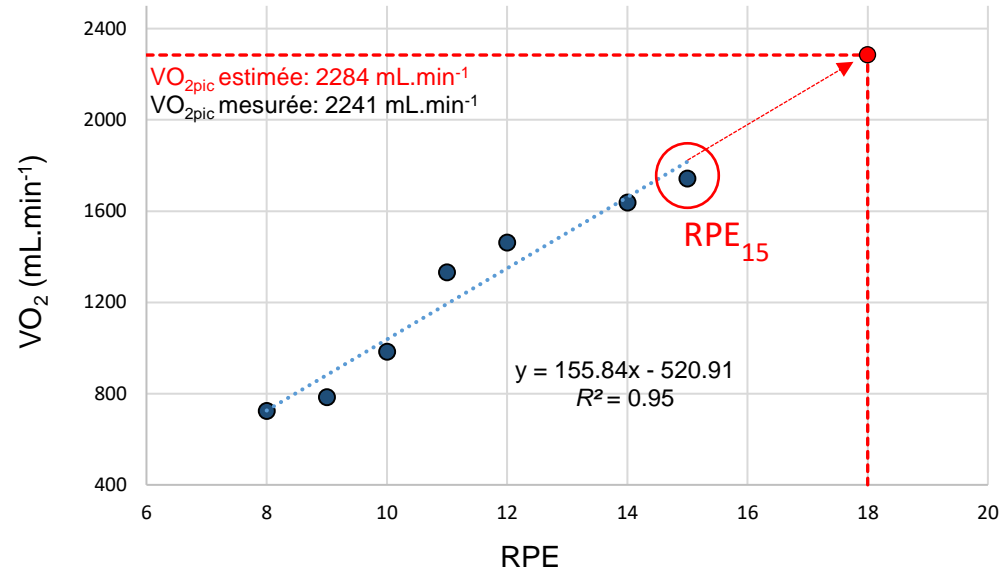
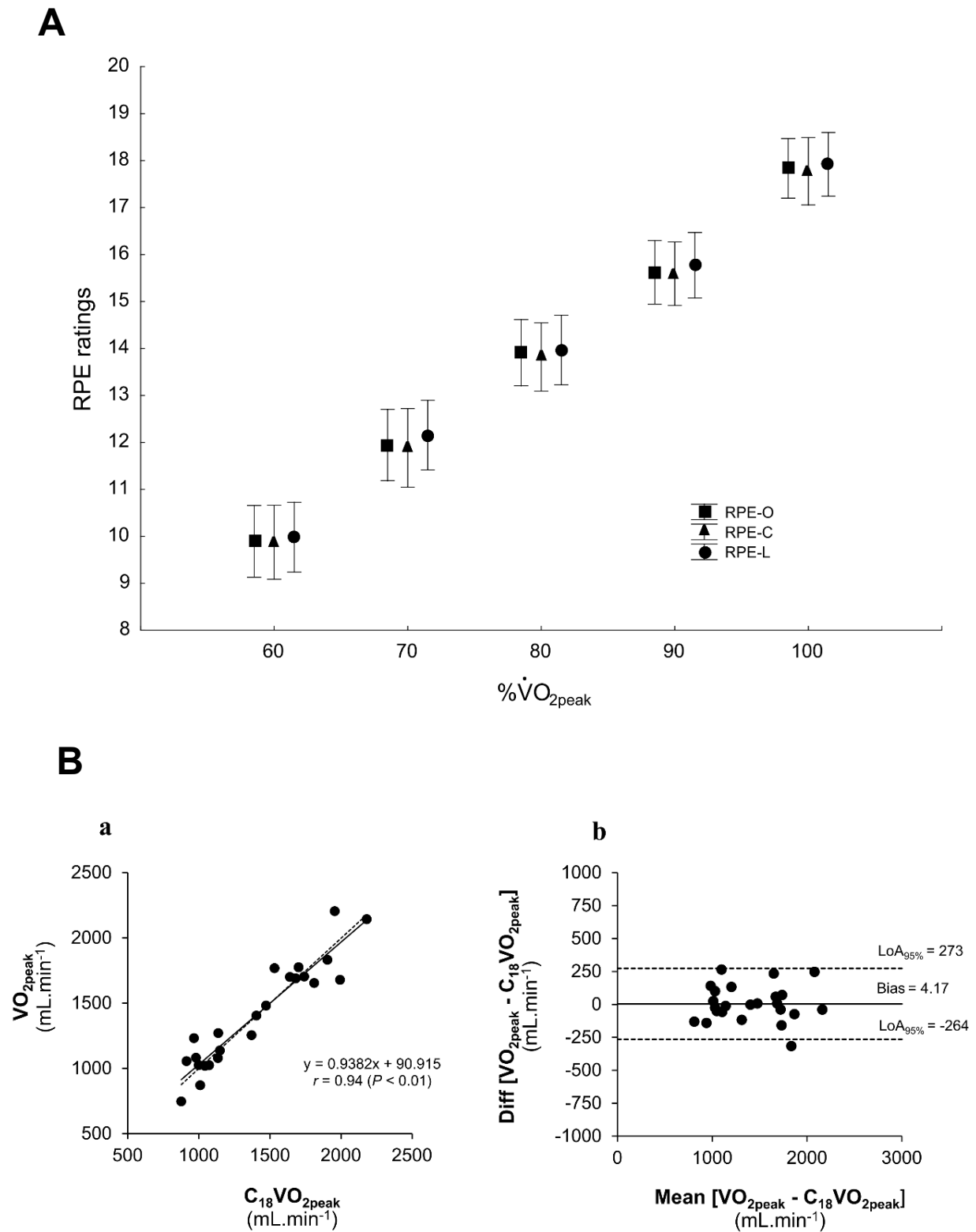


Figure 4 : Estimation de  $\dot{V}O_{2pic}$  par la relation RPE- $\dot{V}O_2$  dans la MV

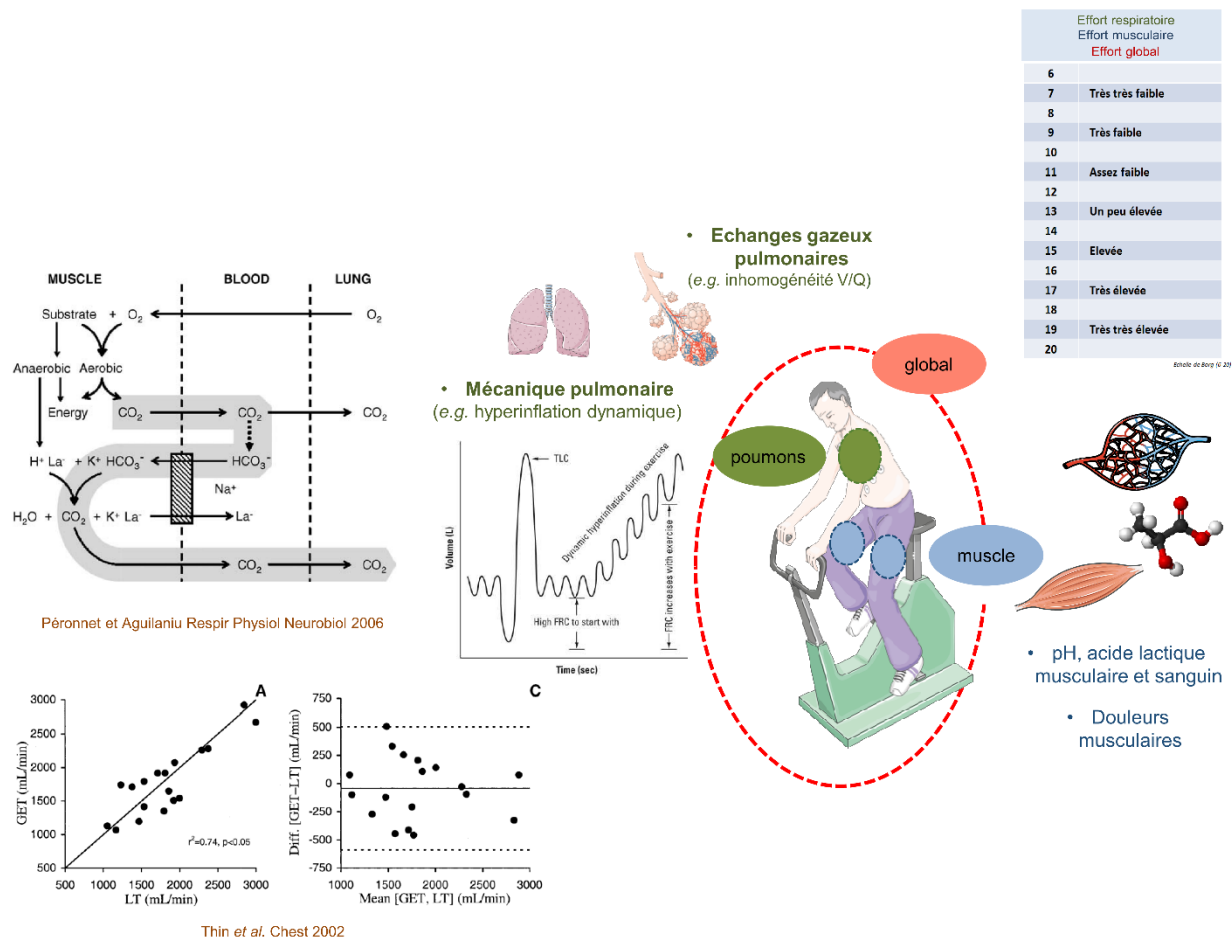
Exemple de prédiction de la consommation pic en oxygène ( $\dot{V}O_{2pic}$ ) chez un patient MV à partir de la régression linéaire obtenue entre scores de perception d'effort (RPE) sur une échelle de Borg 6-20 et les valeurs de  $\dot{V}O_2$  jusqu'à RPE<sub>15</sub>, extrapolées au RPE maximal théorique. VEMS = volume maximal expirés en 1-s.



**Figure 5 : Perception d'effort : cinétique et capacité à prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  chez le patient MV**

**A** - Cinétique (exprimée en % de la consommation pic en oxygène ( $\dot{V}O_{2pic}$ )) des scores de perception d'effort globaux (RPE-O), respiratoire (RPE-C) et musculaire (RPE-M) au cours d'une épreuve d'effort incrémentée. **B** - Régression linéaire (a) et représentation Bland et Altman (b) entre la  $\dot{V}O_{2pic}$  prédite à partir des scores de RPE respiratoire ( $C_{18}\dot{V}O_{2peak}$ ) et la  $\dot{V}O_{2pic}$  réellement mesurée ( $\dot{V}O_{2peak}$ ), pour le groupe présentant une intolérance à l'effort marquée. Figures adaptées avec permission, depuis Gruet *et al.* [32].

Comment interpréter ces résultats ? Tout d'abord, il me semble important de discuter la similarité des cinétiques d'évolution des scores de RPE-G, RPE-R et RPE-M (**Figure 6**). Chez l'individu sain, lorsque l'effort est réalisé sur ergocycle, il est courant d'observer une dominance des signaux musculaires (*i.e.* RPE-M) par rapport aux signaux respiratoires (*i.e.* RPE-R). Par exemple, Bolgar *et al.* [127] ont montré chez des femmes saines et entraînées en endurance au cours d'un exercice de pédalage incrémenté des scores de RPE-M systématiquement plus élevés que RPE-R. Nos résultats chez le patient MV ne vont pas dans ce sens puisque nous n'avons trouvé aucune différence entre les différents types de RPE et ce quel que soit l'intensité de l'exercice. Il semblerait donc que l'on puisse observer chez le patient MV une « relative » (*i.e.* par rapport à l'individu sain) dominance des signaux en provenance du système respiratoire. Cela peut se justifier en partie par des facteurs liés à la mécanique pulmonaire (*i.e.* hyperinflation dynamique) ou à la perturbation des échanges gazeux (*e.g.* inhomogénéité ventilation/perfusion) qui sont reliés à la sensation de dyspnée. Ces facteurs sont particulièrement prévalents dans la MV. Par exemple, Stevens *et al.* [128] ont identifié le développement d'une hyperinflation dynamique au cours d'une EFX chez 58% des patients sur une cohorte de 109 patients MV. Si nous n'avons pas mesuré l'hyperinflation dynamique dans notre étude, nous pouvons raisonnablement supposer son installation chez la majorité de nos patients. En effet, nous avons retrouvé une rétention en CO<sub>2</sub> chez 71% de nos patients, cette dernière étant, en partie, la conséquence du développement de l'hyperinflation dynamique [129]. On pourrait alors finalement se questionner sur l'absence d'une nette domination des sensations respiratoires par rapport aux signaux musculaires dans notre étude. En fait, il est important de garder à l'esprit que de nombreux patients MV sont caractérisés par une faiblesse musculaire, qui touche particulièrement les membres inférieurs (observation discutée au cours du prochain sous-chapitre) [35]. Nous avons donc supposé que ces patients avaient besoin d'un recrutement musculaire supérieur comparativement aux individus sains pour appuyer sur les pédales pour une intensité donnée. Nous avons par ailleurs montré en 2011 que ces patients, malgré leur importante limitation ventilatoire à l'effort, étaient capables de fatiguer leur muscles périphériques au cours d'une EFX [130]. D'autre part, à l'image d'autres MRC comme la BPCO, on peut supposer une activation précoce du métabolisme anaérobie au cours de l'effort chez ces patients, avec une augmentation précoce et anormale des taux d'acide lactique, ce dernier étant un important contributeur de l'effort musculaire perçu [131]. Ainsi, ces arguments, en faveur d'une altération de la fonction musculaire périphérique à l'effort, justifient en partie les scores de RPE-M élevés chez ces patients.



**Figure 6 :** Arguments en faveur d’une concomitance des signaux sensitifs respiratoires et musculaires au cours d’une EFX chez le patient MV

GET = gas exchange threshold; LT = lactate threshold; V/Q = ventilation/perfusion. Iconographies : <https://smart.servier.com/> licence CC BY 3.0. Graphique illustrant la relation entre seuil lactique (LT) et seuil d’échanges gazeux (GET) adapté avec permission, depuis Thin et al. [132]. Image illustrant la relation entre acidité musculaire et production de CO<sub>2</sub> adaptée avec permission, depuis Péronnet et Aguilaniu [133].

Enfin, cette similarité des scores de RPE-R et RPE-M pourrait être illustrée par les anciennes, mais toujours d'actualité, équations proposées notamment par K. Wasserman (**Figure 6**). En effet, l'équation  $[H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons CO_2 + H_2O]$  s'applique particulièrement à la physiologie de l'exercice dans les MRC, avec une acidité (contributeur du RPE-M) contribuant à une élévation des niveaux de  $CO_2$ , ce dernier étant un puissant stimulateur de la ventilation (RPE-R). Cette bonne association entre facteurs musculaires et respiratoires est particulièrement bien illustrée par l'excellente concomitance des seuils d'échange gazeux et seuils lactiques retrouvée chez ces patients [132]. Bien sûr, on peut supposer que cette dominance ou absence de dominance d'un signal est liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire. On peut raisonnablement penser que les signaux respiratoires auraient une dominance « absolue » (*vs.* signaux musculaires) chez des patients avec une atteinte pulmonaire sévère. La recherche de la dominance d'un signal en fonction du phénotype du patient est une ligne de recherche essentielle (et encore largement sous-exploitée) pour développer des stratégies de réhabilitation individualisées visant à lutter spécifiquement contre la dominance d'un signal au cours de l'effort. Par exemple, il est possible d'utiliser certains distracteurs auditifs ou de la musique au cours de l'effort pour réduire la dyspnée et les sensations déplaisantes associées au cours de l'exercice physique [134, 135].

Orientons à présent la discussion sur l'objectif principal de cette étude, *i.e.* la validité de prédire  $\dot{V}O_{2pic}$  à partir de scores RPE sous-maximaux. Les valeurs absolues des limites d'agrément retrouvées dans notre étude sont difficilement comparables d'une étude à une autre, en raison des différences d'aptitudes physiques selon les pathologies conduisant à des valeurs de  $\dot{V}O_{2pic}$  différentes. Afin de faciliter ces comparaisons, il convient d'exprimer nos limites d'agrément en pourcentage de la  $\dot{V}O_{2pic}$  de nos patients. Dans notre étude, elles étaient autour des 25-30%  $\dot{V}O_{2pic}$  pour le groupe entier et 19-25% pour le sous-groupe présentant une intolérance à l'effort marquée. Ces limites maximales semblent acceptables lorsqu'elles sont comparées aux études précédentes conduites chez l'individu sain ou dans certaines populations cliniques (*i.e.* limites d'agrément ~19-54% selon les études [31, 119-121]). Il est intéressant de noter que malgré l'absence de différences de cinétiques entre RPE-R et RPE-M, la prédiction est légèrement supérieure en utilisant RPE-R. On peut supposer, dans des MRC comme la MV, que la majorité des patients soit habituée à ce symptôme de dyspnée, rencontré fréquemment dans certaines activités quotidiennes. Les patients sont donc capables d'évaluer plus finement cette sensation et son évolution au cours d'un effort incrémenté. Cette supposition est appuyée par le fait que notre prédiction de  $\dot{V}O_{2pic}$  était meilleure lorsque l'analyse était restreinte aux

patients démontrant une nette intolérance à l'effort, ces derniers étant probablement davantage confrontés à ce symptôme de dyspnée dans les activités quotidiennes.

Rétrospectivement, je pense qu'il faut reconnaître que les résultats de notre étude ont probablement été influencés, comme c'est le cas pour la majorité des études dans le domaine des sciences de l'exercice, par un biais de sélection. Dans notre étude, nous avons logiquement un groupe de patients qui tend à être plus motivé pour réaliser ce type d'effort que les patients qui ne participent pas. Nos critères d'inclusion, et notamment le critère de stabilité clinique des patients, favorisent la probabilité de retrouver des patients capables de réaliser une EFX maximale. Cela nous a permis de tester l'efficacité de cette technique qui nécessitait ici la conduite d'une EFX maximale afin d'obtenir la « vraie »  $\dot{V}O_{2pic}$ , comparée à la  $\dot{V}O_{2pic}$  prédite. Il faut reconnaître que nos critères utilisés pour confirmer un exercice maximal étaient relativement permissifs (malgré le fait que ces derniers soient classiquement utilisés dans la littérature relative à l'EFX dans la MV) et une approche beaucoup plus restrictive aurait conduit à écarter davantage de patients en raison d'une sous-maximalité de l'EFX. Nous avons néanmoins écarté trois patients (environ 9% de notre échantillon total) qui malgré l'atteinte d'indicateurs physiologiques suggérant une maximalité de l'effort, ont rapporté des scores de RPE sous-maximaux à l'arrêt de l'effort. Néanmoins, dans l'optique de généraliser l'EFX à toute la population MV, il est nécessaire d'avoir à l'esprit que certains patients (*e.g.* patients avec sévérité pulmonaire élevée, patients admettant un intérêt limité pour l'activité physique) et notamment dans certains moments de la maladie (*e.g.* instabilité de l'état clinique) auront des difficultés à réaliser une EFX maximale. Dans ce contexte, utiliser cette technique de prédiction sous-maximale de  $\dot{V}O_{2pic}$  semble particulièrement justifiée.

La question fondamentale est maintenant de savoir si cette prédiction pourrait être encore améliorée. En effet, si de telles limites d'agrément sont généralement interprétées dans les études comme suffisantes pour garantir la validité de cette technique, il faut garder à l'esprit que l'erreur au niveau individuel peut être parfois relativement importante. Une des solutions les plus efficaces est sans doute celle évoquée par Coquart *et al.* [31] qui préconisent de réaliser une deuxième EFX pour prendre en compte un potentiel effet apprentissage [122]. Si cela est parfaitement réalisable dans un protocole de recherche, réaliser deux EFX dans une courte période de temps semble néanmoins difficile à appliquer en routine clinique. En revanche, il est possible, et très certainement profitable au-delà de cet aspect prédictif, d'habituer encore davantage les patients à coter leur perception d'effort, notamment au cours de séances de réhabilitation à l'effort. Il peut être demandé aux patients de coter la difficulté de l'effort respiratoire et musculaire au cours d'effort réalisés à différentes intensités. Il peut également



être demandé aux patients de produire un effort à une certaine intensité basée sur leur propre perception. Cette méthode d'auto-régulation de l'intensité devrait améliorer le ressenti individuel des différentes sensations qui émergent au cours d'un effort, particulièrement si l'on demande au patient de faire varier sa production d'effort sur un intervalle de ressenti relativement large (*i.e.* celui utilisé pour la méthode de prédiction, globalement entre RPE<sub>9</sub> et RPE<sub>16</sub>). De plus, en s'éloignant quelques instants de notre problématique d'évaluation de la tolérance à l'effort, utiliser une telle méthode d'auto-régulation de l'effort au cours d'un programme de réhabilitation pourrait avoir l'avantage de placer encore davantage le patient comme acteur de sa propre réhabilitation. Ceci pourrait grandement favoriser l'émergence d'une motivation intrinsèque à l'activité physique (*i.e.* théories de l'auto-détermination [136]).

Un peu plus de 1 an après la publication de notre article, je suis aujourd'hui encore davantage convaincu de l'importance de développer une telle motivation intrinsèque à l'activité physique pour favoriser l'engagement durable des patients MV dans l'activité physique. En effet, en préparant actuellement une revue proposant de nouvelles méthodes de réhabilitation à l'effort à tester dans la MV, je me rends compte que la majorité des protocoles relativement complexes proposés dans la littérature sont inapplicables au quotidien et/ou relativement monotones, ce qui participe à la faible adhésion sur le long-terme de ces patients à l'activité physique. Utiliser la perception d'effort pour réguler l'intensité de l'effort est une méthode simple et faisable dans la MV, comme démontré à l'exercice aigu par Higgins *et al.* [137]. Il faudrait tester si cette méthode d'auto-régulation de l'intensité basée sur la perception d'effort, comparativement à une méthode classique (*e.g.* fixer une intensité mécanique), pour une intensité métabolique comparable, serait capable de générer davantage d'émotions positives, comme le plaisir ou la satisfaction. Cela favoriserait le développement de nouveaux protocoles explorant différentes intensités d'effort, que ce soit autour du seuil ventilatoire comme classiquement réalisé dans la MV ou sur des intensités plus élevées via l'utilisation d'intervalles, qui sont actuellement à l'étude dans la MV [138]. Il serait par exemple intéressant d'utiliser le RPE pour paramétrer un entraînement de haute intensité par intervalles dans cette population. En effet, ce type d'effort de haute intensité est particulièrement difficile à réaliser pour ces patients. L'utilisation de leur propre ressenti pourrait donc favoriser l'adhésion à ce type de programmes. A court terme, il faudra tout d'abord déterminer si une telle technique est valide pour travailler dans la zone métabolique recherchée, et à long terme vérifier si cette technique d'auto-régulation favorise l'engagement durable des patients dans l'activité physique.

### 3-5 Coût de transport et variabilité posturale au cours de la marche chez le patient BPCO

Dans la perspective d'élargir mes compétences relatives aux méthodes d'évaluation des aptitudes physiques, j'ai développé en 2015 une collaboration avec Leonardo Peyré-Tartaruga, professeur à l'*Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Exercise Research Laboratory*, au Brésil. Nous avons eu l'occasion d'accueillir plusieurs fois Leonardo au laboratoire LAMHESS entre 2012 et 2016 et j'ai été particulièrement intéressé au cours de nos échanges par les méthodes qu'il développait autour de l'évaluation du coût métabolique et mécanique de la marche. Leonardo et ses collègues utilisaient alors principalement ces méthodes chez la personne âgée, dans l'objectif de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux perturbations de la marche constatées avec le vieillissement. Si de telles perturbations ne sont pas majeures chez de jeunes patients MRC comme dans la MV, elles peuvent en revanche être majorées dans des MRC comme la BPCO. En effet, en plus d'associer les effets délétères du vieillissement sur le système neuromusculaire, ces MRC cumulent des altérations cardiorespiratoires pouvant impacter négativement l'énergétique de la marche. Mon intérêt pour l'évaluation de la tolérance à l'effort dans les MRC coïncidait avec la volonté de Leonardo de développer des applications cliniques à ces méthodes, en les étendant notamment dans les pathologies cardiovasculaires et respiratoires. C'est donc tout naturellement que nous avons initié cette collaboration à la fin de l'année 2015, au travers d'un programme de recherche visant à une meilleure compréhension des facteurs contribuant aux altérations de la marche dans les MRC.

J'ai fait le choix de présenter ce travail conduit dans la BPCO et dans les pathologies interstitielles pulmonaires afin de montrer que la pertinence de certains tests et méthodes d'évaluation de la tolérance à l'effort dans une MRC n'est pas automatiquement transférable à une autre pathologie. En effet, il est par exemple fréquent dans la littérature de considérer certains aspects de la tolérance à l'effort observés dans la BPCO (largement plus étudiée que les autres MRC en raison de sa prévalence très élevée) comme transférables à d'autres MRC pour lesquelles les études sont plus rares (*e.g.* MV). Nous avons montré dans les sections précédentes que ce n'était pas forcément toujours le cas. Par exemple, nous avons montré que le TNM était capable d'induire des réponses physiologiques maximales dans la MV, ce qui n'est pas toujours le cas chez le patient BPCO. D'autre part, le 1-min STS semble constituer un bon indicateur de la force des muscles des membres inférieurs chez le patient BPCO sévère, ce

qui n'est clairement pas le cas chez le patient MV avec atteinte pulmonaire modérée. Je propose à présent d'étendre cette observation au rationnel théorique autour des altérations de la marche, qui est selon moi de premier intérêt chez le patient BPCO avec atteinte pulmonaire modérée à sévère, mais qui est limité chez le jeune patient MV avec atteinte pulmonaire légère à modérée. En effet, chez ces jeunes patients pour qui la distance de marche sur un TM6 tend à être normale, il ne semble pas particulièrement pertinent de suspecter, par exemple, des altérations du coût de transport.

À l'instar de la MV, l'intolérance à l'effort et la dyspnée sont également des symptômes majeurs dans la BPCO, affectant directement la qualité de vie des patients mais également leur engagement dans l'activité physique [139-141]. L'intolérance à l'effort dans la BPCO se caractérise également par une réduction de la  $\dot{V}O_{2pic}$  mesurée lors d'une EFX, cette dernière démontrant également une valeur pronostique élevée chez ces patients [11]. Néanmoins, cette intolérance à l'effort maximal n'est pas le meilleur reflet des limitations rencontrées par ces patients au quotidien, qui présentent également des difficultés à réaliser des efforts sous-maximaux. En effet, les patients BPCO présentent une distance de marche réduite au cours du TM6 et une réduction annuelle de la distance de 30 mètres ou plus est associée à une augmentation du risque de mortalité [84, 142]. La vitesse de marche est réduite chez ces patients avec l'augmentation de la sévérité pulmonaire et cette réduction est reliée à l'altération de la qualité de vie [143]. Les patients BPCO passent également moins de temps à effectuer des marches lentes (*i.e.*  $< 2$  km/h) et rapides (*i.e.*  $\geq 2$  km/h) comparativement à des individus sains appariés à l'âge [144]. Enfin, leur vitesse de marche librement choisie (VMLC) est également inférieure aux normes [145]. Les mécanismes physiologiques limitant les capacités maximales à l'effort, en dépit de la controverse autour de leurs influences respectives, sont largement documentés dans la BPCO. La discussion « *point-counterpoint* » publiée en 2008 dans le *Journal of Applied Physiology*, abondamment commentée, en est une bonne illustration [146]. En revanche, les mécanismes sous-jacents les altérations des capacités de marche, et notamment les facteurs expliquant une VMLC réduite des patients, restent très peu documentés dans la BPCO. Les individus sains adoptent généralement une VMLC correspondant à un coût de transport (*i.e.* niveau d'énergie rapporté à une vitesse donnée) minimal [147, 148]. Il reste à déterminer si les patients BPCO adoptent une VMLC en fonction de ce critère. On peut légitimement supposer que certains facteurs physiopathologiques spécifiques aux MRC puissent venir interférer dans l'adoption de la VMLC. Par exemple, la dyspnée, symptôme majeur de la BPCO, de par sa nature multidimensionnelle [149], peut autant par des variations de son intensité ou de sa « qualité » (*e.g.* composante affective et anxiogène) venir affecter la

VMLC. D'autre part, la BPCO est caractérisée par des altérations de la démarche et de l'équilibre [150, 151], pouvant contribuer aux risques de chutes [152]. Ces différents facteurs peuvent également venir altérer la relation entre le coût de transport et la VMLC. Nous avons donc émis l'hypothèse que les patients BPCO, plutôt que de choisir une VMLC permettant de minimiser le coût de transport, adopteraient une VMLC ajustée pour maintenir une sensation de dyspnée acceptable malgré un coût de transport et/ou une variabilité de la démarche supérieure.

Les objectifs principaux de notre étude étaient donc de comparer les relations « vitesse de marche - coût de transport » entre patients BPCO et individus sains appariés à l'âge, et d'évaluer le rôle de la dyspnée et de la variabilité de la démarche dans le choix de la VMLC.

Cette étude, publiée en 2018 [153], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°9**. Onze patients BPCO (âge :  $65 \pm 3$  ans, VEMS :  $45 \pm 17\%$ pred) et onze individus sains (âge :  $65 \pm 3$  ans, VEMS :  $108 \pm 7\%$ pred) ont réalisé une EFX sur tapis roulant avec recueil des échanges gazeux. Ils ont par la suite réalisé 6 tests de marches à différentes vitesses sur tapis. Chaque test de marche avait une durée de 5 minutes. Les vitesses étaient réparties de la façon suivante : une vitesse de marche absolue de 3,2 km/h, la VMLC, et quatre vitesses relatives à la VMLC : -40%, -20%, +20% et +40%. Le coût de transport a été calculé en normalisant la différence [ $\dot{V}O_2$  lors de la marche -  $\dot{V}O_2$  de repos] à la vitesse de marche puis en multipliant cette valeur par 20,1 J/mL $O_2$ . La variabilité de la démarche a été évaluée par analyse vidéo en calculant la variabilité de la fréquence de foulée. La dyspnée et la perception de fatigabilité musculaire ont été évaluées à partir de l'échelle de Borg 0-10.

Nous avons trouvé une VMLC inférieure pour les patients BPCO comparativement aux individus sains ( $2,6 \pm 0,5$  vs.  $3,6 \pm 0,7$  km/h). Chez les individus sains, la VMLC était associée à un coût de transport minimal (relation en U entre la vitesse de marche et le coût de transport). Chez les BPCO, nous avons trouvé une diminution du coût de transport avec l'augmentation de la vitesse. Chez les individus sains, la sensation de dyspnée était très faible et relativement invariable avec l'augmentation de la vitesse. Chez les patients BPCO, la sensation de dyspnée restait modérée et non différente entre la VMLC et les deux vitesses inférieures à la VMLC (*i.e.* VMLC -20% et -40%). En revanche, elle augmentait très nettement pour des vitesses supérieures à la VMLC (*i.e.* VMLC +20 et +40%).

## Fiche de synthèse n°9 : Coût de transport et variabilité posturale au cours de la marche chez le patient BPCO

- Au-delà d'une altération du potentiel maximal aérobie, les patients BPCO sont caractérisés par des perturbations qualitatives et quantitatives de la marche.
- Les mécanismes sous-jacents à ces perturbations, et notamment les facteurs expliquant une vitesse de marche librement choisie plus lente chez ces patients ne sont pas connus.
- Comparativement aux individus sains, la vitesse librement choisie des BPCO ne correspond pas à un coût de transport minimal.
- La vitesse librement choisie des BPCO, inférieure aux individus sains, se situe juste avant une élévation brutale de la dyspnée observée pour une vitesse 20% supérieure.
- Les patients choisiraient spontanément d'adopter une vitesse compatible avec une dyspnée tolérable, au détriment du coût de transport et de la variabilité de la démarche qui tendent à diminuer pour des vitesses supérieures.
- Il est possible que des stratégies visant à réduire la dyspnée puissent entraîner une augmentation de la vitesse de marche librement choisie chez les patients BPCO.



Respir Care. 2018 Mar;63(3):301-310. doi: 10.4187/respcare.05768. Epub 2017 Nov 21.

### Limiting Factors in Walking Performance of Subjects With COPD.

Sanseverino MA<sup>1</sup>, Pecchiari M<sup>2</sup>, Bona RL<sup>3</sup>, Berton DC<sup>1,4,5</sup>, de Queiroz FB<sup>1,4,5,6</sup>, Gruet M<sup>7</sup>, Peyré-Tartaruga LA<sup>8,6</sup>.

#### Author information

- 1 Pathophysiology and Pulmonary Function Laboratory of Clinical Hospital of Porto Alegre.
- 2 Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.
- 3 Biomechanics Research and Movement Analyses Laboratory, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, Uruguay.
- 4 Post-Graduate Program in Respiratory Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 5 Respiratory Division, Clinical Hospital of Porto Alegre.
- 6 Exercise Research Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 7 Université de Toulon, Université Côte d'Azur, LAMHES, Toulon, France.
- 8 Post-Graduate Program in Respiratory Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. leonardo.tartaruga@ufrgs.br.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Exercise intolerance is the most predominant symptom in patients with COPD. Nevertheless, it is unclear whether walking economy and gait variability are altered in these patients. Thus, our main objective was to compare the cost of transport and gait variability as a function of speed, including the self-selected walking speed, in subjects with COPD relative to healthy subjects.

**METHODS:** 22 subjects, 11 with COPD ( $FEV_1 = 45 \pm 17\%$  of predicted) and 11 age- and sex-matched healthy subjects undertook an evaluation that involved walking on a treadmill at 6 speeds (at 3.2 km/h, at a self-selected walking speed, and at 2 speeds below and 2 speeds above the self-selected walking speed) and measuring the cost of transport (the oxygen consumption normalized by mass and distance), gait variability, perceived dyspnea, and leg fatigue.

**RESULTS:** In subjects with COPD, the cost of transport decreased with increasing walking speed, contrary to healthy subjects, who presented a minimum at the self-selected walking speed. No difference was found in cost of transport between the experimental groups at the same absolute velocity ( $P = .62$ ). In subjects with COPD, dyspnea sensation rose above the self-selected walking speed, doubling at the maximal walking velocity ( $P = .03$ ), and gait variability was higher at low speeds.

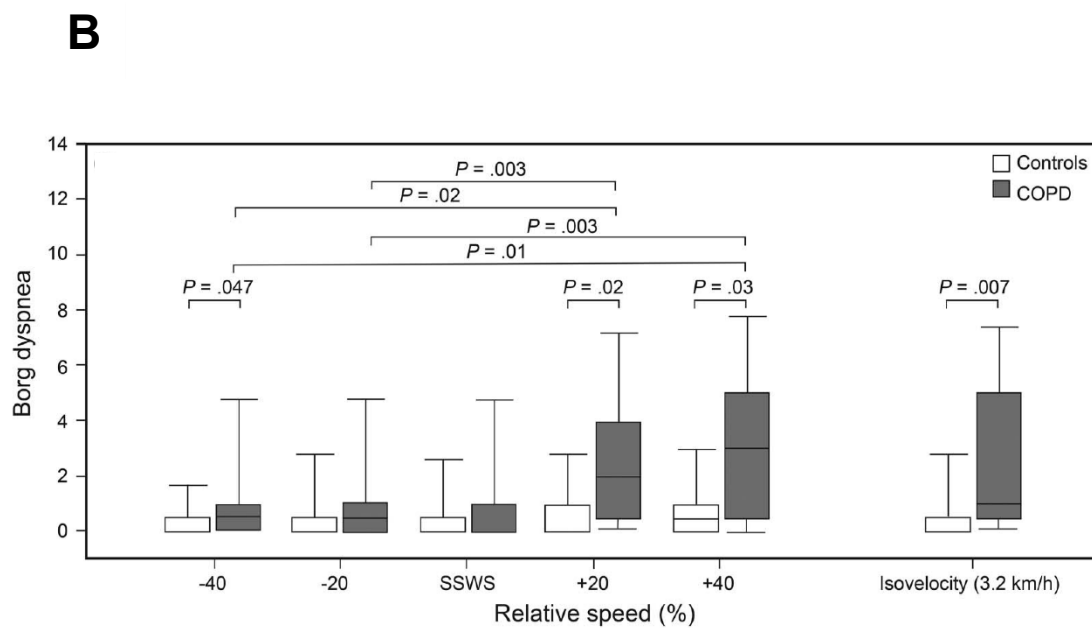
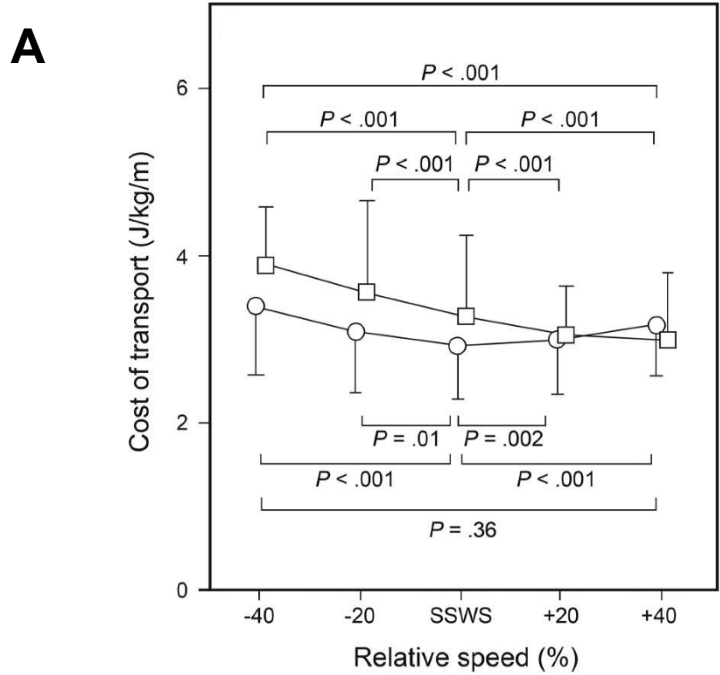
**CONCLUSION:** Subjects with COPD choose their walking speed so as to keep the dyspnea sensation tolerable and to keep gait variability and cost of transport at an acceptable level. These outcomes suggest that interventions acting on dyspnea and gait pattern may increase patients' self-selected walking speed and improve their quality of life.

Ces résultats sont illustrés dans la **Figure 7**. La perception de fatigabilité musculaire tendait à être supérieure chez le patient BPCO comparativement aux individus sains, mais restait relativement inchangée avec l'évolution des vitesses. La variabilité de la démarche était globalement supérieure chez les patients BPCO comparativement aux individus sains. Chez les patients BPCO, elle était nettement plus élevée pour la plus faible des vitesses de marche. Enfin, nous avons trouvé une corrélation positive significative ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,041$ ) entre la variabilité de la démarche et le coût de transport.

Le résultat clinique important de cette étude est que les patients BPCO n'adoptent pas, contrairement aux individus sains, une VMLC correspondant à un coût de transport minimal. Différents facteurs sont susceptibles d'expliquer ce résultat. La sensation de fatigabilité musculaire est restée relativement faible et stable en fonction des vitesses de marche chez le patient BPCO. Ce résultat peut paraître surprenant au regard des nombreuses anomalies musculaires périphériques constatées chez le patient BPCO [21]. Le muscle périphérique, de par ces anomalies intrinsèques, ou en raison d'un apport en  $O_2$  et d'une perfusion limitée, notamment en raison de la compétition avec les muscles respiratoires, peut être un facteur limitant les performances maximales aérobies (*e.g.* au cours d'une EFX) [146]. En revanche, son influence est très probablement beaucoup plus limitée sur des exercices de marche de courte durée à intensité sous-maximale. Nous pouvons donc légitimement supposer que ce facteur a une influence limitée sur la VMLC adoptée par les patients.

La sensation de dyspnée est restée relativement stable et faible pour les deux vitesses inférieures à la VMLC et à la VMLC, mais a augmenté fortement pour des vitesses supérieures chez les patients BPCO. Nous avons donc supposé que les patients BPCO adoptaient spontanément la vitesse maximale compatible avec une sensation de dyspnée tolérable, au détriment d'une économie de marche relativement moins bonne que celle retrouvée aux vitesses supérieures.

La variabilité de la démarche est un indicateur clinique important puisqu'il est relié aux risques de chutes chez la personne âgée avec ou sans troubles cognitifs sévères [154, 155]. Dans notre étude, cette variabilité est restée constante chez les individus sains, indépendamment de la vitesse de marche. En revanche, les patients BPCO ont présenté une très forte augmentation de la variabilité de la démarche pour la vitesse la plus faible (*i.e.* -40% VMLC), comparativement aux vitesses supérieures. Il est cependant difficile d'affirmer avec certitude si cette forte variabilité de la démarche est anormale chez les BPCO puisque cette vitesse très faible (*i.e.* ~1,5 km/h) était inférieure à la vitesse minimale testée chez les individus sains



**Figure 7 : Cout énergétique et sensation de dyspnée en fonction de la vitesse de marche chez le patient BPCO**

**A** - Evolution du coût énergétique en fonction des vitesses de marches, exprimées relativement à la vitesse de marche librement choisie (self-selected walking speed ; SSWS). Les carrés représentent les données des patients BPCO et les ronds les données des individus sains. **B** - Evolution de la sensation de dyspnée en en fonction des vitesses de marches, exprimées relativement à la SSWS. Adapté depuis Sanseverino *et al.* [153].

(*i.e.* ~2,1 km/h) dans notre étude. Le même résultat aurait donc peut-être été retrouvé chez l'individu sain si on leur avait imposé des vitesses absolues inférieures à 2 km/h. D'autre part, nous n'avons pas identifié de différences de variabilité de la fréquence de foulée entre les patients BPCO et les individus sains à même vitesse absolue (3,2 km/h) et à la VMLC. Globalement, ces données sont en faveur d'une absence d'altération marquée de la variabilité posturale lors de la marche chez les patients BPCO comparativement à des individus sains. Ce résultat reste néanmoins curieux au regard des différentes anomalies de l'équilibre postural constatées dans cette pathologie [150]. Il est probable que la variabilité de la fréquence de foulée ne soit pas le marqueur le plus sensible pour détecter des anomalies de la démarche dans cette population. Cette hypothèse est en partie supportée par des données récentes soumises pour publication, chez des patients présentant des pathologies interstitielles pulmonaires. En utilisant un protocole similaire à l'étude conduite chez les patients BPCO, nous avons montré différentes altérations de la stabilité de la démarche. Des augmentations significatives de la variabilité de différents indicateurs spatio-temporelles de la marche, comme le temps de contact ou la longueur de la foulée ont été retrouvées dans cette population comparativement aux individus sains appariés à l'âge. En revanche, nous n'avons pas identifié de différences inter-groupes pour la variabilité de la fréquence de foulée, confirmant donc le manque relatif de sensibilité de cet indicateur pour détecter des anomalies de la démarche dans les MRC. Il semble donc nécessaire, pour des études futures, d'augmenter le nombre d'indicateurs spatio-temporels pour identifier de potentielles anomalies de la démarche dans ces populations.

En résumé, nos résultats suggèrent que les patients BPCO adoptent une VMLC qui est suffisamment faible pour éviter une élévation brutale de la sensation de dyspnée, mais suffisamment élevée pour minimiser les altérations de la démarche et l'augmentation du coût de transport associée. Il est intéressant de noter que nous avons à nouveau trouvé des résultats similaires chez des patients présentant des pathologies interstitielles pulmonaires. En effet, ils présentaient également une diminution du coût de transport avec l'augmentation de la vitesse, contrairement aux individus sains qui présentaient un coût de transport minimal à la VMLC. Dans cette MRC, la sensation de dyspnée était à nouveau modérée et stable à la VMLC et aux deux vitesses inférieures, mais augmentait brutalement à partir de la première vitesse supérieure (*i.e.* VMLC+20%), avec des valeurs environ deux fois supérieures à la dyspnée retrouvée aux vitesses inférieures. Il semblerait donc que la stratégie dictant la vitesse de marche choisie spontanément par les patients BPCO soit extrapolable à d'autres MRC présentant un âge et une sévérité pulmonaire comparable.



D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent que des interventions visant à réduire la sensation de dyspnée pourraient mener à augmenter la VMLC dans ces MRC, ce qui conduirait probablement à une amélioration des activités de la vie quotidienne. Dans cette optique, il est nécessaire en amont d'identifier les origines de la dyspnée qui se développe au cours de la marche. L'origine de la dyspnée est multifactorielle et donc forcément très complexe. Ces origines principales incluraient des afférences proprioceptives et broncho-pulmonaires et des signaux en lien avec la commande inspiratoire [156]. En particulier, le décalage entre la commande des muscles respiratoires et le *feedback* en provenance des afférences issues des mécanorécepteurs pulmonaires peut générer cette sensation déplaisante et urgente de respirer (*i.e.* dyspnée) [156]. Un marqueur indirect intéressant de certains de ces mécanismes est le développement d'une hyperinflation dynamique, caractérisée par une diminution de la capacité inspiratoire, étroitement liée au développement de la dyspnée [157]. La mesure de la capacité inspiratoire à l'effort, bien que soumise à différentes précautions méthodologiques, reste faisable et reproductible, comme démontré récemment avec un dispositif portable, au cours d'un TM6 chez des individus sains et patients BPCO [158]. Il serait donc intéressant de déterminer si l'augmentation brutale de la dyspnée au-delà de la VMLC dans les MRC coïncide avec une augmentation de l'hyperinflation dynamique. Dans ce cas, il est fortement envisageable que certaines stratégies, pharmacologiques ou non-médicamenteuses, qui ont prouvé une certaine efficacité pour réduire l'hyperinflation dynamique dans les MRC (*e.g.* bronchodilatateurs, inhalation d'O<sub>2</sub> ou autres mixtures gazeuses de faible densité couplées à l'exercice ; [159]) puissent conduire à une amélioration de la VMLC. Néanmoins, différentes données, notamment issues de l'imagerie cérébrale, suggèrent également une composante affective à la dyspnée. Certaines études ont en effet montré l'activation de structures cérébrales comme le cortex cingulaire antérieur, le cervelet ou d'autres zones du système limbique comme le complexe amygdalien lors de l'anticipation et/ou de la perception de la dyspnée [160-163]. Il serait donc intéressant de déterminer si certaines techniques cognitivo-comportementales, utilisées en conjonction ou non avec l'exercice physique et visant à « désensibiliser » la dyspnée (*e.g.* distracteurs auditifs, musique, yoga ; [164]) pourraient influencer positivement la VMLC des patients. Enfin, il convient de noter que la dyspnée dans notre étude, ou l'effort respiratoire dans l'étude MV de la section 3-4 [32], ont été quantifiés par une échelle de Borg. Bien que ces échelles soient adaptées pour quantifier ce symptôme, elles n'évaluent que son « intensité », et pas sa « qualité ». Il est possible de mesurer certaines dimensions qualitatives de la dyspnée (*e.g.* « difficulté inspiratoire », « oppression thoracique » ; [123, 165]), qui peuvent différer pour une intensité d'effort donnée [123]. La

connaissance de l'impact de chacune de ces dimensions pour une vitesse de marche donnée pourrait permettre à terme d'individualiser et d'affiner les stratégies pour lutter efficacement contre ce symptôme et donc optimiser les chances d'obtenir un transfert positif vers la performance de marche.

### 3-6 Synthèse et messages clés du sous-chapitre

Ce premier sous-chapitre avait pour objectif de présenter les avantages et les limites de différentes méthodes pour évaluer la tolérance à l'effort global dans les MRC, au travers notamment de la présentation et de la discussion de nos travaux, conduits ici principalement dans la MV. Quels sont les messages clés à retenir de ce sous-chapitre ?

Tout d'abord, il convient d'insister sur le fait que la  $\dot{V}O_{2pic}$  reste un indicateur clinique essentiel dans les MRC en raison de ces liens forts avec la mortalité ou la qualité de vie des patients. Les recommandations actuelles préconisent ainsi d'intégrer l'EFX dans une routine clinique. En pratique, le manque de ressources humaines et financières rend actuellement impossible la généralisation de ce test à l'ensemble des centres hospitaliers prenant en charge ces MRC. Dans ce cas, la décision de réaliser une EFX pour un patient donné dans un centre équipé devrait être prise par le corps médical sur la base d'un besoin clairement identifié et à une fréquence dépendante de l'évolution de l'état clinique du patient ou dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique très spécifique (*e.g.* bilan pré-greffe). D'autre part, le besoin de réaliser une nouvelle EFX devra dépendre du résultat de cette dernière. Prenons le cas d'un jeune adulte MV avec atteinte pulmonaire légère ayant réalisé une EFX dans l'année, indiquant une intolérance à l'effort légère (*e.g.*  $\dot{V}O_{2pic} = 85\%pred$ , avec absence d'événement cardiaque ou de désaturation sévère en  $O_2$  (*e.g.* saturation pulsée en  $O_2$  en fin de test = 95%). Si ce patient présente un état clinique stable, il ne semble pas indispensable de réaliser une EFX l'année suivante.

Un autre aspect important relatif à l'EFX est que sa réalisation ne garantit pas une  $\dot{V}O_{2pic}$  valide chez tous les patients. Dans certains cas, évoqués notamment pour le patient MV dans la section 3-4, la capacité à réaliser un effort maximal sera limitée par différents facteurs extra-physiologiques, remettant en question la validité des indicateurs mesurés à épuisement pour apprécier le potentiel maximal aérobie des patients. Il peut alors être possible d'estimer, dans certains cas spécifiques, la  $\dot{V}O_{2pic}$  à partir de la relation  $\dot{V}O_2$ -RPE obtenue sur des paliers sous-

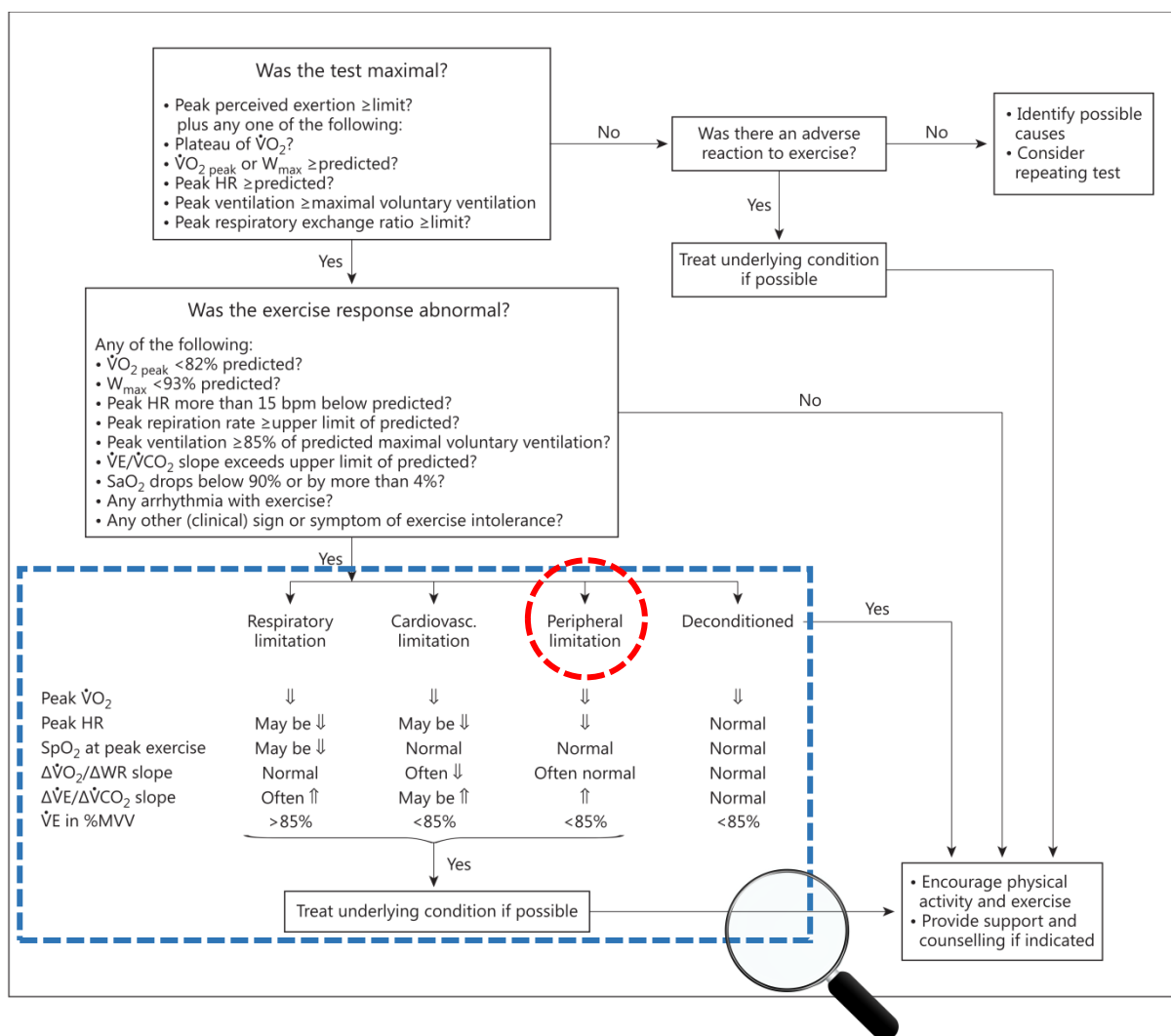
maximaux. Une habitude aux différents signaux sensoriels de l'effort physique et aux échelles RPE semble cependant nécessaire au préalable pour améliorer la prédiction.

Nous nous sommes également intéressés dans ce sous-chapitre à certains tests d'évaluation des aptitudes physiques potentiellement complémentaires à l'EFX. Nous nous sommes focalisés sur le TNM, le 1-min STS et le TM6. La première chose importante à noter est que ces tests, dans le meilleur des cas (*e.g.* produit [distance de marche du TNM  $\times$  poids corporel]), n'offrent qu'une estimation limitée de la  $\dot{V}O_{2pic}$  et ne doivent donc pas être considérés comme des substituts à l'EFX. Si le statut « d'alternative » à l'EFX peut être envisagé pour le TNM, qui reste un test maximal dans la MV intéressant à bien des égards (*cf.* section 3-2), ce n'est clairement pas le cas pour des tests sous-maximaux comme le TM6 ou le 1-min STS. En fait, ces tests doivent non pas être considérés comme des alternatives « hiérarchiquement » inférieures à l'EFX, mais comme des tests ayant le potentiel d'offrir des informations complémentaires à ce dernier. À titre d'exemple, des tests de marche comme le TNM peuvent être plus sensibles qu'une EFX sur ergocycle pour détecter une désaturation en  $O_2$  et une rétention en  $CO_2$  qui est susceptible de survenir dans les activités quotidiennes. Bien sûr, certains de ces tests sont encore relativement mal caractérisés dans certaines MRC (*e.g.* 1-min STS dans la MV) et des études complémentaires seront nécessaires avant d'envisager de les inclure dans une routine clinique. Nous avons cependant maintenant des certitudes sur le fait qu'un même test n'a pas la même utilité d'une MRC à une autre. Par exemple, le TNM est adapté pour induire un effort maximal chez le patient MV mais pas forcément pour le patient BPCO. Le 1-min STS est un bon reflet de la force des muscles des membres inférieurs (*e.g.* extenseurs du genou) chez le patient BPCO mais pas pour le patient MV. Évaluer le coût énergétique de la marche fait sens chez le patient BPCO, moins chez le jeune patient MV, etc... Mais nous avons également des certitudes sur le fait qu'un même test n'a pas la même utilité d'un patient à un autre au sein de la même MRC. Par exemple, le TM6 présente un intérêt chez le patient MV avec un phénotype modéré à sévère mais beaucoup moins chez le patient MV asymptomatique.

Ainsi, même si cela nécessitera sans doute une formation plus complète du corps médical et une logistique hospitalière optimisée, il me semble important aujourd'hui de se diriger vers une individualisation de l'évaluation des capacités à l'effort des patients. Cette individualisation devra avant tout être basée sur des critères physiopathologiques objectifs (*e.g.* sévérité de l'atteinte pulmonaire) et considérer la présence d'évènements particuliers dans l'évolution de la maladie (*e.g.* hospitalisation pour exacerbation, greffe pulmonaire). Néanmoins, je pense qu'il est également nécessaire de considérer certains facteurs psychologiques en amont de la

réalisation de ces tests. Ces aspects, souvent négligés, me semblent essentiels pour différentes raisons. Tout d'abord, il est important de garder à l'esprit que ces différents tests d'efforts sont motivation-dépendant avec une performance reliée en partie à la coopération du patient. Au-delà de son influence sur la capacité à réaliser à un effort maximal, la motivation joue également un rôle important pour des tests où le patient régule lui-même son effort (*e.g.* TM6). Ainsi, il est essentiel de s'assurer que le patient ait saisi l'intérêt de réaliser un test d'effort pour accroître la validité de ce dernier. Cet aspect peut être favorisé par une éducation thérapeutique axée sur l'importance d'évaluer les aptitudes physiques. Si, en dépit de cette précaution, des éléments laissent toujours supposer une motivation non-optimale à réaliser un test donné, il faudra alors considérer, si possible, une certaine flexibilité dans le choix du test en fonction des préférences des patients. Comme mentionné dans la section 3-4, ce dernier point semble essentiel si le test d'effort est réalisé en amont d'un programme d'activité physique. En effet, les réponses affectives à un test d'effort peuvent influencer l'engagement durable dans l'activité physique, et donc agir sur l'amplitude des bénéfices que l'on pourrait en retirer à long-terme.

Dans ce sous-chapitre, je n'ai volontairement pas mentionné l'un des prétendus atouts de l'EFX, à savoir sa capacité à déterminer le ou les facteur(s) limitant(s) la performance des patients. Ces derniers sont souvent présentés dans les MRC selon les catégories suivantes : fonction respiratoire, fonction cardiovasculaire, fonction musculaire périphérique, et déconditionnement. Cette catégorisation a notamment été utilisée dans le dernier consensus publié sur l'EFX dans la MV [49] (**Figure 8**). Dans cette approche, il est considéré que si l'EFX est maximale, il est alors possible de déterminer quel facteur limite principalement les capacités maximales du patient. Cette possibilité paraît forcément très attractive, en offrant la possibilité de statuer sur l'implication de différents systèmes physiologiques dans la limitation des performances physiques au travers d'un test unique. La réalité est cependant nettement plus complexe. Tout d'abord, les indicateurs proposés dans la **Figure 8** sont certainement trop globaux, multi-déterminés (*e.g.* fréquence cardiaque, saturation pulsée en O<sub>2</sub>), pour être suffisamment discriminants. D'autre part, il existe une interaction entre les différents systèmes physiologiques impliqués dans la production d'un effort maximal, et l'isolation d'un de ces facteurs au cours d'un exercice global reste utopique. Par exemple, la réduction de la délivrance en O<sub>2</sub> aux muscles périphériques actifs au cours de l'effort peut entraîner une fatigabilité musculaire précoce chez un patient MRC. Cette réduction d'apport peut être consécutive à une limitation du débit cardiaque et/ou à une compétition de flux sanguin entre les muscles périphériques et les muscles respiratoires, voir même, chez le MRC sévère, à une compétition de flux sanguin avec le cerveau (*cf.* **sous-chapitre 6**). Enfin, même en considérant avoir



**Figure 8 :** Proposition d'une méthodologie pour l'interprétation d'une EFX chez le patient MV  
 HR = heart rate; MVV = maximal voluntary ventilation;  $SpO_2$  = pulse  $O_2$  saturation;  $\dot{V}CO_2$  =  $CO_2$  production;  $\dot{V}E$  = minute ventilation;  $\dot{V}O_2$  =  $O_2$  production;  $W_{\text{max}}$  = maximal aerobic power. Adapté et modifié (*i.e.* ajout des cadres bleus et du cercle rouge) depuis Hebestreit *et al.* [49].

identifié « le » facteur limitant la performance maximale des patients, serait-on vraiment capable par la suite d'adapter une prise en charge? Hebestreit *et al.* [49] suggèrent « *treat the underlying conditions if possible and encourage physical activity and exercise* » (**Figure 8**). Ces recommandations sont de bon sens mais restent relativement générales et vagues. Par exemple, si l'on considère une limitation « périphérique », à quelle fonction alors l'attribuer ? Une réduction de force musculaire consécutivement à une atrophie musculaire ? Une augmentation de la fatigabilité neuromusculaire liée à des facteurs exclusivement périphériques ou avec une composante centrale ? Les réponses à ces questions semblent nécessaires pour proposer une prise en charge adaptée à l'étiologie des anomalies périphériques. Dès lors, il devient clair que l'EFX n'est pas suffisante à elle seule pour mettre en évidence des limitations d'une fonction physiologique particulière comme le système neuromusculaire. D'autre part, si la recherche des limitations à l'effort maximal reste un enjeu important dans l'optique d'une amélioration de  $\dot{V}O_{2pic}$ , elle reste en revanche relativement déconnectée de la vie quotidienne des patients qui ne réalisent finalement que très rarement des efforts pour lesquels les systèmes cardiovasculaires et/ou respiratoires atteignent leur limite. Pour ces différentes raisons, et au regard des nombreuses évidences en faveur d'altérations neuromusculaires dans les MRC, il paraît également pertinent, au même titre qu'une évaluation intégrée, d'évaluer cette fonction de manière isolée.

Le prochain chapitre illustre l'intérêt d'évaluer cette fonction neuromusculaire au cours d'exercices localisés dans les MRC au travers de différentes études et réflexions conduites dans la MV.

## 4 - Évaluation de la fonction des muscles squelettiques dans la MV : force, endurance et fatigabilité et mécanismes neuromusculaires et métaboliques sous-jacents

### 4-1 Rationnel en faveur d'une atrophie et d'une perte de force musculaire dans la MV

La MV (*cf.* descriptif de la maladie en **Fiche de synthèse n°3**) est une MRC caractérisée par des atteintes multi-organiques. Malgré la prédominance de symptômes respiratoires, les altérations de la fonction respiratoire ne peuvent à elles seules expliquer les différentes incapacités physiques rencontrées par ses patients. Deux exemples me semblent parfaitement illustrer l'existence de facteurs extra-pulmonaires dans la limitation des aptitudes physiques des patients MV. Tout d'abord, l'utilisation de bronchodilatateurs inhalés avant une EFX, malgré une certaine efficacité pour améliorer la fonction respiratoire (*i.e.* augmentation du VEMS post-exercice), n'a eu aucun effet positif sur la tolérance à l'effort (*e.g.*  $\dot{V}O_{2pic}$  inchangée) des patients MV [166]. D'autre part, une greffe bi-pulmonaire [167] conduite chez 10 patients MV, malgré une restauration de la fonction pulmonaire de repos, n'a entraîné qu'une faible amélioration des capacités maximales aérobies (*i.e.*  $\dot{V}O_{2pic}$  :  $31 \pm 3\%pred$  vs.  $45 \pm 4\%pred$ ) [167].

La MV est caractérisée par différentes manifestations secondaires et de nombreuses données accumulées sur ces deux dernières décennies suggèrent des anomalies du muscle squelettique dans cette maladie. Nous avons publié en 2017 la première revue de littérature caractérisant ces anomalies et discutant de leurs origines, de leur impact clinique et de l'efficacité de différentes stratégies pour lutter contre la dysfonction musculaire dans la MV [35]. Les points clés de cette revue sont listés dans la **Fiche de synthèse n°10**. Ces anomalies sont d'ordre structurel et fonctionnel, et peuvent se caractériser par une atrophie musculaire, une perte de force musculaire, une réduction d'endurance musculaire ou encore une augmentation de la fatigabilité musculaire.

On observe une diminution de masse maigre chez de nombreux patients MV, avec une perte de masse musculaire préférentiellement au niveau des membres inférieurs [168]. La force est également réduite chez de nombreux patients, comme en témoigne la réduction de FMV des extenseurs du genou constatée dans la très grande majorité des études. Cette faiblesse

## Fiche de synthèse n°10 : Anomalies musculaires périphériques dans la MV : étiologie, implications cliniques et rôle des interventions thérapeutiques

- La dysfonction musculaire périphérique est une manifestation secondaire de la MV.
- Cette revue discute de la nature de cette dysfonction musculaire, de sa prévalence, de son impact clinique, de son étiologie et de l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques.
- L'atrophie musculaire est fréquente chez ces patients, à l'origine d'une perte de force musculaire.
- La littérature actuelle ne permet pas de conclure à une augmentation de la fatigabilité et une réduction de l'endurance musculaire dans la MV.
- Les conséquences de la dysfonction musculaire sont multiples, et incluent notamment une diminution des performances aérobies et anaérobies et une réduction de la qualité de vie.
- La sédentarité est le facteur principal à l'origine de la dysfonction musculaire mais d'autres facteurs (*e.g.* inflammation) peuvent contribuer, notamment pour les phénotypes les plus sévères.
- Les potentielles conséquences néfastes de l'expression de la protéine CFTR dans le muscle strié squelettique de ces patients restent à démontrer.
- Les programmes combinant entraînement en résistance et en endurance sont efficaces chez la majorité des patients pour lutter contre la dysfonction musculaire périphérique.
- L'efficacité de stratégies comme l'électrostimulation musculaire, bien que prometteuse chez le patient sévère, reste à démontrer sur de larges études randomisées contrôlées.



[J.Cyst.Fibros.](#) 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007. Epub 2017 Mar 2.

### Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions.

Gruet M<sup>1</sup>, Troosters T<sup>2</sup>, Verges S<sup>3</sup>.

#### Author information

- 1 Université de Toulon, Université Côte d'Azur, LAMHESS, France. Electronic address: [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr).
- 2 KU Leuven, Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; University Hospitals Leuven, Respiratory Rehabilitation and Respiratory Division, Leuven, Belgium.
- 3 Grenoble-Alpes University, HP2 Laboratory, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000 Grenoble, France.

#### Abstract

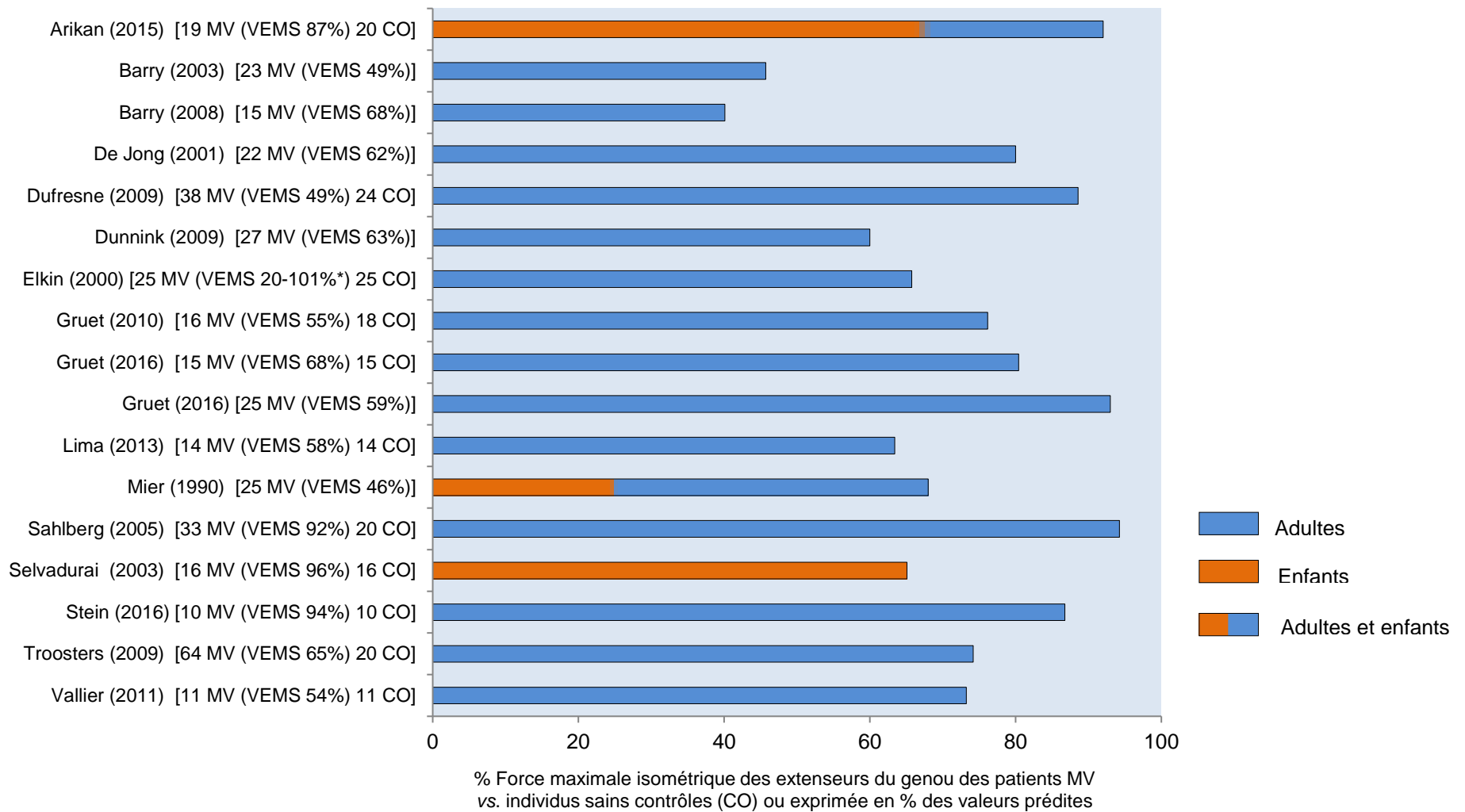
Peripheral muscle dysfunction is an important systemic consequence of cystic fibrosis (CF) with major clinical implications, such as exercise intolerance and reduced quality of life. Evidence is now accumulating that lack of physical activity is unlikely to be the sole explanation for peripheral muscle dysfunction of patients with CF. Particularly, the demonstration of CFTR expression in both murine and human skeletal muscle suggests the potential implication of intrinsic CF-related factors. By combining data from both human and animal models, this review describes CF peripheral muscle abnormalities and critically reviews the advances in understanding the impact of the underlying mechanisms. We also describe how peripheral muscles respond to intervention in this population. Methodological concerns and directions for future research are also considered. Peripheral muscle atrophy and weakness is prevalent in patients with CF and associated with reduced aerobic and anaerobic performances. Further investigations are however needed to confirm alterations in peripheral muscle endurance and fatigability. Physical inactivity is probably the major contributor of peripheral muscle abnormalities in patients with CF with mild-to-moderate phenotypes. However, the relative influence of additional factors (*e.g.* inflammation, metabolic abnormalities) probably increases with disease severity making specific and individualized interventions necessary in severe patients. Exercise training is the most effective intervention to address peripheral muscle dysfunction but other strategies, such as neuromuscular electrical stimulation and nutritional or hormonal supplementation may be of interest in some patients. Investigations are needed to determine whether pharmacological interventions such as CFTR modulators are effective to address this condition. To better elucidate the etiology of peripheral muscle dysfunction in CF, future studies should combine measurements at the cellular level with indices of muscle function and monitor physical activity levels to account for its potential effects on muscle function.



musculaire dans la MV est illustrée en **Figure 9**. Cette perte de force a un important impact clinique au regard des nombreuses études ayant montré un lien fort entre force musculaire et capacités anaérobies, capacités aérobie ou encore contrôle postural chez ces patients [97, 105, 169-171]. Cette perte de force musculaire semble en lien direct avec l'atrophie musculaire. Tout d'abord, il existe une forte corrélation entre masse musculaire et force musculaire chez des adultes MV [172]. D'autre part, la perte de force est moins marquée pour les membres supérieurs [172-175], en lien avec une perte de masse relativement limitée pour cette partie du corps (*i.e.* comparée à l'atrophie plus prononcée au niveau des membres inférieurs [168]). Enfin, nous avons montré que la secousse musculaire (*i.e.* évoquée par stimulation magnétique du nerf fémoral) des extenseurs du genou était normale chez ces patients comparativement à des individus sains, lorsque normalisée à la surface de section du quadriceps [34]. Il semblerait donc effectivement que la perte de force soit en grande partie reliée au manque de masse musculaire, ce qui implique qu'identifier les origines de la faiblesse musculaire dans la MV nécessite avant tout une compréhension des mécanismes affectant la balance anabolisme/catabolisme musculaire.

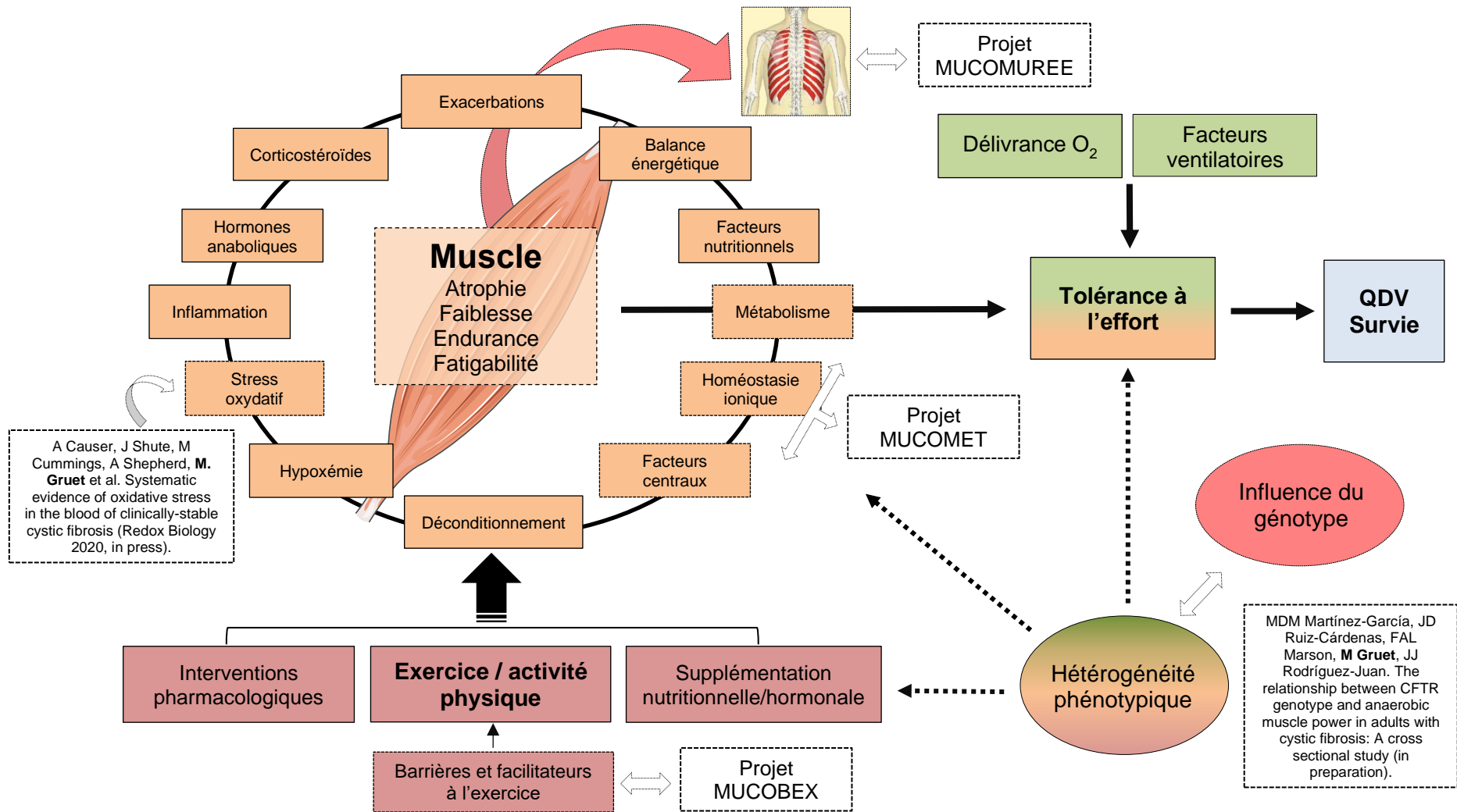
De nombreux facteurs sont susceptibles de contribuer à des anomalies musculaires dans la MV. Ces facteurs sont listés dans la **Figure 10**. L'identification de ces facteurs est importante dans l'objectif d'optimiser la prise en charge. La tâche reste néanmoins ardue du fait que ces facteurs peuvent agir seuls ou en interaction, et l'influence respective d'un facteur peut varier d'un patient à un autre. Il est également très probable que masse et force musculaire d'un côté et endurance/fatigabilité musculaire d'un autre, puissent être affectées par des facteurs différents.

Le déconditionnement est l'hypothèse la plus logique pour expliquer l'atrophie musculaire retrouvée dans la MV. Différentes études ont montré des niveaux d'activité physique habituelle (APH) réduits dans cette population, particulièrement dans les domaines d'intensités élevés [170, 176-179]. Les niveaux d'APH sont fortement corrélés à la force musculaire et aux capacités anaérobies des patients [170, 177]. D'autre part, nous avons retrouvé une force des extenseurs du genou quasiment normale chez des patients MV avec atteinte légère à modérée, présentant des niveaux d'APH élevés [34]. Le déconditionnement contribue donc à l'atrophie musculaire et initie un cercle vicieux. En effet, l'atrophie musculaire et la perte de force résultante peut en retour impacter négativement l'engagement des patients dans l'activité physique. La lutte contre le déconditionnement est donc un enjeu de santé particulièrement important dans cette maladie. Dans ce contexte, la recherche des barrières et facilitateurs à l'activité physique dans la MV constitue une ligne de recherche importante.



**Figure 9 : Force maximale isométrique volontaire des extenseurs du genou dans la MV**

VEMS = volume maximal expiré en 1-s. Adapté et modifié (langue française et ajout de la distinction adultes vs. enfants) depuis Gruet *et al.* [35].



**Figure 10 : Anomalies musculaires dans la MV : causes, conséquences et prise en charge**  
 Adapté et modifié (langue française et ajout des projets et publications en lien avec la thématique) depuis Gruet *et al.* [35].

En effet, comme mentionné précédemment dans ce mémoire, les patients MV présentent une adhésion aux programmes d'activité physique relativement faible, particulièrement sur le long terme. Dans le cadre du programme de recherche MUCOBEX initié en 2017 et porté par le laboratoire LAMHESS (Pr Fabienne d'Arripe-Longueville), nous avons développé et validé en langue française un questionnaire permettant la mesure des barrières et facilitateurs liés à l'exercice dans la MV. Dans une série d'études suivant la procédure de validation de Vallerand [180] regroupant 189 adultes MV, nous proposons 14 items évaluant les barrières et 14 items évaluant les facilitateurs à l'activité physique, regroupés sous trois dimensions : physique, psychologique et environnementale. Certaines étapes de ces travaux ont été présentées aux congrès de l'AFAPA en Mai 2018 (Toulon) et de la SFPS en Juin 2019 (Angers). A terme, l'utilisation d'un tel outil devrait permettre une identification rapide des facteurs limitant ou facilitant l'engagement des patients dans l'activité physique, favorisant le développement de stratégies individualisées pour lutter contre la sédentarité et ses effets néfastes sur le muscle squelettique.

Malgré cet impact important du déconditionnement, il est évident que ce facteur n'explique pas à lui seul l'ensemble des anomalies musculaires retrouvées dans la MV. À titre d'exemple, Troosters *et al.* [170] ont montré dans un échantillon de 64 patients MV que la perte de force musculaire était en excès par rapport à une prédiction prenant en compte uniquement le niveau d'APH. Il existe donc d'autres facteurs susceptibles de contribuer à l'atrophie musculaire dans la MV et notamment l'inflammation, l'usage de corticostéroïdes, la présence d'exacerbations pulmonaires (qui peuvent accentuer l'influence d'autres facteurs comme le déconditionnement ou l'inflammation), les anomalies hormonales (*e.g.* hormones anaboliques) ou encore le déficit vitaminique. Nous avons également suggéré une potentielle influence du stress oxydatif, même si au moment de l'écriture de la revue courant 2016, il n'y avait encore que très peu d'évidences en faveur d'anomalies des biomarqueurs du statut en antioxydants et du stress oxydatif dans la MV. Dans le cadre de ma collaboration avec Zoe Saynor et *l'University of Portsmouth*, nous avons conduit une revue systématique avec méta-analyse regroupant 49 études cliniques avec 1792 patients MV et 1675 individus contrôles. Nous avons montré que différents marqueurs sanguins du statut en antioxydants et du stress oxydatif étaient anormaux dans la MV. Certaines anomalies étaient corrélées à d'importants marqueurs cliniques comme la sévérité pulmonaire, le statut nutritionnel ou le taux de leucocytes. Cette étude, présentée en Décembre 2019 au congrès *Future Physiology* (Liverpool, UK), vient d'être acceptée en Février 2020 pour publication (Causer *et al. Redox Biology* 2020). Des études

futures devront donc déterminer si ces anomalies du statut en antioxydants et du stress oxydatif peuvent contribuer à l'atrophie musculaire dans la MV.

Au-delà de ces altérations de masse et de force musculaire, certains arguments, intrinsèques à la maladie, peuvent également laisser supposer des altérations en matière d'endurance et de fatigabilité musculaire. L'objectif de la prochaine section sera de présenter ces deux concepts, qui font régulièrement l'objet de confusions et de débats dans la littérature, et de justifier l'utilisation des contractions isométriques pour évaluer ces paramètres dans les MRC.

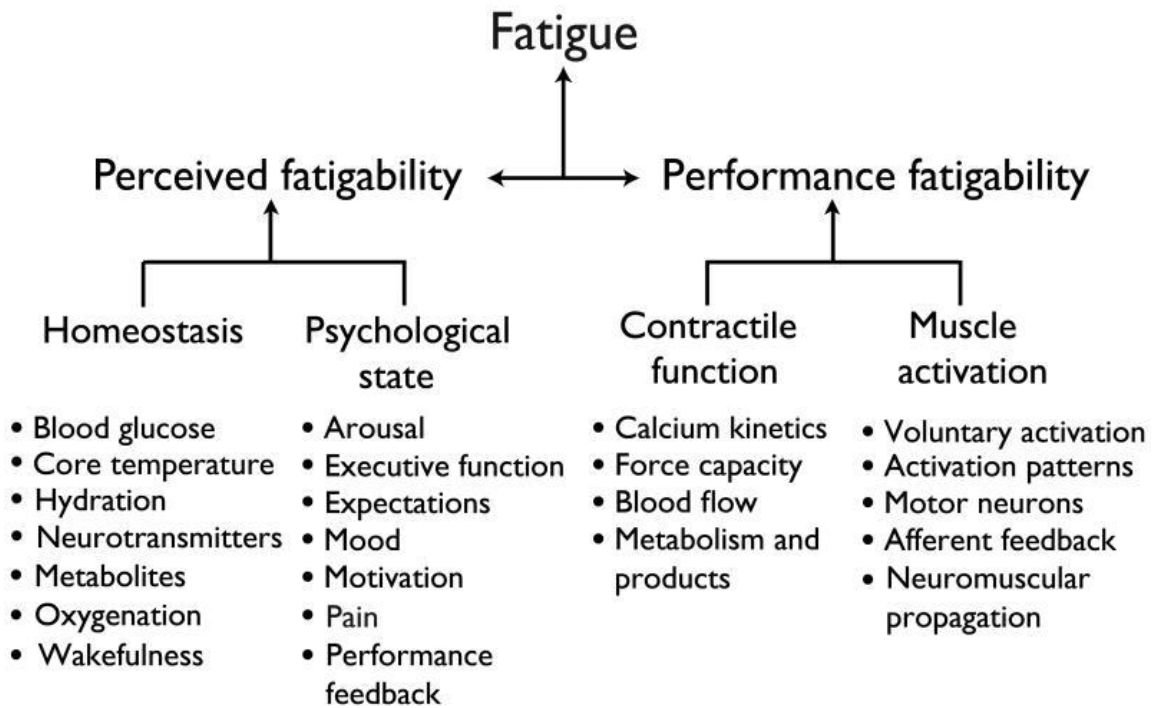
#### 4-2 Endurance et fatigabilité : présentation des concepts et justification du modèle isométrique

La production d'une force musculaire maximale est un premier exemple d'effort localisé, assimilable à un « zoom » réalisé sur un système physiologique impliqué dans l'intolérance à l'effort global. Le muscle squelettique présente néanmoins d'autres fonctions, étroitement reliées, l'endurance et la fatigabilité. Ces deux notions peuvent s'appliquer à un effort global (*e.g.* pédalage sur ergocycle, course à pied). Cependant, comme suggéré précédemment, nous allons à nouveau voir qu'il y a un intérêt particulier, autant d'un point de vue physiologique que méthodologique, à les évaluer lors d'un exercice localisé. Intéressons-nous tout d'abord à définir ces concepts.

La fatigue et la fatigabilité sont deux termes régulièrement utilisés de manière interchangeable, notamment dans le champ de la physiologie de l'exercice et globalement, des sciences du mouvement humain. Il est par exemple très fréquent de parler indifféremment de « fatigue musculaire » ou « fatigabilité musculaire » pour évoquer une même perte de force musculaire au cours d'un exercice physique. Néanmoins, sous l'impulsion de chercheurs comme Roger Enoka, la terminologie a été récemment affinée, dans l'objectif de proposer une définition de la fatigue commune aux différents champs disciplinaires et éviter l'emploi de termes improprement définis et les traditionnelles dichotomies associées (*e.g.* fatigue « objective » vs. « subjective », « physiologique » vs. « psychologique », « mentale » vs. musculaire ») [181, 182]. En 2016, Enoka et Duchateau définissent la fatigue comme un symptôme invalidant, caractérisé par une limitation des fonctions physiques et cognitives, résultant des interactions entre la fatigabilité perçue (« *perceived fatigability* ») et la fatigabilité

de « performance » (« *performance fatigability* ») [181] (**Figure 11**). La fatigue est donc un symptôme très général qui dépend des évolutions de facteurs perçus et de performance qui sont eux directement mesurables dans différents contextes.

Le symptôme de fatigue peut tout d'abord s'évaluer au repos, soit comme un « trait » de manière rétrospective, soit comme un « état », dans le moment présent. Comme l'attribut « *performance fatigability* » ne se mesure que pendant la réalisation d'un effort, le symptôme de fatigue, mesuré au repos par des questionnaires, fait référence à l'attribut de « *perceived fatigability* ». La fatigabilité perçue peut se définir comme les modifications de sensations qui régulent l'intégrité de l'individu. Elle dépend de l'homéostasie de l'individu (*e.g.* niveau de glucose sanguin, oxygénation, température corporelle) mais également de son état psychologique (*e.g.* niveau d'éveil, motivation, attentes) (**Figure 11**). Le terme « fatigabilité » fait ici référence au contexte (*i.e.* tâche et environnement) dans lequel la sensation de fatigue se développe. Dans l'absolu, le symptôme de fatigue s'évalue presque systématiquement avec des outils de « fatigabilité », car l'individu reporte sa sensation en fonction du contexte dans lequel il se trouve. Le contexte regroupe la tâche réalisée (*e.g.* monter des marches) ou alors l'environnement au sens large (*e.g.* fatigue en situation d'exacerbation, fatigue pré vs. post traitement, fatigue le matin au lever vs. soir). Le cas particulier regroupe les questionnaires multidimensionnels évaluant la fatigue avec des items très généraux et indépendants d'un contexte particulier. Par exemple, la « *Fatigue Severity Scale* » [183] propose les items suivants : « *I am easily fatigued* », « *Fatigue causes frequent problems for me* », « *Fatigue is among my three most disabling symptoms* ». On peut donc considérer ici que ces items mesurent une sensation de « fatigue ». Néanmoins, ce même questionnaire propose des items davantage contextualisés : « *exercise brings me on fatigue* », rendant ici la distinction entre « perception de la fatigue » et fatigabilité perçue relativement confuse. Dans l'objectif de proposer une réelle mesure du « trait de fatigabilité perçue », Glynn *et al.* [184] ont développé en 2015 un questionnaire (*Pittsburgh Fatigability Scale*) évaluant la sévérité de la sensation de fatigabilité dans un contexte bien défini : *e.g.* évaluer sur une échelle de 0 à 5 la sévérité de la fatigabilité que l'on percevrait « pendant une marche rapide de 1 heure » ou encore « en regardant la TV pendant deux heures ». Globalement, que ce soit comme un « trait », évalué rétrospectivement, ou comme un « état », évalué au moment présent, directement dans le contexte dans laquelle cette sensation est susceptible de se développer, ces mesures de fatigabilité perçue semblent plus adaptées pour prédire des déclin fonctionnels, comparativement à des mesures « statiques », décontextualisées, de « perception de la fatigue ». À titre d'exemple, les mesures de fatigabilité perçue (*e.g.* *Pittsburgh Fatigability Scale*) offrent une meilleure prédiction du



**Figure 11 : Fatigabilité, aspects perçus et de performance**  
Adapté depuis Enoka et Duchateau [181]

déclin de mobilité (*e.g.* vitesse de marche) chez la personne âgée que des items très généraux évaluant le symptôme de fatigue [185, 186].

Ainsi, le symptôme de fatigue perçue fait généralement référence à une mesure de fatigabilité perçue. Dans le langage courant, si le terme de « fatigabilité perçue » peut paraître inutilement complexe pour décrire une sensation fatigue mesurée au repos, alors le terme de perception de la fatigue peut être utilisé, à condition de bien décrire le contexte auquel il fait référence.

L'état de fatigue (au sens large) peut également s'évaluer au cours d'un exercice physique. L'évaluation et la compréhension du niveau de fatigue qui s'applique à l'individu au cours de l'effort est essentiel pour différentes raisons. Tout d'abord, parce que les activités physiques représentent une part très importante des occupations journalières. D'autre part, parce que les deux attributs (*i.e.* « *perceived* » and « *performance* » *fatigability*) qui composent et modulent l'état de fatigue subissent des variations particulièrement importantes au cours de l'effort, et une fatigue sévère peut émerger dans des situations d'exercices intenses. Au cours d'un effort, les aspects perceptifs et de performance de la fatigabilité peuvent s'influencer respectivement. Néanmoins, ils renvoient à des concepts différents qui nécessitent une méthodologie qui leur est propre. D'un point de vue pratique, il est clair qu'une réduction de la « *performance fatigability* » va se répercuter par une réduction de « *perceived fatigability* » pour la même tâche donnée. Pour cela, il convient de déterminer les mécanismes sous-jacents à une « *performance fatigability* » exacerbée.

La fatigabilité, pour une tâche motrice exécutée, reflète la difficulté à réaliser cette dernière et peut se quantifier par des variations d'amplitude et/ou par la cinétique d'évolution de différents indicateurs perçus ou de performance. Si des échelles de fatigabilité perçue sont ici utilisables à nouveau pour quantifier l'intensité du symptôme au cours d'un effort donné, elles demeurent inadaptées pour évaluer objectivement le rôle respectif des systèmes physiologiques impliqués dans la baisse de performance et l'augmentation du niveau de fatigabilité associé. Ainsi, dans une perspective de compréhension des mécanismes limitant les capacités à l'effort des patients et précipitant un niveau de fatigabilité élevé, il semble important de compléter ces informations subjectives par des tests davantage objectifs. Évaluer l'état de fatigabilité de manière plus objective nécessite de s'intéresser à l'évolution d'un marqueur de performance ou cours de la réalisation d'une tâche donnée. On peut alors quantifier la « sévérité » de l'état de fatigabilité en fonction de la cinétique de réduction de cet indicateur ou de son niveau absolu de réduction.



L'indicateur de performance privilégié est la force ou puissance maximale générée par un groupe musculaire. Cet indicateur a l'avantage d'être facilement mesurable et comparable pour tout type d'effort. Le critère de performance pour évaluer la fatigabilité étant ici un indicateur musculaire, je parlerais à présent de fatigabilité « musculaire ». Comme illustrée en **Figure 11**, la production de force est dépendante de facteurs centraux (*i.e.* l'activation des muscles par le système nerveux central) et de facteurs périphériques (*i.e.* dans le muscle, allant de la propagation des potentiels d'action le long du sarcolemme jusqu'à la réalisation des ponts actine-myosine) qui devront donc être évalués afin d'apprécier plus finement les mécanismes sous-jacents à l'augmentation de fatigabilité au cours de l'effort physique.

L'état de fatigabilité musculaire peut tout d'abord s'apprécier aux moyens d'exercices « corps entier » (*e.g.* EFX). La méthodologie classique consiste alors à évaluer les capacités (*i.e.* force ou puissance) maximales du muscle avant et après un exercice conduit jusqu'à épuisement (*e.g.* EFX sur ergocycle) et d'en mesurer l'amplitude du déclin induit par l'exercice. Cette méthode présente à nouveau l'inconvénient de la nécessité de réaliser un effort réellement maximal, avec un niveau de fatigabilité largement dépendant de la coopération du patient et des facteurs extra-physiologiques évoqués précédemment. D'autre part, la fatigabilité est un phénomène se développant progressivement au cours des activités quotidiennes d'un patient, et ce, même en l'absence d'une sollicitation maximale des systèmes respiratoires et cardiovasculaires. Une mesure de fatigabilité unique (*i.e.* à épuisement) n'est donc pas forcément le meilleur reflet du niveau de fatigabilité habituel des patients. Enfin, le transfert de l'ergomètre (*e.g.* tapis roulant ou ergocycle) utilisé pour la tâche fatigante vers l'ergomètre permettant la mesure de force musculaire induit un délai autorisant une récupération des mécanismes centraux et périphériques impliqués dans la production de force, conduisant à une erreur difficilement prédictible dans l'estimation de la fatigabilité et des mécanismes neuromusculaires associés à épuisement. Comme mentionné précédemment lors de l'évocation des limites de l'EFX, le modèle d'exercice « corps entier » ne permet donc pas une évaluation fine des mécanismes de fatigabilité à l'effort, ni une isolation des processus neuromusculaires impliqués, nécessitant donc certaines concessions.

Il est possible, et particulièrement intéressant dans les MRC, d'évaluer la fatigabilité musculaire à partir de contractions répétées d'un groupe musculaire isolé (*e.g.* extenseurs du genou). Les contractions locales, réalisées unilatéralement, sollicitent des masses musculaires réduites (comparativement à un exercice « corps entier » bilatéral), permettant de minimiser la contrainte cardiorespiratoire, et donc d'évaluer la fatigabilité musculaire dans des conditions où la délivrance en O<sub>2</sub> n'est plus un facteur limitant. Si une critique récurrente des exercices

localisés, comme nous le verrons par la suite, est le manque de validité écologique, nous avons ici un premier contre-exemple. En effet, la mobilisation de faibles masses musculaires, avec une ventilation non-limitante, se retrouve fréquemment dans de nombreuses activités quotidiennes, notamment chez des patients MRC qui adoptent des stratégies d'évitement d'exercices globaux de haute intensité pouvant rapidement devenir dyspnéisant.

Dans une revue de littérature que j'ai écrite entre 2017 et 2018, décrivant les méthodes d'évaluation de la fatigabilité dans les MRC, j'ai discuté spécifiquement des avantages et inconvénients de différents tests de fatigabilité musculaires locaux [187] (**Fiche de synthèse n°11**). En voici un bref résumé dont l'objectif est de justifier le choix du régime de contraction musculaire isométrique dans les différents protocoles de fatigabilité présentés par la suite.

Les deux régimes de contractions les plus utilisés pour évaluer la fatigabilité musculaire de manière localisée sont les modes isocinétiques et isométriques.

Les protocoles isocinétiques les plus utilisés dans les MRC impliquent la réalisation de contractions maximales volontaires (CMV) à une certaine vélocité, typiquement comprise entre 60 et 300°/s [188]. Ribeiro *et al.* [189] ont par exemple démontré une bonne reproductibilité d'un indicateur de fatigue (*i.e.* quantité de travail sur les dix dernières contractions / quantité de travail sur les 10 premières répétitions) au cours d'un test isocinétique des extenseurs du genou, consistant en la réalisation de 30 CMV à 90°/s chez des patients BPCO avec atteinte respiratoire sévère à modérée. Ces protocoles sont critiquables pour différentes raisons. Tout d'abord, la réalisation de CMV est largement motivation-dépendante. Ainsi, concevoir l'ensemble d'un test de fatigabilité à partir de la réalisation de contractions maximales peut conduire à sous-estimer le potentiel musculaire des patients en raison de facteurs psychologiques. Ces contractions maximales peuvent également être affectées par des limitations ostéo-articulaires, qui peuvent être présentes chez certains patients MRC, notamment chez le MRC vieillissant [190]. Enfin, ce type de test maximal nécessite une familiarisation importante et les dynamomètres isocinétiques restent très coûteux, ce qui constitue un frein à leur implémentation clinique.

Les protocoles isométriques constituent également une alternative fréquemment utilisée dans l'évaluation de l'endurance et de la fatigabilité musculaire dans les MRC. Les bancs de force isométrique avec jauges de contraintes sont valides pour mesurer une force musculaire (*e.g.* vs. dynamomètre Biodex system 4 pro [191]) et démontrent une excellente reproductibilité, que ce soit dans les MRC (*e.g.* équivalente à celle d'un dynamomètre Biodex system 4 pro chez le patient BPCO [191]) ou chez l'individu sain [33]). Les protocoles isométriques reçoivent régulièrement la critique de faiblement refléter les activités de la vie quotidienne, caractérisées

## Fiche de synthèse n°11 : La fatigue dans les maladies respiratoires chroniques : contexte théorique et implications pour les performances quotidiennes et la réhabilitation

- La fatigue est un symptôme prédominant dans les maladies chroniques respiratoires (MRC) mais reste cependant sous-évaluée et sous-traitée.
- La perception de fatigue peut s'évaluer comme un trait, rétrospectivement, à partir d'échelles multidimensionnelles qui ont permis de démontrer sa forte prévalence dans les MRC.
- La fatigue peut s'évaluer comme un état, relativement à une tâche donnée, via l'évolution d'indicateurs perçus (*perceived fatigability*) ou de performance (*performance fatigability*).
- Cette revue a pour objectif de clarifier la terminologie de la fatigue dans les MRC et de procéder à une approche critique des modèles contemporains.
- Cette revue discute des conséquences cliniques d'un niveau de fatigue élevé dans les MRC et des forces/faiblesses de différentes échelles de mesure de la fatigue.
- Il est proposé plusieurs arguments pour guider le choix d'un test de fatigabilité chez ces patients et une méthodologie pour transférer des résultats mécanistiques aux activités quotidiennes.
- Cette revue discute de la validité et faisabilité d'utiliser la fatigabilité produite au cours d'une séance de réhabilitation chez le MRC pour identifier les futurs répondeurs au programme.



Front Physiol. 2018 Sep 19;9:1285. doi: 10.3389/fphys.2018.01285. eCollection 2018.

### Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation.

Gruet M<sup>1</sup>.

[Author information](#)

<sup>1</sup> Université de Toulon, LAMHES, Toulon, France.

#### Abstract

Fatigue is a primary disabling symptom in chronic respiratory diseases (CRD) with major clinical implications. However, fatigue is not yet sufficiently explored and is still poorly understood in CRD, making this symptom underdiagnosed and undertreated in these populations. Fatigue is a dynamic phenomenon, particularly in such evolving diseases punctuated by acute events which can, alone or in combination, modulate the degree of fatigue experienced by the patients. This review supports a comprehensive inter-disciplinary approach of CRD-related fatigue and emphasizes the need to consider both its performance and perceived components. Most studies in CRD evaluated perceived fatigue as a trait characteristic using multidimensional scales, providing precious information about its prevalence and clinical impact. However, these scales are not adapted to understand the complex dynamics of fatigue in real-life settings and should be augmented with ecological assessment of fatigue. The state level of fatigue must also be considered during physical tasks as severe fatigue can emerge rapidly during exercise. CRD patients exhibit alterations in both peripheral and central nervous systems and these abnormalities can be exacerbated during exercise. Laboratory tests are necessary to provide mechanistic insights into how and why fatigue develops during exercise in CRD. A better knowledge of the neurophysiological mechanisms underlying perceived and performance fatigability and their influence on real-life performance will enable the development of new individualized countermeasures. This review aims first to shed light on the terminology of fatigue and then critically considers the contemporary models of fatigue and their relevance in the particular context of CRD. This article then briefly reports the prevalence and clinical consequences of fatigue in CRD and discusses the strengths and weaknesses of various fatigue scales. This review also provides several arguments to select the ideal test of performance fatigability in CRD and to translate the mechanistic laboratory findings into the clinical practice and real-world performance. Finally, this article discusses the dose-response relationship to training and the feasibility and validity of using the fatigue produced during exercise training sessions in CRD to optimize exercise training efficiency. Methodological concerns, examples of applications in selected diseases and avenues for future research are also provided.

par des contractions dynamiques. Si cet argument est recevable, il convient néanmoins de souligner que des contractions isométriques prolongées se retrouvent dans bon nombre d'activités du quotidien, qu'elles soient domestiques, industrielles, récréatives ou sportives (*e.g.* maintien postural, port et maintien d'objets, yoga, exercices de renforcement musculaire, etc...). Ainsi, au-delà de l'objectif relativement « fondamental » et « mécanistique » d'analyser le fonctionnement du muscle isolément d'une forte sollicitation cardiorespiratoire, l'étude de la fatigabilité musculaire en régime isométrique bénéficie également d'un transfert intéressant vers les activités quotidiennes. D'autre part, il convient de souligner que l'argument de faible validité écologique s'applique au moins autant aux contractions isocinétiques, les contractions à vitesse angulaire constante étant des manœuvres non-physiologiques.

Le principe de base d'un test de fatigabilité musculaire isométrique est de réaliser des contractions à une intensité relative, basées sur un pourcentage sous-maximal de FMV, et ce jusqu'à épuisement. Cette précaution méthodologique est essentielle pour évaluer l'endurance et la fatigabilité musculaire indépendamment d'une influence directe de la force musculaire. Cette précaution est d'autant plus importante au regard de l'atrophie et de la faiblesse musculaire associée qui caractérisent de nombreux patients MRC (*cf.* section 4.1).

Une des possibilités les plus simples et les plus répandues est de maintenir un pourcentage sous-maximal de FMV, sans discontinuité, jusqu'à épuisement. Par exemple, certaines études conduites chez des patients MRC ont utilisé des pourcentages de FMV compris entre 50 et 80% FMV [98, 192-194]. Ces tests doivent cependant être considérés comme des tests d'évaluation de l'endurance musculaire locale et non comme des tests évaluant une fatigabilité musculaire. Dans le contexte d'une tâche motrice, l'endurance peut simplement se définir comme la capacité d'un individu à maintenir une tâche motrice donnée à une certaine intensité. Elle peut se quantifier comme un intervalle de temps, une durée. L'endurance peut concerner un effort global (*e.g.* temps de maintien à 70% PMA sur ergocycle) ou local : on parle alors d'endurance musculaire locale. Les études citées précédemment (*i.e.* contractions isométriques à 50-80% FMV jusqu'à épuisement) évaluent donc un temps de maintien ou « temps d'endurance ».

Un temps d'endurance, spécifiquement sur ce type de test non-graduel, à l'inconvénient notable d'être largement dépendant de facteurs motivationnels et de la résistance à la douleur provoquée par l'ischémie musculaire caractéristique des tests isométriques réalisés à haute intensité (*i.e.* > 50% FMV) et conduits sans aucune phase de relâchement. Nous avons notamment démontré lors de mon travail de thèse une reproductibilité nettement moins bonne d'un temps d'endurance à 50% FMV des extenseurs du genou chez le patient MV comparativement à l'individu sain [98]. D'autre part, en raison de l'aspect continu de ce type

de test, il n'est pas possible d'intercaler des CMV, dont le déclin au fil de l'effort est l'indicateur privilégié de fatigabilité musculaire. Ainsi, à la différence de contractions maintenues sans discontinuité qui permettent uniquement d'obtenir un indice d'endurance, l'utilisation de contractions intermittentes (*i.e.* alternance entre phases de contraction et phases de relaxation) va permettre, en intercalant des CMV à intervalles de temps réguliers, d'obtenir une cinétique de fatigabilité musculaire.

La discontinuité de la contraction va permettre également d'intercaler, au-delà de CMV, des stimulations électriques et/ou magnétiques des nerfs moteurs ou structures cérébrales impliquées (*e.g.* cortex moteur) dans la commande motrice. Ces stimulations, réalisées sur le muscle relâché ou surimposées sur des contractions musculaires, vont permettre d'émettre des hypothèses quant à l'implication respective des structures situées en aval (*i.e.* composante périphérique de la fatigabilité musculaire) et en amont (*i.e.* composante centrale de la fatigabilité musculaire) de la jonction neuromusculaire et impliquées dans la baisse de force au cours de l'effort. Ces techniques de neurostimulation vont être utilisées dans les prochaines sections et sous-chapitres de ce mémoire. Le **Tableau 2**, en guise de résumé de cette section, propose une brève description des méthodes et outils pour évaluer le trait et l'état de fatigabilité perçue et la fatigabilité musculaire.

#### 4-3 Endurance et fatigabilité musculaire périphérique dans la MV : projet MUCOMET

Revenons à présent à notre étude localisée de la fonction musculaire dans la MV. Nous avons vu dans la section 4-1 que différents facteurs pouvaient conduire à une atrophie musculaire et donc une perte de force musculaire dans la MV. Au-delà de ces altérations « quantitatives », certains arguments, intrinsèques à la maladie, peuvent également laisser supposer des altérations davantage « qualitatives », à l'origine d'une augmentation de fatigabilité musculaire et d'une réduction de l'endurance musculaire.

La protéine CFTR, défaillante dans la MV, s'exprime dans de nombreux organes, comme les poumons ou le pancréas, à l'origine de nombreuses perturbations structurelles et fonctionnelles. En 2010, Lamhonwah *et al.* [195] ont démontré l'expression de cette protéine au niveau du réticulum sarcoplasmique du muscle strié squelettique humain. La défaillance de cette protéine CFTR dans la MV, qui joue un rôle clé dans différentes voies de signalisation intracellulaire, pourrait ainsi venir perturber le fonctionnement musculaire. En particulier, la CFTR est responsable du flux des ions chlorures. Une déficience du canal CFTR au niveau du

Fatigue attribute	Trait / State	Capture condition	Methods / Tests	Main applications / Advantages	Disadvantages	Main future directions
Perceived fatigability	Trait	At rest	Combination of multidimensional generic scale and disease-specific scale	Elucidate predictors of fatigue. Obtain information about prevalence and clinical consequences of elevated levels of perceived fatigability.	Limited ecological validity. Recall bias. Not optimal for multiple repeated assessments.	Validate disease-specific fatigue scales. Conduct observational and interventional longitudinal studies.
	State	At rest	ROF scale	Capture changes in fatigue over time in various contexts and environments. Impact of specific events and their temporality on perceived fatigability. Ecological validity, feasibility.	Limited details on attributes of fatigue. Absence of normal values. Long-term compliance.	Assess diurnal and seasonal changes in fatigue. Assess fatigue pre-post acute treatment (e.g. physiotherapy session) and throughout hospitalization for exacerbation or over the course of a new long-term treatment.
	State	During physical activity	ROF scale	Assess the kinetics of perceived fatigability severity during a given physical activity. Obtain insight into the global level of fatigue produced by an exercise training session.	Absence of mechanistic insights into fatigue development.	Assess fatigue kinetics during standardized physical activities of daily living (e.g. stair-climbing). Usefulness in combination to markers of muscle fatigue to identify responders to exercise training.
Performance fatigability	State	During physical activity	Intermittent isometric graded contractions	Obtain insight into the neuromuscular factors limiting performance and contributing to elevated state of fatigue during a given physical task.	Ecological validity, feasibility	Assess supraspinal mechanisms in fatigue-related force loss by implementing brain investigations techniques. Assess performance fatigability with concomitant cognitive tasks. Quantify the association between performance fatigability and real-world performance (e.g. walk tests). Determine the effectiveness of specific interventions in reducing performance fatigability.

**Tableau 2 : Méthodes d'évaluation de la fatigabilité**

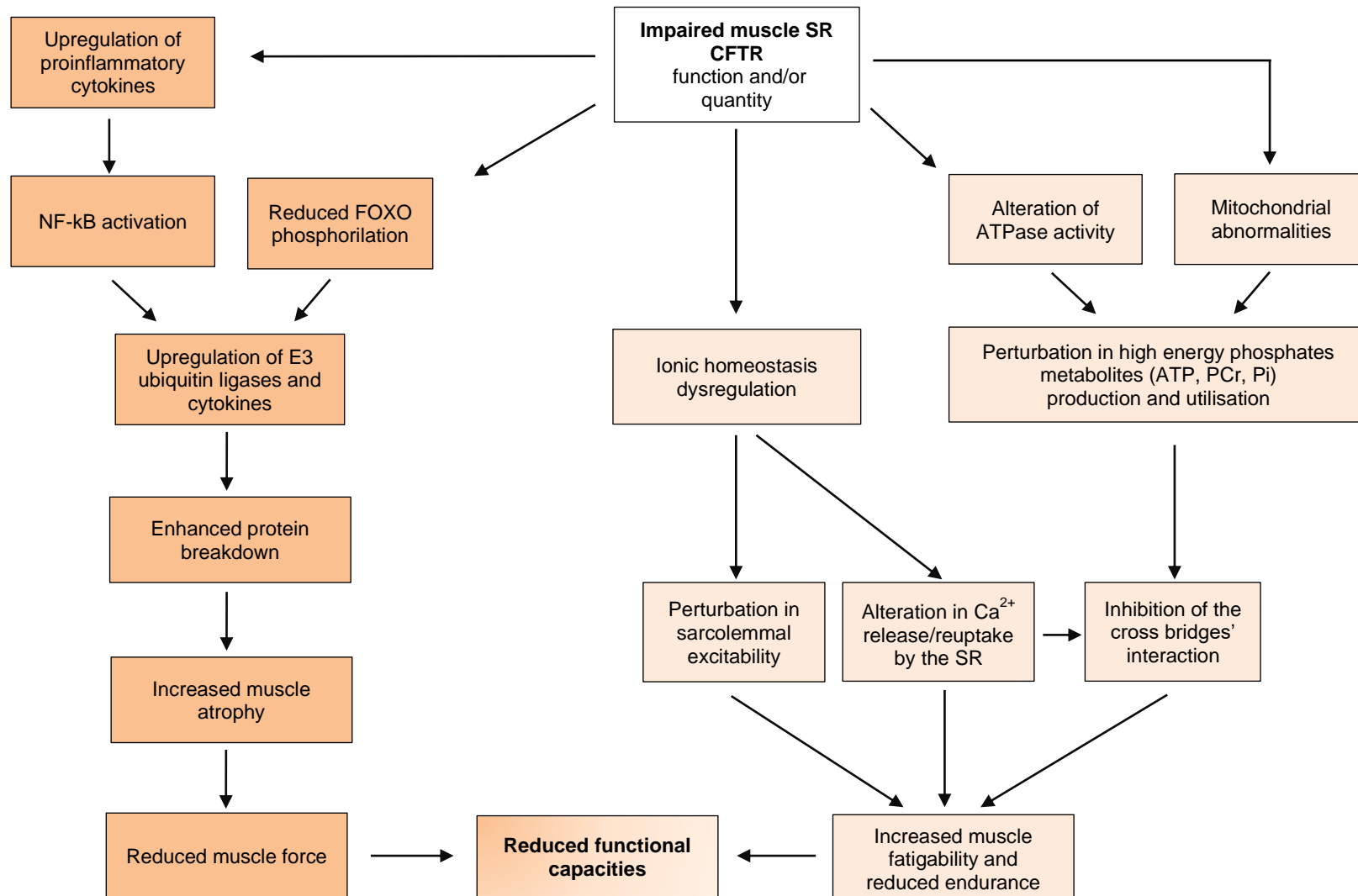
ROF scale = rating of fatigue scale (échelle de fatigabilité développée par Micklewright *et al.* [196]). Adapté et modifié (ajout des couleurs) depuis Gruet [187].

réticulum sarcoplasmique pourrait ainsi conduire à un dérèglement du gradient électrochimique, à l'origine de perturbations de l'homéostasie ionique au niveau du muscle squelettique. D'autre part, la protéine CFTR possède une activité ATPasique [197, 198] et il a été retrouvé différentes anomalies mitochondriales dans les cellules présentant une altération de la fonction CFTR [199]. On peut donc supposer des altérations de l'énergétique musculaire reliées à des perturbations de l'activité de la CFTR.

Un scénario probable est illustré **Figure 12**. Des anomalies quantitatives ou fonctionnelles de la CFTR peuvent conduire à des altérations de la production et/ou utilisation des métabolites phosphorées musculaires (*i.e.* adénosine triphosphate, phosphocréatine, phosphate inorganique) qui, couplées à une perturbation de l'homéostasie ionique musculaire, peuvent conduire à des perturbations de l'excitabilité du sarcolemme, des altérations de la libération/recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique et une inhibition des ponts actines myosine [200]. Ainsi, de telles anomalies peuvent devenir limitantes à l'effort et entraîner une altération de la contractilité musculaire, pouvant conduire à une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue et donc une à réduction de l'endurance musculaire chez les patients MV.

Le projet MUCOMET, réalisé au laboratoire HP2 de Grenoble, visait à répondre spécifiquement à ces hypothèses. L'objectif principal de ce projet était de déterminer si des adultes MV présentaient des anomalies neuromusculaires et métaboliques spécifiques, à l'origine d'une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue et d'une endurance musculaire réduite, comparativement à des individus sains.

La première partie de cette étude publiée en 2016 [34] est résumée dans la **Fiche de synthèse n°12**. Quinze adultes MV (âge :  $28 \pm 6$  ans, VEMS :  $72 \pm 15\%$ pred) et 15 sujet sains (âge :  $27 \pm 5$  ans, VEMS :  $102 \pm 13\%$ pred) appariés à l'âge, au sexe et au niveau d'APH ont pris part à cette étude. Tous les participants ont réalisé un test de fatigabilité musculaire (**Figure 13**) et une EFX sur ergocycle avec recueil en continu des échanges gazeux. La surface de section transversale du quadriceps a été déterminée par imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous avons utilisé comme test de fatigabilité musculaire le « QIF » (*quadriceps intermittent fatigue test*) développé au laboratoire HP2 de Grenoble en 2012 [33]. Le QIF test consiste en la réalisation de contractions isométriques intermittentes des extenseurs du genou, avec des cycles qui comprennent 5-s de contractions / 5-s de récupération, répétés 10 fois (*i.e.* blocs de 100s) (**Figure 13**). Le 1<sup>er</sup> bloc a débuté à un niveau de force correspondant à 10% de la FMV initiale.



**Figure 12 : Rôle potentiel de la protéine CFTR sur le muscle squelettique dans la MV**

ATP = adenosine triphosphate; Ca<sup>2+</sup> = calcium ion; FOXO = Forkheadbox O; NF = nuclear factor; PCr = creatine phosphate; Pi = inorganic phosphate; SR = sarcoplasmic reticulum. Adapté depuis Gruet *et al.* [35].



## Fiche de synthèse n°12 : Contractilité et fatigabilité du muscle squelettique chez l'adulte MV

- La découverte de l'expression de la protéine CFTR dans le muscle strié squelettique suggère de potentielles anomalies musculaires intrinsèques chez le patient MV.
- Nous avons émis l'hypothèse d'une altération de la contractilité musculaire et d'une fatigabilité musculaire accrue chez le patient MV malgré un niveau d'activité physique normal.
- Les tendances en faveur d'une réduction de la contractilité musculaire chez le patient disparaissent lorsque l'on prend en compte les différences de volume musculaire (*i.e.* quadriceps).
- Les patients présentent une endurance et une fatigabilité musculaire normale (pas d'altérations majorées à l'effort de l'excitabilité du sarcolemme ou des mécanismes contractiles).
- Ces résultats suggèrent davantage un léger trouble quantitatif (*i.e.* atrophie musculaire) que qualitatif (anomalies musculaires intrinsèques) chez des patients avec atteinte légère à modérée.
- L'hypothèse d'anomalies musculaires intrinsèques dans la MV devra être testée dans des génotypes et phénotypes plus sévères.



[J.Cyst.Fibros.](#) 2016 Jan;15(1):e1-8. doi: 10.1016/j.jcf.2015.05.004. Epub 2015 May 29.

### Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis.

Gruet M<sup>1</sup>, Decorte N<sup>2</sup>, Mely L<sup>3</sup>, Vallier JM<sup>4</sup>, Camara B<sup>5</sup>, Quetant S<sup>5</sup>, Wuyam B<sup>2</sup>, Verges S<sup>2</sup>.

#### Author information

- 1 Grenoble-Alpes University, HP2 Laboratory, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000 Grenoble, France; LAMHES EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France. Electronic address: [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr).
- 2 Grenoble-Alpes University, HP2 Laboratory, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000 Grenoble, France.
- 3 LAMHES EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France; Regional Cystic Fibrosis Unit (CRCM), Renée Sabran Hospital, Giens, France.
- 4 LAMHES EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France.
- 5 Regional Cystic Fibrosis Unit (CRCM), Thoracic and Vascular Department, Grenoble University Hospital, France.

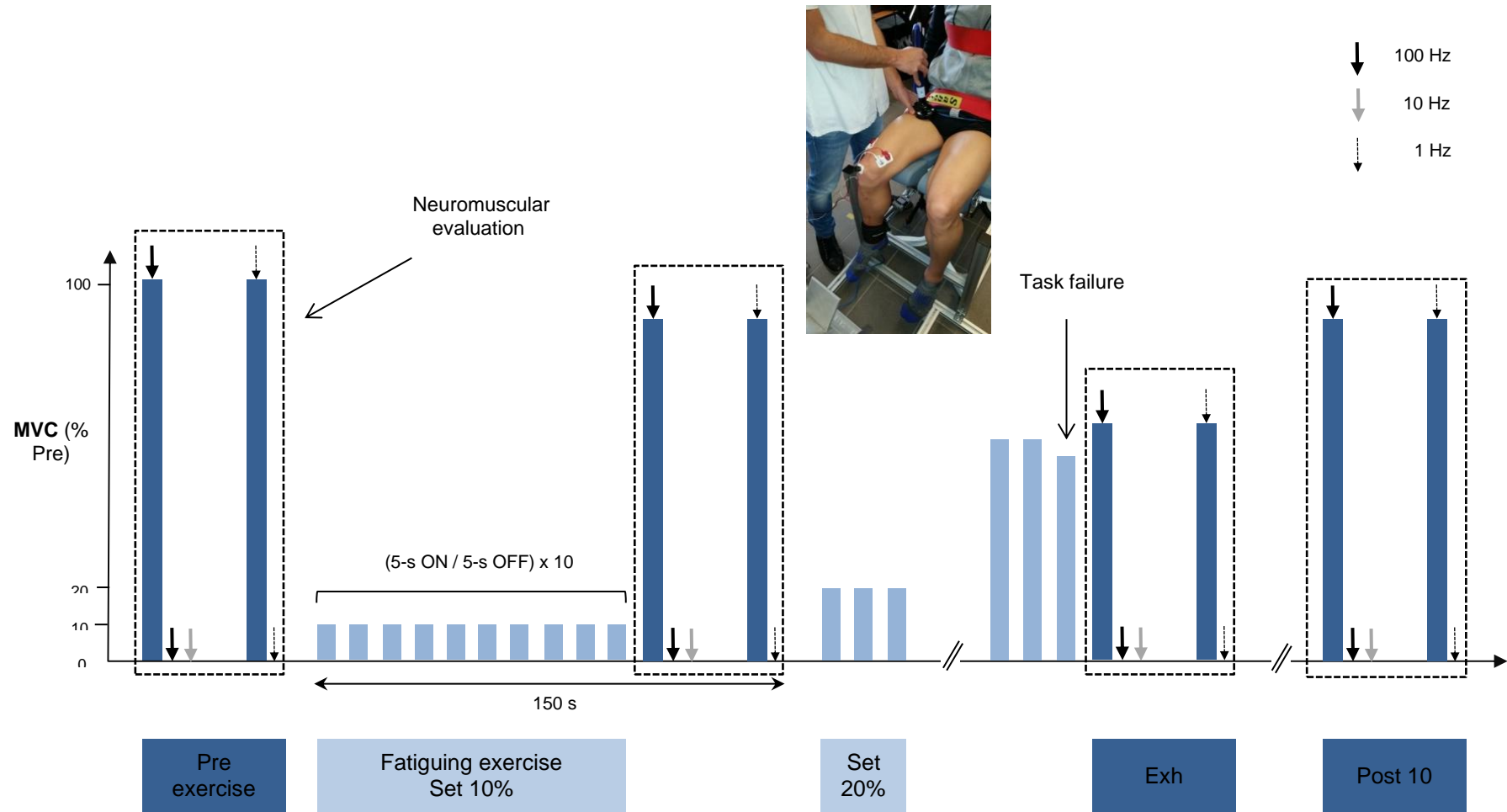
#### Abstract

**BACKGROUND:** Recent discovery of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human skeletal muscle suggests that CF patients may have intrinsic skeletal muscle abnormalities potentially leading to functional impairments. The aim of the present study was to determine whether CF patients with mild to moderate lung disease have altered skeletal muscle contractility and greater muscle fatigability compared to healthy controls.

**METHODS:** Thirty adults (15 CF and 15 controls) performed a quadriceps neuromuscular evaluation using single and paired femoral nerve magnetic stimulations. Electromyographic and mechanical parameters during voluntary and magnetically-evoked contractions were recorded at rest, during and after a fatiguing isometric task. Quadriceps cross-sectional area was determined by magnetic resonance imaging.

**RESULTS:** Some indexes of muscle contractility tended to be reduced at rest in CF compared to controls (e.g., mechanical response to doublets stimulation at 100 Hz: 74±30 Nm vs. 97±28 Nm, P=0.06) but all tendencies disappeared when expressed relative to quadriceps cross-sectional area (P>0.5 for all parameters). CF and controls had similar alterations in muscle contractility with fatigue, similar endurance and post exercise recovery.

**CONCLUSIONS:** We found similar skeletal muscle endurance and fatigability in CF adults and controls and only trends for reduced muscle strength in CF which disappeared when normalized to muscle cross-sectional area. These results indicate small quantitative (reduced muscle mass) rather than qualitative (intrinsic skeletal muscle abnormalities) muscle alterations in CF with mild to moderate lung disease.



**Figure 13 :** Test de fatigabilité musculaire : le QIF test, utilisé dans le projet MUCOMET

Exh = exhaustion; MVC = maximal voluntary contraction; QIF test = quadriceps intermittent fatigue test. Adapté et modifié (ajout des couleurs) depuis Gruet *et al.* [34].

Un incrément de 10% a ensuite été appliqué pour chaque nouveau bloc. Ce test a été conduit jusqu'à épuisement (*i.e.* incapacité du participant à maintenir le niveau de force requis). Les niveaux de force et le rythme de contraction ont été respectés grâce à des *feedbacks* visuels et auditifs. Des évaluations neuromusculaires ont été réalisées avant la tâche fatigante, entre chaque bloc de contractions sous-maximales, à épuisement et à 10 minutes post-épuisement (*i.e.* période de récupération de 10 minutes). Elles comprenaient 2 CMV et des stimulations magnétiques du nerf fémoral à différentes fréquences (*i.e.* stimulation simple et doublets à 10 Hz et 100 Hz) surimposées sur les CMV et réalisées sur muscle relâché. Le *timing* exact est illustré en **Figure 13**. Les indices principaux de ce test sont :

- le nombre total de contractions sous-maximales réalisées comme indice d'endurance,
- la FMV comme indice global de fatigabilité musculaire,
- l'onde M maximale (Mmax, recueillie par électromyographie de surface (EMGs) sur le vaste latéral) et les secousses musculaires induites par stimulations simples et doublets à 10 et 100 Hz comme indices de la composante périphérique de la fatigabilité musculaire. Le ratio des secousses 10/100 Hz est un indicateur de fatigabilité « basse fréquence », renvoyant à l'efficacité du couplage excitation-contraction.
- le niveau d'activation centrale (technique de la secousse surimposée [201]) comme indice de la composante centrale de la fatigabilité musculaire.

Le QIF test présente de nombreux avantages pour évaluer la fatigabilité musculaire. Tout d'abord, l'aspect intermittent (*i.e.* alternance 5-s contraction, 5-s de récupération) de ce test permet de favoriser la reperfusion musculaire, ce qui reflète davantage un fonctionnement musculaire des activités habituelles, comparativement à des contractions isométriques maintenues sans discontinuités, qui favorisent l'ischémie musculaire et la sensation de douleur associée. D'autre part, en utilisant des incréments progressifs, des mesures régulières (à la place d'un simple « pré-post ») et des mesures de fatigabilité non-volontaires (*i.e.* secousses évoquées sur le muscle relâché) avec stimulations non-douloureuses (*i.e.* stimulation magnétique plutôt que stimulation électrique), le QIF test limite l'effet confondant de certains facteurs psychophysiologiques (*e.g.* motivation, douleur). Ce test a déjà prouvé certains liens avec des indicateurs globaux de performance, avec notamment une association significative entre le niveau de fatigabilité musculaire déterminé sur le QIF test (*i.e.* réduction de l'amplitude de la secousse musculaire au bloc 50% FMV) et la  $\dot{V}O_{2pic}$  déterminée sur une EFX [202]. Ce test a déjà montré une excellente faisabilité, que ce soit chez l'individu sain sédentaire ou entraîné en

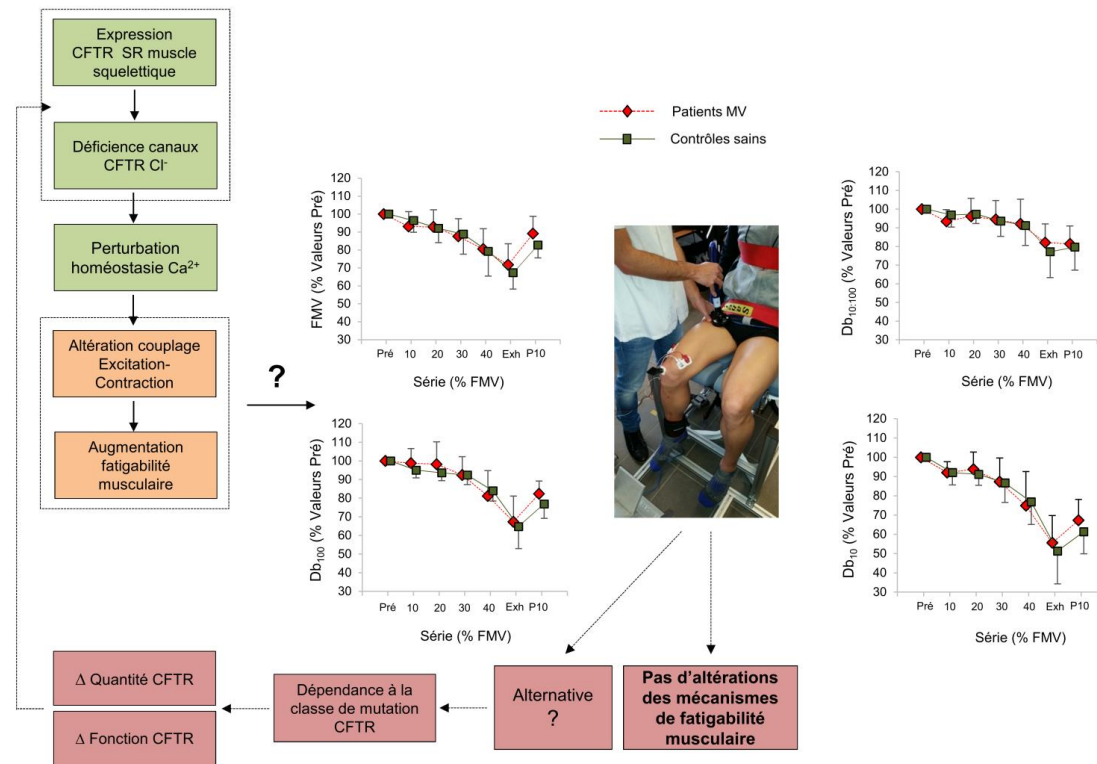
endurance, ou dans différentes pathologies (*e.g.* fibromyalgie, dystrophie facio-scapulo-humérale), sans report d'effets indésirables [33, 202-204]. Enfin, une bonne reproductibilité absolue et relative a été établie pour ce test (*i.e.* coefficient de corrélation intra-classe (ICC) : 0,81-0,90, erreur typique de mesure exprimée en coefficient de variation : 4-7%).

Nos résultats ont montré une réduction de la tolérance à l'effort global, avec une  $\dot{V}O_{2pic}$  nettement réduite chez les patients MV, qu'elle soit exprimée en valeur absolue ou relative au volume du quadriceps. Certains indicateurs de contractilité musculaire (*e.g.* secousse à 100 Hz,  $p = 0,06$ ) tendaient à être réduits chez les patients MV, mais toutes les tendances disparaissaient totalement lorsque les valeurs étaient normalisées au volume du quadriceps. Contrairement à notre hypothèse de départ, nous n'avons trouvé aucune différence d'endurance, de fatigabilité ou de récupération musculaire à partir du QIF test entre les deux groupes (**Figure 14**).

Avant de discuter ces résultats, regardons les résultats de la seconde partie de l'étude. Comme évoqué précédemment et illustré dans la **Figure 12**, nous pouvions également supposer, au-delà de perturbations de l'homéostasie ionique, des altérations de la production et/ou de l'utilisation des métabolites phosphorés musculaires chez des patients MV, pouvant également conduire à une réduction de l'endurance musculaire locale.

La seconde partie de cette étude publiée en 2017 [205] est résumée dans la **Fiche de synthèse n°13**. Les mêmes patients MV et individus contrôles ont réalisés une évaluation du métabolisme musculaire à l'effort par résonance magnétique du phosphore 31, au travers de deux tests différents portant sur les fléchisseurs plantaires. Ces tests ont été réalisés dans un système IRM « corps entier » 3.0 T grâce à un ergomètre amagnétique permettant la réalisation de contractions concentriques des fléchisseurs plantaires. Le pH intramusculaire, les concentrations en phosphocréatine et en adénosine di-phosphate ont été mesurées 2 minutes avant l'effort, pendant l'effort et pendant 4 minutes de récupération.

Le premier test était un test incrémenté jusqu'à épuisement (1-s contraction / 1-s relâchement, puissance de départ 2,4 W, incrément 0,6 W / minute jusqu'à épuisement). Le second était un test rectangulaire sous-maximal utilisant la même procédure, d'une durée de 12 minutes à 50% PMA (déterminée sur le test incrémenté). L'objectif de ce second test était d'obtenir des indicateurs du métabolisme musculaire à intensité relative. D'autre part, en raison de l'influence de la chute de pH intramusculaire de fin d'effort sur la cinétique de récupération de la phosphocréatine [206], on peut supposer des différences de récupération de cette dernière



**Figure 14 : Fatigabilité musculaire dans la MV et influence possible de la classe de la mutation CFTR**

Ca<sup>2+</sup> = ion calcium ; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; Cl<sup>-</sup> = ion chlorure ; Db<sub>10</sub> : doublets à 10 Hz ; Db<sub>100</sub> : doublets à 100 Hz ; FMV = force maximale volontaire ; SR = sarcoplasmic reticulum. Graphiques adaptés et modifiés (langue française et ajout des couleurs) depuis Gruet *et al.* [34].

### Fiche de synthèse n°13 : Absence d'altérations du métabolisme musculaire chez l'adulte MV actif avec atteinte pulmonaire légère à modérée

- L'expression de la protéine CFTR au niveau du réticulum sarcoplasmique du muscle strié squelettique pourrait conduire à des anomalies métaboliques à l'effort chez le patient MV.
- Nous avons émis l'hypothèse d'une altération du métabolisme musculaire oxydatif à l'effort chez le patient MV malgré un niveau d'activité physique normal.
- Le ratio phosphate inorganique/phosphocréatine et le pH intramusculaire à l'effort ainsi que la récupération de phosphocréatine post effort sont similaires entre patients MV et individus contrôles.
- Les patients présentent une puissance maximale des fléchisseurs plantaires réduite avec une dégradation de la phosphocréatine supérieure à des puissances absolues similaires. Cette différence métabolique disparaît en prenant en compte les différences de volume musculaire.
- Ces résultats suggèrent l'absence de troubles du métabolisme oxydatif dans la MV. Ce résultat devra être confirmé dans des génotypes et phénotypes plus sévères.



[J.Cyst.Fibros.](#) 2017 Jan;16(1):98-106. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.010. Epub 2016 Jun 15.

#### Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease.

Decorte N<sup>1</sup>, Gruet M<sup>2</sup>, Camara B<sup>3</sup>, Quetant S<sup>3</sup>, Mely L<sup>4</sup>, Vallier JM<sup>5</sup>, Verges S<sup>6</sup>, Wuyam B<sup>6</sup>.

##### Author information

- 1 HP2 Laboratory, Grenoble-Alpes University, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000, Grenoble, France. Electronic address: ndecorte@chu-grenoble.fr.
- 2 HP2 Laboratory, Grenoble-Alpes University, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000, Grenoble, France; LAMHESS EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France.
- 3 Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble, France.
- 4 LAMHESS EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France; Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), Hôpital Renée Sabran, Giens, France.
- 5 LAMHESS EA 6312, Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France.
- 6 HP2 Laboratory, Grenoble-Alpes University, 38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, 38000, Grenoble, France.

##### Abstract

**BACKGROUND:** Specific alterations in skeletal muscle related to genetic defects may be present in adults with cystic fibrosis (CF). Limb muscle dysfunction may contribute to physical impairment in CF.

**AIMS AND OBJECTIVES:** We hypothesized that adults with CF would have altered calf muscle metabolism during exercise.

**METHODS:** Fifteen adults with CF and fifteen healthy controls matched for age, gender and physical activity performed a maximal cycling test and an evaluation of calf muscle energetics by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy before, during and after plantar flexions to exhaustion.

**RESULTS:** Maximal cycling test revealed lower exercise capacities in CF ( $VO_{2peak}$  2.44±0.11 vs. 3.44±0.23L·Min<sup>-1</sup>, P=0.03). At rest, calf muscle phosphorus metabolites and pH<sub>i</sub> were similar in CF and controls (P>0.05). Maximal power output during plantar flexions was significantly lower in CF compared to controls (7.8±1.2 vs. 6.6±2.4W; P=0.013). At exhaustion, PCr concentration was similarly reduced in both groups (CF -33±7%, controls -34±6%, P=0.44), while PCr degradation at identical absolute workload was greater in CF patients (P=0.04). These differences disappeared when power output was normalized for differences in calf size (maximal power output: 0.10±0.02 vs. 0.10±0.03W/cm<sup>2</sup>; P=0.87). Pi/PCr ratio and pH<sub>i</sub> during exercise as well as PCr recovery after exercise were similar between groups.

**CONCLUSION:** Similar metabolic calf muscle responses during exercise and recovery were found in CF adults and controls. Overall, muscle anabolism rather than specific metabolic dysfunction may be critical regarding muscle function in CF.

entre des exercices à intensités élevées (*i.e.* 1<sup>er</sup> test) et des exercices à intensités modérées (*i.e.* 2<sup>nd</sup> test), ces derniers devant théoriquement être associés à de moindres fluctuations de pH intramusculaire.

Nous n'avons pas trouvé de différences au niveau du pH intramusculaire et du ratio phosphate inorganique/phosphocréatine au cours de l'effort. La cinétique de récupération de la phosphocréatine était également similaire entre patients MV et individus contrôles. Les patients MV présentaient une puissance maximale des fléchisseurs plantaires réduite au cours du test incrémenté. La dégradation de la phosphocréatine était supérieure pour les patients MV à des puissances absolues similaires. Néanmoins, ces différences métaboliques et de puissance musculaire n'existaient plus après normalisation par la surface de section du mollet (qui était inférieure chez les patients MV).

Globalement, les résultats de ces deux parties de l'étude MUCOMET suggèrent que des adultes MV, avec atteinte pulmonaire légère à modérée, ne présentent pas d'altérations métaboliques ou neuromusculaires spécifiques, que ce soit au repos, au cours d'efforts musculaires localisés ou en condition de récupération post-effort. Ils présentent globalement une endurance locale et une fatigabilité musculaire comparable à des adultes sains appariés à l'âge, au sexe et au niveau d'APH. Les seules faibles différences fonctionnelles retrouvées dans nos études étaient liées à une légère faiblesse musculaire, suggérant davantage un trouble quantitatif (*i.e.* réduction de la masse/volume musculaire) que qualitatif (*i.e.* trouble neuromusculaire et/ou métabolique intrinsèque), et ce malgré des niveaux d'APH comparables et relativement élevés.

Dans ce projet, nous avons volontairement limité les inclusions à des patients présentant une sévérité pulmonaire légère à modérée (*i.e.* VEMS > 40% pred). En effet, une limite classique des études s'intéressant à la fonction musculaire dans la MV est l'absence d'appariement au niveau d'APH [207-209]. Il est donc incertain si les anomalies du métabolisme musculaire observées dans ces études étaient réellement liées à des facteurs intrinsèques à la maladie, ou alors simplement la conséquence d'un déconditionnement musculaire. Par exemple, de larges différences de métabolisme musculaire à l'effort ont été montrées par résonance magnétique du phosphore 31 (*e.g.* cinétique de phosphocréatine) entre des individus sains entraînés en endurance, comparativement à des individus sains entraînés en sprint ou des individus sédentaires [210]. D'autre part, les tests musculaires réalisés dans notre projet induisent une

sensation de fatigue musculaire très localisée, et probablement particulièrement inhabituelle pour des individus sédentaires. Ainsi, dans l'objectif de minimiser l'impact de facteurs psychologiques liées à des sensations musculaires inattendues sur la performance, nous avons projeté de recruter des individus relativement actifs, définis dans cette étude par la participation à des activités physiques et/ou sportives sur une durée cumulée supérieure ou égale à 3 heures par semaine. En anticipant la difficulté de recruter des patients sévères avec un tel niveau d'APH, nous avons restreint le recrutement aux patients avec VEMS > 40% pred. Ce choix était également conforté par la probabilité réduite chez des patients avec atteinte pulmonaire légère à modérée de cumuler d'autres facteurs comme les exacerbations pulmonaires ou le traitement par corticostéroïdes qui peuvent également influencer la fonction musculaire. Nos résultats suggèrent donc qu'avec un niveau d'APH adéquat, les patients MV avec atteinte légère à modérée n'ont pas à craindre une fatigabilité musculaire accrue.

Les faibles différences de volume musculaire retrouvées dans nos études peuvent être liées à certains facteurs de la maladie comme l'inflammation systémique. Néanmoins, le niveau d'inflammation systémique étant liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire chez ces patients [211], il reste peu probable que ce facteur puisse jouer un rôle prépondérant chez des patients qui présentent une atteinte pulmonaire légère à modérée. Malgré des niveaux d'APH globaux évalués par questionnaires similaires entre patients MV et individus contrôles, il est possible que nos patients aient été moins engagés dans des activités intenses de courte durée favorisant l'anabolisme musculaire. Une évaluation plus objective des niveaux d'APH (*i.e.* accélérométrie) aurait été nécessaire pour répondre à cette interrogation.

Bien que positifs pour les patients, nos résultats vont à l'encontre des hypothèses formulées initialement et ne confirment pas le scénario illustré en **Figure 12** (*i.e.* expression de la CFTR dans le muscle conduisant à des cascades de réactions métaboliques précipitant la fatigabilité musculaire chez le patient MV). Il est possible que l'expression de la protéine CFTR défaillante dans le muscle squelettique des patients n'entraîne pas de perturbations métaboliques suffisantes pour se transférer vers des altérations fonctionnelles (*i.e.* augmentation de la fatigabilité musculaire) significatives.

En lien avec cette première hypothèse, et comme illustré en **Figure 14**, il est possible que la nature de la mutation génétique puisse jouer un rôle dans le lien entre CFTR et métabolisme musculaire. Il existe actuellement plus de 1800 mutations identifiées pour le gène CFTR (<https://cftr2.org/>). Ces dernières sont communément regroupées en 5 classes différentes, même si cette classification est actuellement remise en question en raison de sa simplification trop



importante au regard des nombreuses possibilités de combinaisons entre les différentes classes [212]. Certaines mutations vont directement affecter la quantité de CFTR créée alors que d'autres peuvent conduire à une absence virtuellement totale de la fonction de la protéine. Il est donc envisageable que des différences au niveau de la quantité ou de la fonction de la protéine CFTR puissent conduire à différents degrés de perturbation d'homéostasie ionique et de production et/ou utilisation de métabolites phosphorées musculaires, conduisant à des différences de fatigabilité musculaire.

Très peu d'études se sont intéressées à l'impact de la sévérité du génotype sur l'intolérance à l'effort des patients MV. Selvadurai *et al.* [213] ont montré des  $\dot{V}O_{2pic}$  significativement plus faibles chez des enfants MV avec des mutations de classe I (production de CFTR défaillante, *e.g.* G542X) et II (protéine créée mais mal repliée et n'atteignant pas la surface cellulaire, *e.g.*  $\Delta$ F508) comparativement aux enfants MV avec mutations de classe III (production de CFTR qui atteint la surface de la cellule mais avec une altération de la fonction, *e.g.* G551D). Ces différences ont été retrouvées malgré des fonctions pulmonaires (*i.e.* VEMS) similaires entre les 3 groupes. De telles différences ne seront pas retrouvées dans une large étude multicentrique publiée récemment par Radtke *et al.* [214]. Néanmoins, comme mentionné précédemment, les indicateurs du potentiel maximal aérobie comme la  $\dot{V}O_{2pic}$  sont des indicateurs globaux et multi-déterminés, et donc pas forcément de bons reflets du métabolisme et de la fatigabilité musculaire.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'*Universidad de Murcia* en Espagne (Dr Juan-Diego Cárdenas), nous nous sommes très récemment intéressés à la relation entre le génotype CFTR et la puissance musculaire anaérobie chez des adultes MV.

Nous avons inclus 39 adultes MV et 41 adultes contrôles. Les patients MV ont été classés en deux groupes, selon un génotype « plus » sévère ( $n = 18$ , deux allèles mutés de la classe I, II ou III) ou « moins » sévère ( $n = 21$ , au moins un allèle de la classe IV, V ou VI) [215]. La puissance musculaire anaérobie a été mesurée par une manœuvre de lever de chaise via l'application *Sit-to-stand App version 1.0.8* installée sur un iPhone 7 sous iOS 11.4.1 [216]. Les valeurs de puissance ont été normalisées au poids des participants.

Nous testons actuellement différents modèles prenant en compte différents facteurs confondants comme l'âge, le sexe, l'insuffisance pancréatique, le VEMS ou l'infection

chronique à *P. aeruginosa*, afin de déterminer si le groupe CFTR pourrait jouer un rôle dans la prédiction de la puissance musculaire anaérobie.

Des études futures devront analyser cette potentielle influence de la nature de la mutation sur le métabolisme et à la fatigabilité musculaire à l'effort en répliquant des protocoles locaux similaires à ceux proposés dans nos études, sur de larges cohortes de patients MV. En prévision de la difficulté de (1) stratifier les patients en fonction de la sévérité du génotype avec des groupes homogènes, (2) d'inclure des patients au génotype sévère ne cumulant pas trop de facteurs confondants (*e.g.* traitement par corticostéroïdes, hospitalisation répétées pour exacerbation, déconditionnement majeur ; même si ces derniers pourront être pris en compte *a posteriori* dans l'analyse statistique), et au regard (3) des faibles effectifs de patients disponibles à l'échelle d'un centre unique, il semble indispensable de favoriser la conduite d'études multicentriques adoptant une méthodologie commune afin de confirmer ou non l'existence d'anomalies musculaires intrinsèques à la maladie. Nous avons proposé cette piste de recherche dans le cadre d'une participation au *Crosstalk* publié en 2017 dans *Journal of Physiology* : « *Skeletal muscle oxidative capacity is/is not altered in patients with cystic fibrosis* » [217, 218] **(Fiche de synthèse n°14).**

Avant de conclure ce chapitre, je souhaitais brièvement mentionner une piste de recherche récente conduite en parallèle des investigations relatives à l'étude de la fonction musculaire périphérique dans la MV. Toujours dans une optique d'isoler un système physiologique pour apprécier son fonctionnement indépendamment de l'influence d'autres systèmes, nous nous sommes intéressés récemment à l'évaluation de la fonction d'un autre type de muscle squelettique : les muscles respiratoires. Les différentes données évoquées précédemment (malgré les pistes d'études complémentaires nécessaires évoquées) suggèrent l'absence d'anomalies musculaires spécifiques au niveau des muscles périphériques dans la MV. D'un point de vue fonctionnel, cela se traduit par une endurance et une fatigabilité musculaire normale chez des patients MV avec atteinte légère à modérée, comparativement à des individus sains appariés à l'âge et au niveau d'APH. Il n'existe à l'heure actuelle aucune évidence dans la littérature pour supposer des résultats similaires concernant les muscles respiratoires de ces patients.

**Fiche de synthèse n°14 : Des études à grande échelle contrôlant la classe de la mutation CFTR sont nécessaires pour statuer sur la présence d'un trouble musculaire intrinsèque dans la MV**

- La protéine CFTR, défaillante dans la MV, s'exprime dans le muscle squelettique, potentiellement à l'origine d'une perturbation du métabolisme musculaire oxydatif.
- La majorité des études s'intéressant au métabolisme oxydatif à l'effort chez ces patients sont conduites sur de faibles échantillons et ne contrôlent pas l'impact potentiel du génotype.
- Il est important de favoriser une méthodologie commune pour évaluer le métabolisme oxydatif à l'effort chez ces patients.
- L'objectif à terme est de faciliter la conduite d'études multicentriques, nécessaires à une stratification optimale des patients en fonction du génotype.



**Larger studies controlling for CFTR class mutations are necessary to infer the potential presence of an intrinsic skeletal muscle function deficit in patients with cystic fibrosis**

Mathieu Gruet<sup>1</sup>, Thierry Troosters<sup>2,3</sup>,  
Julie Larribaut<sup>4,5</sup> and Samuel Verges<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulon, LAMHES, France

<sup>2</sup>KU Leuven, Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium

<sup>3</sup>University Hospitals Leuven, Respiratory Rehabilitation and Respiratory Division, Leuven, Belgium

#### 4-4 Endurance des muscles respiratoires dans la MV : projet MUCOMUREE

Les muscles respiratoires, tout comme les muscles périphériques, sont caractérisés par des fonctions de force et d'endurance.

La force des muscles respiratoires, reflétée par les pressions maximales inspiratoires (PMI) et expiratoires (PME), est relativement préservée dans la MV [170, 219]. En effet, contrairement aux muscles périphériques qui subissent, entre autres, les effets du déconditionnement lié au faible niveau d'APH chez de nombreux patients, les muscles respiratoires des patients MV, sont soumis à un « entraînement naturel » supérieur comparativement à des individus sains (toux chronique, anomalies bronchiques, etc...). Il n'est donc pas étonnant de retrouver chez certains patients MV des forces des muscles respiratoires supérieures aux normes (*e.g.*  $PMI = 124 \pm 32\% \text{ pred}$  [220]). Néanmoins, il existe certaines études contradictoires montrant une force des muscles respiratoires réduite chez certains groupes de patients MV [219]. De manière générale, il existe une très large variabilité inter-individuelle concernant la force des muscles respiratoires, et de très faibles PMI et PME (*i.e.*  $< 60\% \text{ pred}$ ) ont été rapportées chez certains patients (*i.e.*  $< 50\% \text{ pred}$  [170]). Même si la masse des muscles respiratoires comme le diaphragme est globalement persévérée dans la MV [221], il existe tout de même une variabilité très importante d'un patient à l'autre [221], et la faiblesse des muscles respiratoires retrouvée chez certains patients peut ainsi être le reflet d'une atrophie de ces muscles. Il est également possible qu'une altération de la contractilité des muscles respiratoires puisse contribuer à une réduction de la force globale. Pinet *et al.* [221] ont retrouvé une réduction de 23% de la pression transdiaphragmatique chez des patients MV, malgré une masse du diaphragme préservée. A nouveau, il est possible que cette perturbation de la contractilité musculaire soit dépendante du génotype CFTR, cette protéine s'exprimant notamment dans le diaphragme [222]. Il peut donc être intéressant de systématiser les mesures de PMI et PME en routine clinique chez les patients MV dans l'objectif d'obtenir un indicateur simple, rapide et reproductible englobant un aspect quantitatif (*i.e.* masse des muscles respiratoires) et qualitatif (*i.e.* contractilité). Une réduction significative de PMI et/ou PME peut ainsi alerter sur un potentiel déficit de ces aspects et appeler à des examens complémentaires. Néanmoins, contrairement à la force des muscles périphériques, nécessaire pour réaliser certaines activités de très courtes durées mais nécessitant une force élevée (*e.g.* se lever d'une chaise, soulever un objet lourd), des pressions maximales respiratoires ne sont quasiment jamais requises dans les activités de la vie quotidienne.

L'endurance des muscles respiratoires (*i.e.* RME) est une fonction essentielle au regard de son rôle évident dans la ventilation et les échanges gazeux quotidiens. De la même manière que les muscles périphériques, elle joue probablement un rôle dans l'intolérance à l'effort global observée dans les MRC. Par exemple, Bachasson *et al.* [223] ont observé une fatigue du diaphragme (*i.e.* réduction de la pression transdiaphragmatique de 20%) après un temps limite sur ergocycle à 80% PMA) chez des patients BPCO. D'autre part, l'entraînement RME chez le patient BPCO a montré des effets bénéfiques sur les capacités maximales aérobies, la dyspnée, l'hyperinflation dynamique ou encore la qualité de vie [224-226]. Malgré son utilisation dans le cadre du réentraînement à l'effort [227-229], très peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de RME dans la MV. Les quelques études comparatives avec des individus sains contrôles montrent des résultats contradictoires. Vendrusculo *et al.* [230], en utilisant un test incrémental inspiratoire basé sur des pourcentages de PMI, n'ont pas trouvé de différences significatives de RME entre patients MV et individus sains pour l'ensemble du groupe. En revanche, en restreignant l'analyse aux patients sans colonisation à *P. aeruginosa* et présentant une fonction respiratoire normale (*i.e.* VEMS > 80%), les auteurs ont rapporté une endurance réduite chez les patients MV. Keens *et al.* [231], en utilisant comme indice d'endurance le plus haut niveau de ventilation (hyperpnée isocapnique) soutenable pendant 15 minutes, ont rapporté une RME supérieure chez les patients MV comparativement aux individus sains contrôles. Néanmoins, les résultats d'endurance des patients MV étaient associés à une très large variabilité inter-individuelle. Ces résultats contradictoires, au-delà de différences phénotypiques entre les patients, peuvent refléter des différences en matière de protocoles, et illustrent le manque d'évaluation standardisée de RME. Au regard de la littérature actuelle, il est impossible de déterminer si RME est altérée dans la MV (*e.g.* due à une fatigabilité musculaire excessive), ou au contraire, si l'entraînement naturel de ces muscles conduit à un effet protecteur leur conférant un avantage par rapport aux individus sains sans atteinte de la fonction ventilatoire.

Il existe deux grandes méthodologies pour évaluer RME. Pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment pour l'évaluation de l'endurance et de la fatigabilité des muscles périphériques, il semble tout d'abord nécessaire de proposer un test à intensité progressive. Il est ensuite possible d'utiliser une résistance externe pour centrer l'effort sur les muscles inspiratoires (*i.e.* tests d'endurance inspiratoire contre résistance ; EICR) ou d'évaluer l'endurance en répliquant l'hyperpnée observée lors d'efforts globaux sollicitant intensément les muscles inspiratoires et expiratoires (*i.e.* test d'endurance par hyperpnée isocapnique ; EHI). Les incréments de ces deux tests sont basés sur des pourcentages d'indicateurs maximaux

distincts : La PMI pour le test EICR et la VMV pour le test EHI. Les performances sont en général exprimées par le dernier palier atteint et exprimées par la valeur absolue ou relative atteinte de PMI ou VMV. Ces tests sont ainsi basés sur des processus physiologiques différents. La performance sur l'EHI est basée sur la mécanique pulmonaire et est influencée par la résistance des voies aériennes supérieures et la distension thoracique. La performance sur l'EICR a l'avantage d'être moins influencée par la résistance des voies aériennes supérieures mais se base sur des contractions de forte intensité à vitesse faible, qui sont relativement éloignées d'une ventilation spontanée du quotidien. Il est donc largement envisageable que la question d'une potentielle réduction de RME chez les patients MV soit liée à la méthodologie utilisée.

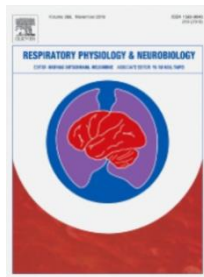
Malgré les récentes recommandations de l'*European Respiratory Society* sur la conduite de ces tests [232] ou encore la publication en 2016 de valeurs de références pour l'EHI [233], la comparaison des indicateurs de ces deux tests, notamment en matière de reproductibilité, n'a jamais été établie.

Ainsi, en lien avec les éléments mentionnés précédemment dans la section 2-3 (et illustrés dans la **Figure 2**) qui justifient la conduite d'études méthodologiques chez l'individu sain, l'objectif principal de notre première étude était de comparer les indicateurs de deux tests différents évaluant RME et de comparer leur reproductibilité absolue et relative chez de jeunes adultes sains.

Cette étude, publiée en 2020 [42], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°15**. Quinze jeunes adultes sains (âge :  $26 \pm 3$  ans) ont réalisé deux tests EICR et deux tests EHI dans un ordre aléatoire sur 4 jours différents (délai  $5 \pm 2$  jours). Le test EICR a été réalisé avec un appareil MicroRPM (Carefusion, San Diego, Californie, Etats-Unis). Ce test consistait en la réalisation de cycles comprenant 3-s d'inspiration suivie de 5-s d'expiration forcée, avec un premier palier correspondant à 30% de la PMI initiale, et un incrément de 10% PMI après 20 cycles respiratoires. Le test a été réalisé avec la présence d'un *feedback* visuel, qui apparaissait sur un écran de tablette, permettant de suivre le rythme inspiration/expiration. Le test EHI a été réalisé avec un appareil *Spirotiger* (Idiag, Fehraltorf, Suisse) permettant une réinspiration partielle du CO<sub>2</sub> expiré grâce à un ballon connecté à l'appareil. Ce test d'hyperpnée isocapnique, débutant à 30% de la VMV déterminée au préalable (*i.e.* lors des mesures de spirométrie), consistait à incrémenter les niveaux de ventilation par 10% MVV toutes les 3 minutes, par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence respiratoire. Les deux tests ont été

## Fiche de synthèse n°15 : Méthodologie et reproductibilité de l'évaluation des muscles respiratoires

- La méthodologie optimale pour évaluer l'endurance des muscles respiratoires reste à déterminer.
- Nous avons évalué la reproductibilité de deux tests : un test d'endurance respiratoire contre résistance et un test d'endurance en hyperpnée isocapnique, menés jusqu'à épuisement.
- Ces deux tests offrent une reproductibilité absolue et relative acceptable.
- Les mesures offertes par ces deux tests ne sont pas corrélées entre elles, suggérant une complémentarité entre ces deux tests qui reposent sur un régime ventilatoire différent.
- Ces deux tests sont corrélés avec d'importants marqueurs cliniques.



*Respir Physiol Neurobiol.* 2019 Oct 17:103321. doi: 10.1016/j.resp.2019.103321. [Epub ahead of print]

### Methodology and reliability of respiratory muscle assessment.

Larribaut J<sup>1</sup>, Gruet M<sup>2</sup>, McNarry MA<sup>3</sup>, Mackintosh KA<sup>3</sup>, Verges S<sup>1</sup>.

#### Author information

- 1 HP2 Laboratory, INSERM, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
- 2 LAMHES, Université de Toulon, France; Unité de Recherche Impact de l'Activité Physique sur la Santé, UR IAPS n°201723207F, France. Electronic address: gruetma@gmail.com.
- 3 A-STEM, Swansea University, Swansea, Wales, UK.

#### Abstract

The optimal method for respiratory muscle endurance (RME) assessment remains unclear. This study assessed the test-retest reliability of two RME-test methodologies. Fifteen healthy adults attended the laboratory on four occasions, separated by  $5 \pm 2$  days, and completed each test in a random, "one on two" order. They performed spirometry testing, maximal respiratory pressure assessment and two different RME tests: an inspiratory resistive breathing (IRB) and an isocapnic hyperpnea endurance (IHE) test. Typical error, expressed as coefficient of variation, for IRB maximal inspiratory pressure (MIP) and IHE maximal ventilation were 12.21 (8.85-19.67) % and 10.73 (7.78-17.29) %, respectively. Intraclass correlation coefficients for the same parameters were 0.83 (0.46-0.94) and 0.80 (0.41-0.93), respectively. No correlations were found between RME parameters derived from the IHE and IRB tests (all  $p > 0.05$ ). Significant positive correlations were found between both IRB and IHE outcomes and spirometry parameters, MIP and maximal expiratory pressure ( $p < 0.05$ ). Given these results, IRB and IHE appear to be suitable for RME testing in healthy people, although they may reflect different physiological mechanisms (respiratory mechanics and respiratory muscle capacity for IHE test vs. inspiratory muscle capacity for IRB test). Future studies are therefore warranted that compare IRB and IHE tests in clinical settings.

conduits jusqu'à épuisement et sont illustrés en **Figure 15**.

Nous avons trouvé des reproductibilités relativement satisfaisantes et comparables entre les deux tests, avec comme meilleurs paramètres la PMI atteinte en fin de test pour l'EICR et la ventilation maximale atteinte en fin de test pour l'EHI.

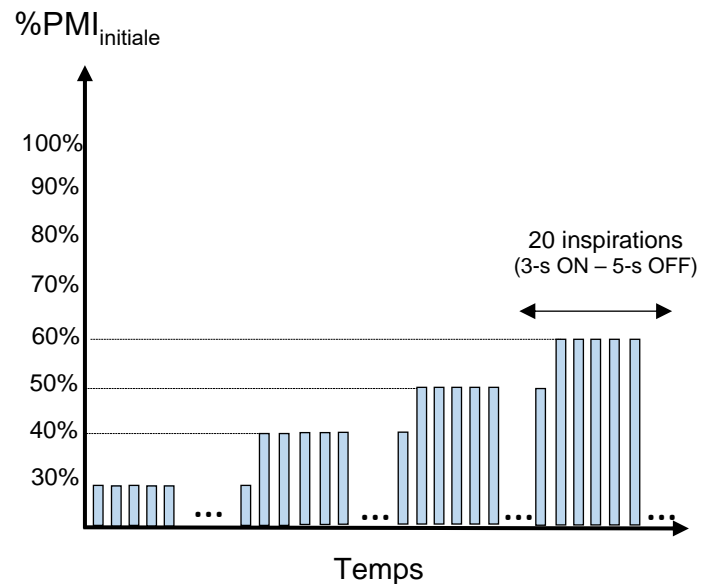
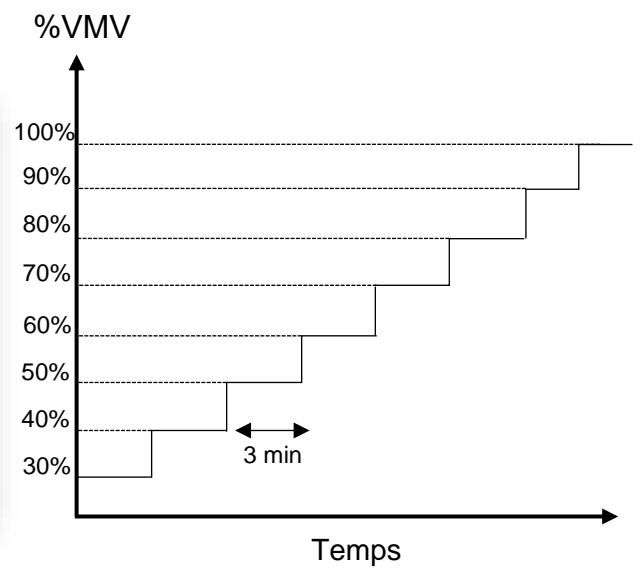
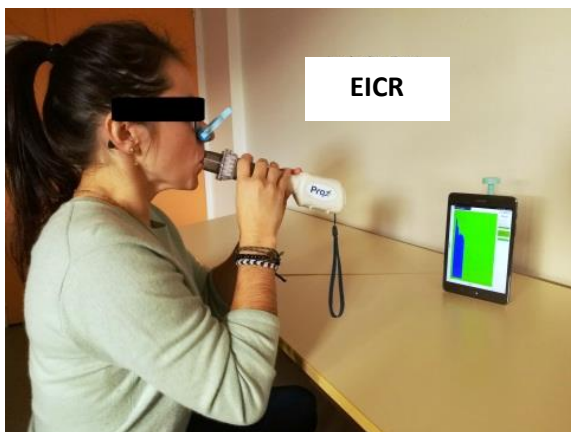
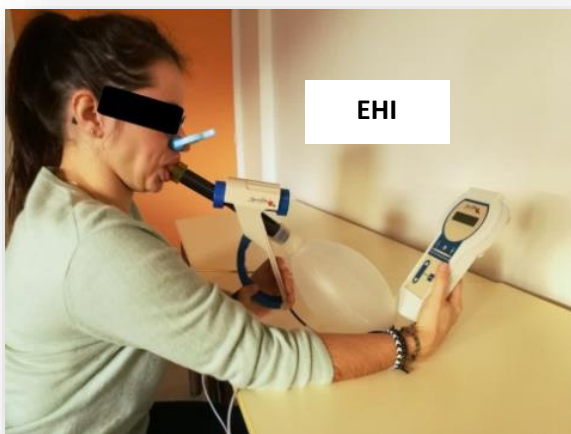
Ainsi, ces tests semblent appropriés pour être utilisés dans le cadre d'une étude comparative individus sains *vs.* patients MV, même si, comme mentionné dans la section 2-3, il aurait été idéalement nécessaire de confirmer de tels résultats chez les patients MV. Cela constitue une limite du projet MUCOMUREE développé ci-dessous. D'autre part, aucune corrélation significative n'a été établie entre les paramètres des deux tests, confirmant qu'ils mesurent des paramètres physiologiques différents. On peut donc logiquement supposer une sensibilité différente de ces tests pour détecter de potentielles réductions de RME chez les patients MV.

Le projet MUCOMUREE avait pour objectif (1) d'évaluer RME chez des patients MV, (2) d'apprécier les relations entre ces tests et d'importants marqueurs cliniques (*e.g.*  $\dot{V}O_{2pic}$  mesurée lors d'une EFX) et (3) de comparer l'efficacité de deux stratégies de réentraînement par RME chez ces patients. Ces travaux ne sont pas encore publiés et je vais présenter ici une synthèse des deux premiers objectifs, que j'ai également pu présenter lors du dernier congrès ECSS (Prague, Juillet 2019).

Dans le cadre de ce projet bicentrique (*i.e.* recrutement des patients sur le CRCM de Grenoble et le CRCM de Giens), nous avons recruté 38 adultes MV (âge :  $31 \pm 10$  ans, VEMS :  $57 \pm 23\%$  pred) et 20 adultes sains contrôles (âge :  $25 \pm 3$  ans, VEMS :  $103 \pm 9\%$  pred), appariés au niveau d'APH. Tous les volontaires ont réalisé des mesures spirométriques, des mesures de force (*i.e.* PMI et PME) et des mesures de RME (*i.e.* EICR et EHI, avec la même méthodologie que celle présentée précédemment). Les patients MV ont également réalisé une EFX avec mesure des échanges gazeux. Des mesures de force musculaire des membres supérieurs (*i.e.* muscles des avant-bras) et inférieurs (*i.e.* extenseurs du genou) ont également été réalisées dans ce projet mais ne seront pas présentées ici.

Nous n'avons pas trouvé de différences de PME et de PMI entre patients MV et individus sains, indiquant une force des muscles respiratoires préservée chez les patients.





**Figure 15 : Protocoles de mesure de l'endurance des muscles respiratoires**  
 EHI = test d'endurance par hyperpnée isocapnique ; EICR = tests d'endurance inspiratoire contre résistance ;  
 PMI = pression maximale inspiratoire ; VMV = ventilation maximale volontaire. Les photos ont été réalisées par  
 Julie Larribaut au CHU de Grenoble.

Les paramètres les plus reproductibles ont été considérés pour la comparaison de RME entre patients MV et individus sains. La ventilation maximale atteinte en fin du test EHI était inférieure chez les patients MV lorsqu'elle était exprimée en valeurs absolues mais pas en % VMV ( $55 \pm 13$  vs.  $57 \pm 12$  % ;  $p = 0,40$ ). La PMI en fin de test EICR était inférieure chez les patients MV, que ce soit en valeur absolue ( $57 \pm 22$  vs.  $85 \pm 18$  cmH<sub>2</sub>O ;  $p < 0,01$ ) ou exprimée en % PMI initiale ( $58 \pm 12$  vs.  $67 \pm 12$  % ;  $p = 0,01$ ). La ventilation maximale atteinte en fin du test EHI a démontré des corrélations positives avec le VEMS ( $r = 0,79$  ;  $p < 0,01$ ), la PMA ( $r = 0,47$  ;  $p = 0,02$ ) et la  $\dot{V}O_{2pic}$  ( $r = 0,46$  ;  $p = 0,02$ ) des patients MV. Le seul paramètre du test EICR montrant des associations significatives avec le VEMS ( $r = 0,42$  ;  $p = 0,02$ ) et la  $\dot{V}O_{2pic}$  ( $r = 0,36$  ;  $p = 0,04$ ) était le nombre total d'inspirations réalisées, paramètre présentant cependant une reproductibilité légèrement plus faible (ICC : 0,70).

Ces données confirment tout d'abord que les deux tests évaluant RME ne sont pas interchangeables et que la variabilité des résultats relatifs à l'endurance de ces muscles dans les MRC peut être, au-delà de différences de sévérité entre les patients inclus dans les études, liée à des différences méthodologiques sur les protocoles d'évaluation. Chaque test présente ses propres avantages.

L'EICR a l'avantage d'être basé sur un indicateur de force (*i.e.* PMI) qui n'est pas différent entre les patients MV et individus sains, permettant des comparaisons d'endurance en valeurs absolues et relatives optimales, indépendamment du niveau de force des muscles respiratoires. Nos données suggèrent une altération de la capacité à maintenir un effort inspiratoire chez les patients MV. Ce régime de contraction musculaire n'étant pas spécifiquement sollicité dans les activités quotidiennes, on peut supposer que l'effet protecteur de « l'entraînement naturel » des muscles respiratoires évoqué précédemment ne s'applique pas ici. Il reste à déterminer si cette altération est reliée à une fatigabilité musculaire précoce et dépendante du génotype CFTR. Un autre avantage de ce test est qu'il démontre une très bonne faisabilité, possède un aspect relativement ludique grâce à son interface associant un feedback visuel, et reste peu coûteux.

L'EHI, à l'image de ce que l'on peut retrouver sur l'endurance musculaire locale (*i.e.* FMV), est basé sur un indicateur (*i.e.* VMV) qui est réduit chez les patients MV. Ainsi, il est important de considérer l'endurance avec ce test en valeur relative (*i.e.* capacité à maintenir une fraction de VMV). Nous n'avons pas trouvé de différence sur cet indicateur entre patients MV et individus sains. Ce résultat peut sembler surprenant au regard de la sensation de dyspnée plus élevée sur ce test chez les patients MV comparativement aux individus sains (*i.e.*  $15 \pm 2$  vs.  $12$

$\pm 3$ , échelle de Borg 6-20), et globalement supérieure à celle retrouvée sur le test EICR (*i.e.*  $10 \pm 3$ ). Bien que cette sensation puisse précipiter l'arrêt de l'effort, il est également possible de supposer que les patients MV, bien plus habitués à cette sensation, soient capables de supporter des niveaux de dyspnée plus importants. D'autre part, comme mentionné précédemment, ce test d'hyperpnée implique une ventilation bien plus proche de ce qui est retrouvé lors d'efforts globaux de la vie quotidienne, avec une forte implication des muscles inspiratoires et expiratoires. En raison de l'obstruction bronchique et de la toux chronique, on peut donc supposer chez ces patients un entraînement naturel des muscles respiratoires sur ce pattern ventilatoire spécifique, expliquant une préservation de l'endurance sur cette modalité d'évaluation. Un autre avantage de ce test est qu'il présente un meilleur lien avec d'importants marqueurs cliniques. On peut donc anticiper qu'une amélioration de l'endurance musculaire des muscles respiratoires sur cette modalité puisse conduire à différents bénéfices physiologiques et psychologiques, sans doute supérieurs à ceux apportés par un entraînement en endurance basé uniquement sur la composante inspiratoire (*i.e.* EICR). Néanmoins, il convient de mentionner que la faisabilité de ce test est inférieure à celle du test EICR. Dans notre étude, 6 patients sur 32 (*i.e.* 19%) n'ont pas achevé ce test avec des critères de validité satisfaisants. Un apprentissage spécifique semble nécessaire, notamment pour maintenir le rythme imposé par ce test, ce qui permettra également d'optimiser sa reproductibilité.

#### 4-5 Synthèse et messages clés du sous-chapitre

Nous avons vu dans ce chapitre que le rationnel pour s'intéresser à la fonction musculaire de manière isolée dans les MRC était particulièrement robuste : les exercices globaux, du fait de leur sollicitation de différents systèmes physiologiques qui interagissent entre eux, ne permettent pas d'apprécier finement l'implication d'un système particulier dans l'intolérance à l'effort observée chez les patients. Au regard des nombreuses anomalies de la fonction musculaire que l'on peut retrouver dans les MRC, il semble donc pertinent, en complément d'une évaluation intégrée des limitations à l'effort, de proposer une évaluation isolée du système musculaire. Contrairement aux arguments retrouvés fréquemment dans la littérature, l'isolation de la fonction musculaire n'est pas déconnectée de la réalité des efforts quotidiens, et certains efforts musculaires localisés peuvent même jouir d'une validité écologique

supérieure à certains efforts maximaux conduits jusqu'à épuisement (*e.g.* EFX) qui sont eux rarement requis et réellement réalisés dans la vie quotidienne des patients MRC.

D'un point de vue fonctionnel, on peut s'intéresser aux qualités de force, d'endurance et de fatigabilité d'un groupe musculaire.

Concernant les muscles respiratoires, la force semble être globalement préservée dans la MV, même si des faiblesses importantes ont été retrouvées chez quelques patients, reliées à des anomalies structurelles et/ou contractiles. Ces dernières sont difficilement prédictibles par le simple critère de sévérité de la maladie. Ainsi, au regard de la facilité et de la rapidité de la mesure des PMI et PME, il me paraît pertinent de proposer une évaluation de la force des muscles respiratoires dans le cadre du bilan annuel des patients MV (ce qui est très rarement le cas en 2020 dans les CRCM en France).

Les résultats sont plus incertains sur RME, et sont probablement dépendants de la modalité d'évaluation. Dans le cadre d'une meilleure compréhension de la réduction d'endurance musculaire observée chez certains patients dans la modalité nécessitant de répéter des inspirations soutenues contre-résistance, il serait intéressant d'intercaler des mesures de fatigabilité (*i.e.* répétitions de PMI entre les blocs, éventuellement complétées par des mesures de contractilité du diaphragme). D'un point de vue clinique, l'absence de réduction de l'endurance musculaire évaluée par hyperpnée isocapnique, modalité reflétant plus fidèlement la ventilation d'effort, chez les patients MV, n'est pas en faveur d'une incorporation de ce test en routine clinique. Néanmoins, en raison de ces liens intéressants avec certains marqueurs cliniques, et au regard de données positives existantes chez le patient BPCO (*e.g.* [234]), il serait intéressant d'évaluer l'efficacité d'un entraînement par hyperpnée isocapnique chez le patient MV. Nos données préliminaires conduites chez quelques adultes MV sont en faveur de bénéfices physiologiques et psychologiques intéressants, et devront être confirmées sur des échantillons plus importants. Cependant, au regard des problèmes de faisabilité constatés chez quelques patients dans la réalisation du test EHI, il sera nécessaire d'évaluer l'observance à long-terme relative à cette modalité d'entraînement des muscles respiratoires.

La force musculaire périphérique, notamment des membres inférieurs, est réduite chez de nombreux patients MV. L'ampleur de cette faiblesse semble dépendante du cumul de facteurs favorisant l'atrophie musculaire. Le déconditionnement musculaire lié à l'adoption d'un comportement sédentaire est sans doute le facteur prédominant chez les patients présentant une atteinte légère à modérée. Nous avons en effet montré uniquement de faibles déficits de volume et de force des muscles des membres inférieurs chez des patients présentant des niveaux d'APH satisfaisants [34, 205]. En revanche, différents facteurs additionnels comme l'inflammation, le

stress oxydatif ou la corticothérapie peuvent contribuer à une faiblesse musculaire plus prononcée chez des patients avec un phénotype plus sévère. Dans ce cas, un programme de reconditionnement musculaire seul pourrait ne pas être suffisant pour retrouver des niveaux de force musculaire satisfaisants. Ainsi, la considération et la prise en charge des facteurs de risques évoqués précédemment, en amont ou en parallèle de la conduite d'un programme d'activité physique adaptée, sera nécessaire pour optimiser les chances de retrouver une fonction musculaire proche de la normalité. D'un point de vue clinique, il semble essentiel de mesurer cette force musculaire directement, cette dernière étant difficilement prédictible par des tests de terrains. Cette observation est illustrée par la faible corrélation que nous avons trouvée entre la force des extenseurs du genou et le 1-min STS [29]. Elle est également supportée par les corrélations modérées observées récemment entre la force des extenseurs du genou et différents tests fonctionnels comme un test de puissance anaérobie basé sur une montée d'escalier, un test de triple bonds ou un test de détente vertical chez des adultes MV [235]. Basé sur ces associations, et sur le fait que la méthode de référence pour mesurer une force musculaire reste l'utilisation d'un dynamomètre isocinétique (*e.g.* Biodex), les auteurs de cette dernière étude ont recommandé l'utilisation de ces tests (et notamment le test de montée d'escalier) pour prédire la FMV des extenseurs du genou [235]. Néanmoins, comme mentionné dans une lettre à l'éditeur publiée en 2019 avec ma collègue Zoe Saynor [236] (**Fiche de synthèse n°16**), la reproductibilité de ces tests de terrains reste à établir, particulièrement chez des patients MV pouvant présenter des anomalies de l'équilibre postural. D'autre part, les corrélations modérées dans cette étude sont statistiquement insuffisantes pour supporter l'idée d'utiliser ces tests comme substituts valides de la force des extenseurs du genou. Enfin, comme mentionné dans la section 4-2, les bancs de force avec jauges de contraintes constituent une alternative tout à fait viable et bien moins onéreuse que la dynamométrie isocinétique pour évaluer la force isométrique de ce groupe musculaire, méthode que nous recommandons en routine clinique pour évaluer cette fonction chez l'enfant et l'adulte MV.

Nous avons trouvé une endurance et une fatigabilité des muscles périphériques normale chez des patients MV avec atteinte légère à modérée et présentant des niveaux d'APH satisfaisants. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'absence de perturbations du métabolisme musculaire oxydatif et de troubles spécifiques de la contractilité musculaire. Il n'y a donc pas lieu de redouter une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue dans cette catégorie de patients sur ce type d'efforts localisés, non limités par une forte contrainte cardiorespiratoire. A l'heure actuelle, il ne me semble pas nécessaire de systématiser la mesure d'endurance musculaire périphérique en routine clinique chez l'ensemble des patients MV. Néanmoins, en raison de la

## Fiche de synthèse n°16 : Évaluation de la fonction musculaire périphérique dans la MV : pourquoi et comment ?

- Une dysfonction musculaire périphérique impacte négativement la tolérance à l'effort et l'engagement dans une activité physique régulière chez des patients MV.
- Ces conséquences fonctionnelles sont associées à une augmentation du risque d'hospitalisation et une altération de la qualité de vie
- Une détection précoce et précise des anomalies musculaires est essentielle pour améliorer la prise en charge de cette manifestation secondaire de la maladie.
- Différents tests de terrain (*e.g.* montées d'escalier, détente verticale, levers de chaise) ont été proposés récemment dans la littérature pour évaluer les capacités musculaires des patients MV.
- Ces tests ne présentent cependant pas encore les garanties de reproductibilité et de validité (*vs. gold standard* pour évaluer la force et l'endurance musculaire) chez ces patients.
- L'utilisation d'une chaise isométrique semble un bon compromis pour évaluer de manière fiable la fonction musculaire (*i.e.* force, endurance, fatigabilité) dans la MV.
- Cette méthode, en raison de son moindre coût et sa facilité d'utilisation, représente une bonne alternative aux dynamomètres isocinétiques pour évaluer la fonction musculaire des patients.



[Respir Care](#). 2019 Feb;64(2):238-240. doi: 10.4187/respcare.06692.

### Assessment of Peripheral Muscle Function in Cystic Fibrosis: Why and How?

Gruet M<sup>1</sup>, Saynor Z<sup>2</sup>.

#### Author information

1 LAMHESS Université de Toulon Toulon, France [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr).

2 Department of Sport and Exercise Science Faculty of Science University of Portsmouth Portsmouth, United Kingdom.

#### Comment in

Clinical Usefulness of Functional Tests of Leg Muscle Strength and Power in Adults With Cystic Fibrosis. [Respir Care. 2019]

#### Comment on

Functional Tests of Leg Muscle Strength and Power in Adults With Cystic Fibrosis. [Respir Care. 2019]

potentielle influence de la nature de la mutation CFTR sur le fonctionnement de la protéine au niveau du muscle squelettique, il sera nécessaire de confirmer ces résultats chez des patients présentant un génotype sévère. Un autre aspect important est de déterminer à quel point ces résultats basés sur des exercices locaux peuvent être utiles à la compréhension des limitations à l'effort sur des exercices globaux de forte intensité. En effet, malgré les quelques critiques émises aux sous-chapitres et sections précédentes sur le transfert des efforts maximaux dans la vie quotidienne des patients, certains indicateurs du potentiel maximal aérobie des patients comme la  $\dot{V}O_{2pic}$  restent d'importants indicateurs indépendants du pronostic vital des patients. La compréhension des facteurs physiologiques contribuant aux limitations des capacités maximales aérobies des patients reste donc un enjeu de recherche important. Cette question reste néanmoins extrêmement complexe au regard de la multitude de facteurs physiologiques mais également psychologiques qui interagissent dans ces limitations. Une limitation musculaire périphérique au cours d'une EFX chez les patients MV peut être reliée à différents facteurs qui agissent en interaction :

- un déficit de force musculaire relié à une atrophie musculaire,
- une perturbation de l'oxygénation musculaire consécutive à un apport faible en  $O_2$  au niveau pulmonaire, une compétition pour l' $O_2$  avec les muscles respiratoires et une perfusion musculaire altérée,
- une fatigabilité musculaire précoce reliée aux facteurs précédents mais également à des perturbations intrinsèques de la contractilité musculaire.

Certaines de ces anomalies musculaires sont ici principalement la conséquence (1) des limitations respiratoires (les perturbations spécifiques de la fonction cardiaque restant rares chez les enfants et jeunes adultes MV avec atteinte légère à modérée) à l'effort des patients et des perturbations des échanges gazeux qui en découlent et (2) du niveau de déconditionnement musculaire (*e.g.* influence directe sur le réseau capillaire musculaire). Dans des conditions qui s'affranchissent de l'influence directe de ces facteurs respiratoires, et chez des patients présentant des niveaux d'APH normaux, nos résultats suggèrent un métabolisme oxydatif et une contractilité musculaire normale chez des patients MV. Ainsi, en considérant cette absence de trouble musculaire qualitatif intrinsèque à la maladie, on pourrait théoriquement retrouver des valeurs de  $\dot{V}O_{2pic}$  normales chez des patients MV présentant une fonction respiratoire normale (*i.e.*  $\sim VEMS > 90\%pred$ ), un volume musculaire préservé et des niveaux d'APH normaux. Evidemment, une telle hypothèse reste très difficile à vérifier en pratique au regard de la difficulté d'identifier des patients MV réunissant ces différentes caractéristiques. À ma

connaissance, seule l'étude conduite par Selvadurai *et al.* [237] s'en rapproche. Dans cette étude 16 filles MV et 16 filles saines (âge :  $15 \pm 2$  ans), toutes recrutées dans des clubs de sports « élites », ont participé à cette étude. Les deux groupes présentaient donc des niveaux d'APH proches et élevés. D'autre part, les filles MV présentaient une fonction respiratoire normale (*i.e.* VEMS :  $96 \pm 9\%$  pred). Aucune différence de  $\dot{V}O_{2pic}$  n'a été retrouvée entre les deux groupes. Cette étude reste néanmoins difficile à interpréter pour différentes raisons. Malgré des volumes musculaires normaux, les filles MV présentaient une FMV des membres inférieurs réduite comparativement aux filles saines. Ce résultat suggère, contrairement à notre étude [34] et d'autres études de la littérature (*e.g.* [172]), une anomalie de la contractilité musculaire périphérique, qui, de manière surprenante, n'affecte pas le potentiel maximal aérobie des filles MV dans cette étude. L'absence de liens entre FMV et potentiel maximal aérobie peut sans doute s'expliquer par des déclinés de FMV relativement modérés dans cette étude. On peut penser que le manque de force musculaire est critique dans la performance à un effort maximal aérobie lorsque la faiblesse musculaire est sévère (*e.g.* FMV < 30% pred) mais que son influence est plus modérée pour des déficits de force intermédiaires. Cette hypothèse est supportée par la force des corrélations retrouvées dans la littérature entre FMV des extenseurs du genou et PMA sur une EFX, qui est généralement élevée avec une population très hétérogène et incluant des patients avec un déficit de force musculaire sévère, mais qui reste faible voir non significative dans des groupes plus homogènes ne présentant pas ou peu de déficit de force. Concernant l'altération de contractilité musculaire à l'origine d'une réduction de FMV en dépit d'un volume musculaire normal, on pourrait ici encore supposer un génotype CFTR défavorable aux patientes recrutées dans cette étude. Cette hypothèse reste néanmoins peu probable au regard du phénotype général très léger des filles de cette étude. Une dernière possibilité serait liée à des anomalies physiologiques spécifiques au sexe féminin dans cette maladie. Il a été démontré l'existence de différences entre les hommes et les femmes sur différents aspects de la maladie (*i.e. cystic fibrosis gender gap*), à l'origine d'une espérance de vie plus faible chez les femmes MV, malgré le contrôle de différentes comorbidités [238-240]. Les raisons sont méconnues mais pourraient inclure des infections plus fréquentes et des niveaux inflammatoires plus élevés [240, 241]. Néanmoins, le lien entre ces facteurs et la contractilité musculaire dans la MV reste à ce jour purement spéculatif.

Le débat sur un trouble musculaire intrinsèque à la MV, indépendant de l'influence directe de facteurs respiratoires ou du déconditionnement musculaire, reste ouvert, de même que le transfert des observations obtenues sur des exercices locaux à des exercices globaux. Dans le futur, il semble important de combiner les deux approches au sein d'une même étude,



avec un contrôle des différents facteurs confondants comme le niveau d'APH, et une stratification adaptée des patients basée sur le génotype CFTR et la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Nous avons formalisé cette proposition dans le cadre d'une participation au *Crosstalk* publié en 2017 dans *Journal of Physiology* : « *Skeletal muscle oxidative capacity is/is not altered in patients with cystic fibrosis* » [217, 218] (**Fiche de synthèse n°17**).

Jusqu'à présent, j'ai décrit un rationnel justifiant l'étude de la fatigabilité musculaire dans les MRC avec des arguments essentiellement « périphériques » (*e.g.* altérations du couplage excitation-contraction). Néanmoins, la perte de force au cours d'un exercice musculaire fatigant peut également survenir de mécanismes se trouvant en amont de la jonction neuromusculaire (*i.e.* mécanismes centraux). Dans notre étude mesurant la fatigabilité musculaire dans la MV [34], le rationnel en faveur de perturbations spécifiques de la commande centrale était limité chez des patients avec atteinte respiratoire légère à modérée. Néanmoins, la protéine CFTR s'exprimant dans les neurones cérébraux humains [242] et notamment dans différentes régions cérébrales impliquées dans la régulation de la fatigabilité musculaire [242, 243], il restait envisageable de retrouver un déficit d'activation centrale plus marqué à l'effort chez les patients MV. Nous n'avons pas retrouvé de différences en matière de cinétiques de déclin du niveau d'activation centrale (mesuré par la technique de la secousse surimposée à partir de stimulations magnétiques du nerf fémoral) entre patients MV et individus sains [34], rejetant cette hypothèse. L'absence d'anomalies d'activation centrale à l'effort, spécifiques à la MV, devra être confirmée chez des patients présentant des génotypes plus sévères.

Indépendamment de facteurs génétiques, les patients MRC, et particulièrement les patients avec un phénotype sévère, peuvent présenter différentes anomalies de la fonction cérébrale, en lien notamment avec des niveaux d'hypoxémie élevés. Comme nous le verrons spécifiquement dans le **sous-chapitre 6**, différentes données accumulées au cours de cette dernière décennie sont en faveur de nombreuses altérations de la fonction cérébrale, observées principalement au repos chez des patients MRC avec un phénotype sévère. Notre hypothèse, testée dans le projet NEUROX chez le patient SAOS, est que ces anomalies peuvent persister au cours d'un effort physique, et peuvent contribuer, au même titre que les facteurs périphériques, à une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue et une intolérance à l'effort global.

Pour mener à bien ce projet, nous avons envisagé d'utiliser, parmi d'autres techniques d'investigation neuromusculaire, la technique de TMS pour évaluer la fonction corticospinale des patients au cours de contractions musculaires fatigantes. En raison de son rôle important

**Fiche de synthèse n°17** : Des tests d'effort multimodaux sont nécessaires pour apprécier les répercussions fonctionnelles d'une altération du métabolisme musculaire oxydatif dans la MV

- Les exercices de fatigabilité musculaires locaux à contrainte respiratoire minimale ont l'avantage d'isoler le muscle, permettant l'étude de son fonctionnement indépendamment des limitations cardiorespiratoires chez le patient MV.
- Ces tests locaux présentent néanmoins une validité écologique discutable.
- Ces tests locaux devraient être associés à des évaluations « corps entier » afin d'apprécier les potentielles répercussions fonctionnelles d'une altération du métabolisme musculaire oxydatif.



**is needed to truly determine the functional consequences of altered skeletal muscle oxidative capacity in cystic fibrosis**

Mathieu Gruet<sup>1</sup> and Zoe Saynor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulon, LAMHESS, France

<sup>2</sup>Department of Sport and Exercise Science, Faculty of Science, University of Portsmouth, Portsmouth, UK

Email: [gruet@univ-tln.fr](mailto:gruet@univ-tln.fr)

dans les activités locomotrices, et parce que les muscles des membres inférieurs sont en général les plus affectés chez les patients MRC [21, 35], nous avons projeté d'appliquer cette méthode au cours de contractions des extenseurs du genou, avec des réponses enregistrées au niveau du quadriceps fémoral. La littérature scientifique avant 2012 étant très limitée sur l'utilisation de la TMS lors de contractions sollicitant les membres inférieurs, nous avons alors projeté de réaliser différentes études méthodologiques en amont du projet NEUROX, dans l'objectif de proposer une méthodologie adaptée à l'étude des mécanismes corticospinaux de la fatigabilité des extenseurs du genou dans les MRC.

## **5 - Évaluation des adaptations corticospinales à la fatigabilité musculaire par stimulation magnétique transcrânienne : considérations méthodologiques**

### 5-1 Introduction à la technique de TMS appliquée au cortex moteur

La technique de stimulation magnétique appliquée au cortex moteur a été décrite pour la première fois dans une étude clinique par Barker *et al.* [244] en 1985. Les stimulateurs et bobines associées connaîtront par la suite plusieurs évolutions technologiques, permettant aujourd'hui l'utilisation de la technique de TMS dans différents contextes physiologiques et physiopathologiques. La TMS consiste à délivrer avec un stimulateur une impulsion magnétique, transmise au cortex cérébral par le biais d'une bobine. Les variations du champ magnétique résultant vont conduire à la génération d'un courant électrique au niveau de la zone du crâne ciblée qui pourra induire, si l'intensité de stimulation est suffisante, une dépolarisation des neurones de cette zone. Cette technique, du fait de sa nature indolore, est une réelle innovation technologique par rapport à la stimulation transcrânienne électrique, technique à usage limité en raison de la douleur provoquée.

Les applications de la TMS sont très larges, liées à la possibilité de faire varier la localisation, l'intensité et la fréquence de stimulation. Il existe globalement deux grands types d'utilisation de cette technique. Tout d'abord, cette technique peut être utilisée à haute fréquence et faible intensité : on parle de « stimulation répétitive » (*i.e.* rTMS) qui possède de nombreuses applications thérapeutiques (*e.g.* traitement de la douleur chronique [245], traitement des dépressions [246]). La TMS peut également être utilisée dans un cadre de recherche expérimentale avec des stimulations basses fréquences (généralement des stimulations simples ou doubles) et des intensités plus élevées (*e.g.* au-dessus du seuil moteur). Appliquée au cortex moteur, la TMS permet d'évoquer des potentiels d'action voyageant le long de la moelle épinière jusqu'au muscle ciblé, permettant l'étude des voies cortico-motrices et de leur plasticité.

Les applications autour de TMS appliquée au cortex moteur vont largement se développer à partir de la fin des années 90, particulièrement dans le domaine des sciences du mouvement humain. Par exemple, cette technique va être utilisée pour améliorer la compréhension des

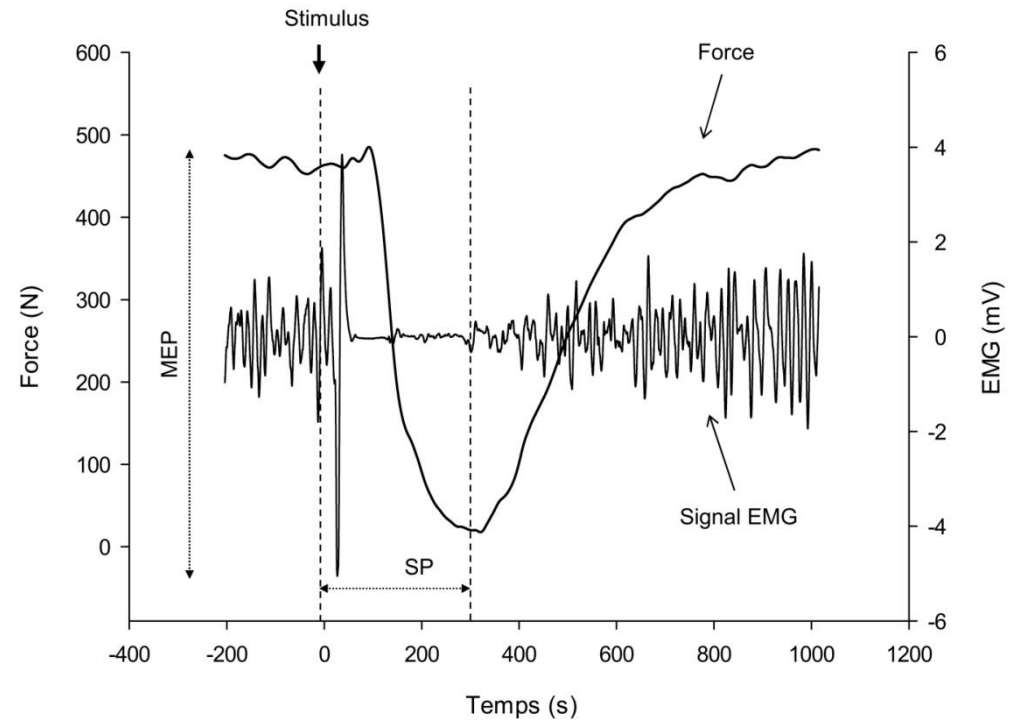
mécanismes corticospinaux impliqués dans la régulation du contrôle postural [247] et de la locomotion [248]. Plus récemment, la TMS du cortex moteur a été utilisée pour apprécier les adaptations corticospinales à différentes modalités d'entraînements physiques, autant chez l'individu sain [249] que pathologique [250]. Mais c'est surtout dans le cadre d'une meilleure compréhension des mécanismes corticospinaux de la fatigabilité musculaire que cette technique va connaître son plus large essor [251]. Cet engouement va chronologiquement coïncider avec le développement de certaines théories à la fin des années 90 plaçant le cerveau comme régulateur central dans le développement de la fatigabilité musculaire et l'arrêt de l'effort physique (*e.g.* « *central governor model* » [252]).

Historiquement, la compréhension des mécanismes centraux impliqués dans la perte de force musculaire à l'effort a toujours été en retrait par rapport aux connaissances relatives aux mécanismes périphériques. Ce retard peut s'expliquer par les limitations inhérentes aux technologies et méthodes utilisées pour apprécier le fonctionnement des voies corticospinales au cours de l'effort musculaire (*e.g.* [253, 254]). C'est particulièrement le cas de la technique de secousse surimposée, méthode de référence pour mesurer un déficit d'activation centrale. Cette technique, consistant à mesurer le surplus de force induit par stimulation du nerf moteur innervant le groupe musculaire d'intérêt au cours d'une CMV, ne permet aucune différenciation des mécanismes spinaux et supraspinaux impliqués dans la perte de force. D'autre part, elle n'apporte aucune indication sur les mécanismes d'excitabilité ou d'inhibition corticospinaux qui peuvent être associés au développement de la composante centrale de la fatigabilité musculaire.

Il est possible d'enregistrer à la fois des réponses mécaniques et EMG consécutivement à une stimulation du cortex moteur d'intensité suffisante. Suivant le principe de la technique de stimulation surimposée appliquée aux nerfs périphériques, une stimulation délivrée au cortex moteur lors d'une CMV peut provoquer une force additionnelle dans le groupe musculaire ciblé par la stimulation [255]. Cette augmentation de force au cours d'un exercice musculaire peut être interprétée comme le développement d'une composante supraspinale de la fatigabilité musculaire [251, 255]. En d'autres termes, ce surplus de force témoigne d'adaptations au niveau et/ou en amont du cortex moteur qui limitent la commande centrale. Différentes réponses électriques, recueillies par EMGs au niveau du muscle ciblé, peuvent également être analysées après une stimulation magnétique du cortex moteur. La TMS va induire un potentiel moteur évoqué (*motor-evoked potential*, MEP), reflet de l'excitabilité des voies corticospinales, suivi, lorsque la stimulation est évoquée sur muscle contracté, d'une période d'interruption de l'activité EMG, communément nommée « période de silence » (*silent period*, SP). La durée de

la SP est généralement interprétée comme étant le reflet d'une inhibition corticospinale. Une représentation visuelle du signal de force et des indicateurs EMG au cours d'une CMV avec surimposition d'une stimulation par TMS est proposée en **Figure 16**. Les amplitudes et/ou durées de ces réponses EMG induites par TMS peuvent être modifiées au cours de contractions fatigantes. Pour différentes raisons méthodologiques, les mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire sont généralement appréciés au cours de contractions isométriques prolongées. Au cours de ces dernières, on observe généralement l'installation progressive d'une composante supraspinale à la fatigabilité, accompagnée d'une augmentation de l'inhibition corticospinale [256]. Néanmoins, la cinétique de ces réponses, et notamment des MEP (*i.e.* indicateur de l'excitabilité corticospinale), reste très variable d'une étude à une autre. Cette très grande disparité des réponses à la TMS au cours d'un exercice fatigant est illustrée dans une revue de littérature que nous avons rédigé en 2013 [256] (**Fiche de synthèse n°18**). Au moment de la préparation de cette dernière, et au cours de la réalisation de différentes expérimentations préliminaires, nous nous sommes rendu compte que de nombreux aspects méthodologiques étaient susceptibles d'expliquer une telle variabilité des réponses corticospinales à l'exercice fatigant. D'autre part, la plupart des données méthodologiques relatives à l'utilisation de la TMS dans le cadre de l'étude de la plasticité neuromusculaire étaient issues du membre supérieur (*i.e.* interosseux palmaires et biceps brachial). En raison des différences de projections des voies corticospinales entre le membre supérieur (*e.g.* forte représentation corticale des muscles de la main) et le membre inférieur (*e.g.* faible représentation corticale du quadriceps), il était alors possible d'envisager d'importantes différences de réponses à la TMS entre les membres supérieurs et d'autres muscles avec un intérêt fonctionnel supérieur dans le cadre de nos préoccupations sur les activités locomotrices.

L'objectif des prochaines sections est de présenter l'influence de différents aspects méthodologiques sur les réponses à la TMS obtenues avant, pendant ou à l'issue de contractions musculaires fatigantes. À terme, ces travaux avaient un double objectif : (1) faciliter la comparaison des études TMS utilisant une méthodologie différente pour apprécier les adaptations corticospinales associées au développement de la fatigabilité musculaire et (2) faciliter la création d'un protocole d'évaluation de la fonction du quadriceps avec ajout de procédures de stimulation du cortex moteur et des nerfs périphériques, permettant d'apprécier les adaptations corticospinales à l'exercice fatigant chez le patient MRC avec un protocole offrant à la fois des garanties de validité et de faisabilité.



**Figure 16 : Mesures EMG et mécaniques évoquées par TMS**

EMG = électromyographie ; MEP = potentiel moteur évoqué ; SP = période de silence ; TMS = stimulation magnétique transcrânienne. Photo issue de la base de données INSERM (<https://www.images.inserm.fr/fr>) ; © Inserm/Latron, Patrice). Graphique adapté depuis Gruet *et al.* [257].

## Fiche de synthèse n°18 : Stimulation du cortex moteur et des voies corticospinales pour évaluer la fatigue musculaire chez l'homme

- Cette revue discute des adaptations corticospinales à la fatigue chez l'homme.
- La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) appliquée sur muscle relâché permet de mettre en évidence des modifications des potentiels moteurs évoqués avec la fatigue.
- Cette modulation de l'excitabilité corticospinale ne semble pas directement liée aux caractéristiques de la tâche motrice, appelant à des mesures sur le muscle contracté.
- Au cours de contractions musculaires maximales et sous-maximales prolongées, l'activation volontaire déterminée par TMS diminue, suggérant une composante supraspinale à la fatigue.
- Cette origine supraspinale n'exclue pas l'influence potentielle de facteurs spinaux à la fatigue, appelant à l'utilisation concomitante de stimulations cervico-médullaires.
- Une normalisation des réponses corticospinales au potentiel d'action musculaire obtenu de manière concomitante est nécessaire pour déterminer l'influence des voies corticospinales dans la fatigue.
- La double stimulation TMS permet de mettre en évidence le rôle de l'inhibition intracorticale dans l'apparition de la fatigue centrale.
- La prise en compte de (1) l'état du muscle (*e.g.* repos *vs.* contracté) lors de la TMS et (2) de la nature de la tâche fatigante est essentielle dans l'interprétation des adaptations corticospinales à la fatigue.

# NEUROSCIENCE REVIEW

[Neuroscience](#). 2013 Feb 12;231:384-99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.058. Epub 2012 Nov 3.

## Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue.

[Gruet M<sup>1</sup>](#), [Temesi J](#), [Rupp T](#), [Levy P](#), [Millet GY](#), [Verges S](#).

### Author information

<sup>1</sup> INSERM U1042, Grenoble F-38000, France. [gruetma@gmail.com](mailto:gruetma@gmail.com)

### Abstract

This review aims to characterize fatigue-related changes in corticospinal excitability and inhibition in healthy subjects. Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been extensively used in recent years to investigate modifications within the brain during and after fatiguing exercise. Single-pulse TMS reveals reduction in motor-evoked potentials (MEP) when measured in relaxed muscle following sustained fatiguing contractions. This modulation of corticospinal excitability observed in relaxed muscle is probably not specific to the fatigue induced by the motor task. During maximal and submaximal fatiguing contractions, voluntary activation measured by TMS decreases, suggesting the presence of supraspinal fatigue. The demonstration of supraspinal fatigue does not eliminate the possibility of spinal contribution to central fatigue. Concomitant measurement of TMS-induced MEP and cervicomedullary MEP in the contracting muscle, appropriately normalized to maximal muscle compound action potential, is necessary to determine the relative contribution of cortical and spinal mechanisms in the development of central fatigue. Recent studies comparing electromyographic (EMG) responses to paired-pulse stimuli at the cortical and subcortical levels suggest that impaired motoneuron responsiveness rather than intracortical inhibition may contribute to the development of central fatigue. This review examines the mechanical and EMG responses elicited by TMS (single- and paired-pulse) and cervicomedullary stimulation both during and after a fatiguing exercise. Particular attention is given to the muscle state and the type of fatiguing exercise when assessing and interpreting fatigue-induced changes in these parameters. Methodological concerns and future research interests are also considered.



## 5-2 Intensité de la contraction et réponses EMG et mécaniques à la TMS

Les réponses TMS peuvent se mesurer sur muscle relâché ou contracté, et dans ce dernier cas à différents niveaux de force musculaire. Lors de la réalisation d'une contraction volontaire, l'excitabilité des neurones corticospinaux augmente. Ainsi, pour une stimulation du cortex moteur d'intensité donnée, l'amplitude de la MEP sera nettement plus importante sur muscle contracté que sur muscle relâché [258]. Les MEP présentent également une variabilité inter-essais supérieure sur le muscle relâché comparativement au muscle contracté [259], indiquant un aspect plus aléatoire de l'excitabilité corticospinale en l'absence d'effort musculaire. Enfin, la SP, indicateur d'inhibition corticospinale, ne peut se mesurer que si la stimulation par TMS est réalisée sur le muscle contracté. Pour ces différentes raisons, il semble plus adéquat d'apprécier les réponses EMG à la TMS sur un muscle se contractant à un niveau de force donné.

Dans ce cadre d'une évaluation de la fonction corticospinale, avec ou en absence de situation de fatigue, les participants sont amenés à réaliser de nombreuses contractions brèves à une intensité donnée avec un *feedback* visuel (*e.g.* maintien d'une contraction de 4-s à 30% FMV), avant la délivrance de la stimulation par TMS. Il est courant dans la pratique, même chez des participants habitués à ces procédures, d'adopter, souvent involontairement, différentes stratégies pour atteindre un niveau de force donné. Les participants peuvent par exemple augmenter leur niveau de force graduellement jusqu'à la cible, ou alors l'atteindre rapidement voir le dépasser avant de redescendre graduellement au niveau ciblé. Le *timing* de l'application du stimulus peut également varier à l'appréciation de l'expérimentateur ou de l'automatisation. Par exemple, le stimulus peut être déclenché automatiquement, immédiatement une fois le niveau de force cible atteint, ou alors manuellement après le maintien du plateau de force pendant 1 à 2 secondes. Il existe donc différentes manières d'atteindre un même niveau de force absolu et de déclencher le stimulus.

En raison de la très grande sensibilité des réponses EMG à la TMS (notamment des MEP) au niveau de force et au temps de contraction, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle la manière d'atteindre un niveau de force absolu donné pourrait influencer les réponses EMG et mécaniques à la TMS.

L'objectif de notre étude, publiée en 2013 [260] était donc de tester 3 manières classiques d'atteindre un niveau de force donné sur l'amplitude et la variabilité des réponses EMG (*i.e.*

MEP et SP) et mécaniques (*i.e.* secousse surimposée) induites par TMS. Les réponses ont été obtenues sur le quadriceps, au cours de contractions isométriques des extenseurs du genou réalisées à deux niveaux de forces (intensité faible et intensité moyenne) classiquement utilisés dans la littérature. Cette étude est résumée dans la **Fiche de synthèse n°19**.

Huit adultes sains ont réalisé 3 conditions différentes à 2 niveaux de force différents : 10% FMV et 50% FMV : (1) augmenter progressivement la force pour atteindre 10% FMV en ~2s (*increasing*, INC<sub>10%</sub>); (2) atteindre rapidement 10% FMV et maintenir le plateau ~2s (*plateau*, PLA<sub>10%</sub>); (3) contracter rapidement à 20% FMV et descendre progressivement en ~1-2s à 10% FMV (*decreasing*, DEC<sub>10%</sub>); (4) contracter rapidement à 40% FMV et maintenir la force pendant ~1s puis augmenter progressivement la force pour atteindre 50% FMV en ~1-2s (*increasing*, INC<sub>50%</sub>); (5) atteindre rapidement 50% FMV et maintenir le plateau ~2s (*plateau*, PLA<sub>50%</sub>); (6) contracter rapidement à 60% FMV et descendre progressivement en ~1-2s à 50% FMV (*decreasing*, DEC<sub>50%</sub>) (**Figure 17**). Pour les conditions PLA, les stimulations ont été déclenchés après le maintien du plateau pendant 2-s. Pour les conditions INC et DEC, les stimuli ont été délivrés automatiquement après atteinte du niveau de force désiré. Quatre essais ont été réalisés pour chaque condition. Les coefficients de variation et les moyennes sur les 4 essais ont été calculées pour les MEP, SP et secousses surimposées.

Le résultat principal de cette étude a été de retrouver une amplitude des MEP et des secousses surimposées inférieures dans la condition DEC<sub>10%</sub>, comparativement aux conditions PLA<sub>10%</sub> et INC<sub>10%</sub>. Cet effet n'a pas été retrouvé dans les conditions réalisées à 50% FMV. La durée de la SP n'a pas été affectée par les différentes conditions mais a démontré plus de variabilité dans les conditions DEC.

Cet effet « condition » pourrait s'expliquer tout d'abord par des différences de niveaux EMG avant de délivrer la stimulation. Néanmoins, le niveau d'EMG pré-stimulus était similaire entre les conditions PLA, DEC et INC, rejetant cette hypothèse. Dans la condition DEC<sub>10%</sub>, les modifications de l'amplitude des MEP, sans changements de la SP, suggèrent qu'une diminution transitoire de l'excitabilité spinale a pu contribuer à des amplitudes de MEP plus faibles lors du passage de 20 à 10% FMV. Cette dépression transitoire de l'excitabilité spinale dans la condition DEC<sub>50%</sub> a pu être masquée par le niveau global d'excitabilité spinale largement supérieur pour réaliser une contraction à 50% FMV vs. 10% FMV. Enfin, il est

## Fiche de synthèse n°19 : Impact de la manière d'atteindre un niveau de force sur les réponses induites par TMS

- L'excitabilité et l'inhibition corticospinale sont souvent déterminées pendant des contractions volontaires réalisées à certains pourcentages de force maximale.
- La manière d'atteindre un niveau de force influence l'amplitude des potentiels moteurs évoqués par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) mais n'a pas d'influence sur la période de silence.
- Des instructions précises fournies au participant sur la manière d'atteindre un niveau de force avant le stimulus TMS sont nécessaires pour réduire la variabilité de l'excitabilité corticospinale.
- Atteindre rapidement un niveau de force sans l'excéder et le maintenir avant le stimulus TMS permet de réduire la variabilité des potentiels moteurs évoqués.



[Muscle Nerve](#), 2013 Sep;48(3):430-2. doi: 10.1002/mus.23786. Epub 2013 Jul 15.

### Effect of different approaches to target force on transcranial magnetic stimulation responses.

Gruet M<sup>1</sup>, Temesi J, Rupp T, Millet GY, Verges S.

#### Author information

1 Laboratoire HP2, U1042 INSERM, Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

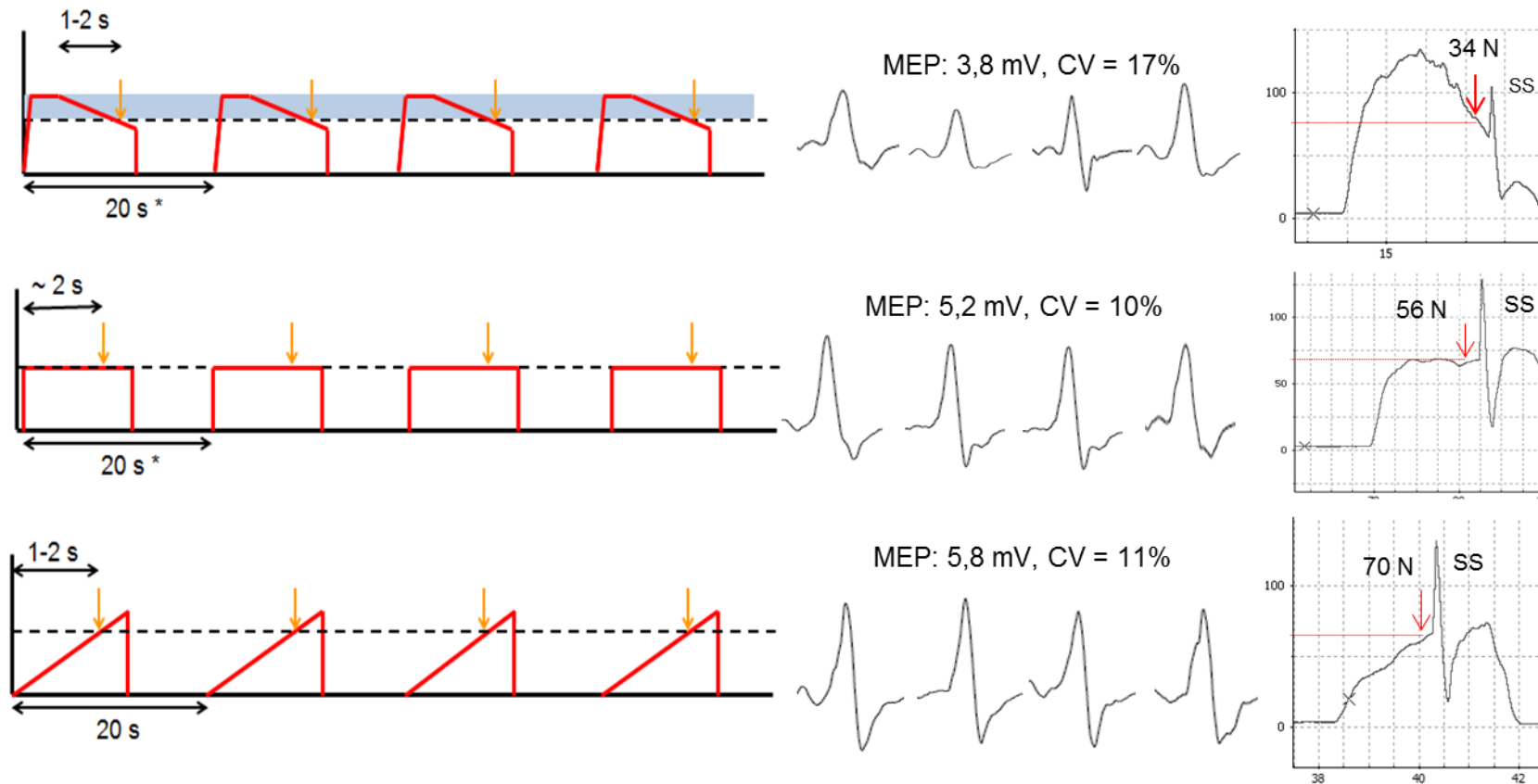
#### Abstract

**INTRODUCTION:** The aim of this study was to determine whether the manner in which a target force is approached can influence the electromyographic (EMG) and mechanical parameters evoked by transcranial magnetic stimulation (TMS) during brief muscle contractions.

**METHODS:** The amplitude of motor-evoked potentials (MEP) and superimposed twitch and the duration of the silent period were recorded in 8 healthy participants in response to TMS delivered during brief isometric voluntary contractions of the quadriceps maintaining a target force (10% and 50% of maximal voluntary force) or gradually increasing or decreasing to reach this point.

**RESULTS:** MEP and superimposed twitch, unlike the silent period, are influenced by the manner of reaching a low force.

**CONCLUSIONS:** Clear instructions must be provided to research participants and patients. Rapidly increasing to a target force without exceeding it and maintaining the force before the delivery of TMS results in stable, representative MEP amplitudes.



**Figure 17 :** Impact de la manière d'atteindre un niveau de force sur l'amplitude et la variabilité des réponses évoquées par TMS  
 CV = coefficient de variation ; MEP = potentiels moteurs évoqués ; SS = secousse surimposée ; TMS = stimulation magnétique transcrânienne.

possible que le seuil de « dérecrutement » des unités motrices à 10% FMV diffère du seuil de « recrutement » des unités motrices [261], et moins de motoneurons ont pu être recrutés dans la condition DEC<sub>10%</sub>, expliquant en partie les plus faibles amplitudes des MEP retrouvées dans cette condition.

En pratique, nos résultats suggèrent qu'une attention particulière est nécessaire sur la manière d'atteindre un niveau de force donné avant de délivrer la TMS, en particulier sur des faibles niveaux de force. Il est notamment particulièrement important de ne pas dépasser le niveau de force cible avant le stimulus. L'atteinte progressive d'un niveau de force avec un court maintien du plateau (*i.e.* 1-2s) avant de délivrer la TMS permet d'obtenir des MEP, SP et secousses surimposées stables et d'amplitudes plus élevées.

### 5-3 Adaptations corticospinales aux contractions isométriques fatigantes du quadriceps

Au cours de contractions isométriques prolongées fatigantes, la secousse musculaire évoquée par stimulation du nerf périphérique sur muscle relâché diminue, indiquant une perturbation de la contractilité musculaire (*i.e.* composante périphérique de la fatigabilité). La secousse musculaire évoquée par stimulation nerveuse périphérique au cours d'une CMV peut également augmenter, indiquant un déficit d'activation volontaire (*i.e.* composante centrale de la fatigabilité), qui peut avoir une origine spinale et/ou supraspinale. Au même moment, un surplus de force sur une CMV peut également être induit par une TMS du cortex moteur, indiquant une commande corticale sous-optimale (*i.e.* composante supraspinale de la fatigabilité). De manière concomitante au développement de ces composantes périphériques et centrales de la fatigabilité, la TMS du cortex moteur a permis de mettre évidence des augmentations d'excitabilité et d'inhibition corticospinale (*i.e.* augmentation du ratio MEP/Mmax et augmentation de la SP) au cours de contractions isométriques fatigantes. Ces adaptations corticospinales ont principalement été démontrées au cours de contractions sous-maximales des fléchisseurs du bras [262, 263]. En revanche, très peu de données relatives à une analyse conjointe de la cinétique des réponses mécaniques et EMG à la TMS étaient disponibles en 2012, particulièrement pour les membres inférieurs, jusqu'à alors très peu étudiés par TMS. Au regard des différences de *pattern* de recrutement des unités motrices ou encore des différences de projections corticospinales entre les membres supérieurs et inférieurs (*e.g.* [264-

267]), il était donc envisageable de retrouver des adaptations corticospinales spécifiques à la fatigabilité des membres inférieurs.

Dans la perspective d'analyser les adaptations corticospinales associées au développement de la fatigabilité des extenseurs du genou chez le patient MRC sévère et d'apprécier l'efficacité d'un traitement sur ces anomalies centrales (*i.e.* projet NEUROX développé au **sous-chapitre 6**), il était nécessaire de décrire les adaptations corticospinales induites par un protocole de fatigabilité isométrique des extenseurs du genou. En particulier, il restait à déterminer si la composante centrale de la fatigabilité démontrée pour les extenseurs du genou par stimulation électrique du nerf fémoral (*e.g.* [268, 269]) incluait une composante supraspinale (*i.e.* commande sous-optimale du cortex moteur vers les muscles actifs) et des modifications concomitantes de l'excitabilité et de l'inhibition corticospinale.

L'objectif de cette étude, publiée en 2014 [43] était d'analyser les cinétiques des modifications corticospinales (*i.e.* analyse concomitante des réponses mécaniques et EMG induites par TMS) au cours d'un exercice isométrique fatigant des extenseurs du genou (**Fiche de synthèse n°20**).

Huit adultes sains ont réalisé un test de fatigabilité isométrique des extenseurs du genou. Le protocole consistait en des blocs de 20 s de contractions comprenant 15 s à 50% FMV suivi d'une CMV de 5 s. Ces blocs, espacés de 10 s de récupération, ont été répétés jusqu'à épuisement. Des stimulations électriques du nerf fémoral, suivies 2 s plus tard par une TMS, ont été réalisées à la fin des 15 s à 50% FMV, lors de la CMV et sur le muscle relâché au début des 10 s de récupération.

Le niveau d'activation corticale peut se déterminer par la technique de la secousse surimposée, avec une équation similaire à celle utilisée pour déterminer le niveau d'activation centrale en stimulation nerveuse périphérique. Néanmoins, la secousse musculaire induite par TMS sur le muscle relâché ne pouvant pas être comparée à la secousse surimposée en raison des très grandes variations d'excitabilité corticospinale entre muscle relâché et muscle contracté [258], il est nécessaire de l'extrapoler. Cette extrapolation nécessite la réalisation de deux voire trois contractions sous-maximales (*e.g.* 25, 50 et 75% FMV). La secousse sur muscle relâché est alors estimée via la relation linéaire entre l'amplitude des secousses surimposées et les niveaux de force volontaire associés [270]. L'activation corticale évaluée par TMS peut alors se calculer de la manière suivante :

$$[1 - (\text{secousse surimposée lors d'une CMV} / \text{secousse estimée sur muscle relâché})] \times 100.$$

## Fiche de synthèse n°20 : Dynamique des adaptations corticospinales pendant et après un exercice fatigant du quadriceps de haute intensité

- Un exercice isométrique de haute-intensité des extenseurs du genou conduit jusqu'à épuisement induit une composante supraspinale à la fatigabilité en toute fin d'effort, associée à une augmentation linéaire de l'inhibition corticospinale.
- Contrairement à ce qui est classiquement observé pour le membre supérieur, ces modifications centrales ne sont pas associées à une augmentation de l'excitabilité corticospinale.
- Les adaptations corticospinales observées (*i.e.* activation volontaire et période de silence mesurées par stimulation magnétique transcrânienne) récupèrent après quelques dizaines de secondes.
- Il semble donc nécessaire de mesurer immédiatement à épuisement les réponses corticospinales afin d'éviter une sous-estimation des modifications corticospinales liées au développement de la fatigabilité musculaire.

## Experimental Physiology

[Exp Physiol](#). 2014 Aug;99(8):1053-64. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078840. Epub 2014 Jun 6.

### Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise.

[Gruet M](#)<sup>1</sup>, [Temesi J](#)<sup>2</sup>, [Rupp T](#)<sup>3</sup>, [Levy P](#)<sup>3</sup>, [Verges S](#)<sup>4</sup>, [Millet GY](#)<sup>5</sup>.

#### Author information

- 1 Université Grenoble-Alpes, Laboratoire HP2, F-38000, Grenoble, France INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France Laboratoire Motricité Humaine, Education, Sport, Santé, Université de Toulon, France.
- 2 Université de Lyon, F-42023, Saint-Etienne, France Human Performance Laboratory, Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.
- 3 Université Grenoble-Alpes, Laboratoire HP2, F-38000, Grenoble, France INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France.
- 4 Université Grenoble-Alpes, Laboratoire HP2, F-38000, Grenoble, France INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France [sverges@chu-grenoble.fr](mailto:sverges@chu-grenoble.fr).
- 5 INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France Université de Lyon, F-42023, Saint-Etienne, France Human Performance Laboratory, Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

#### Abstract

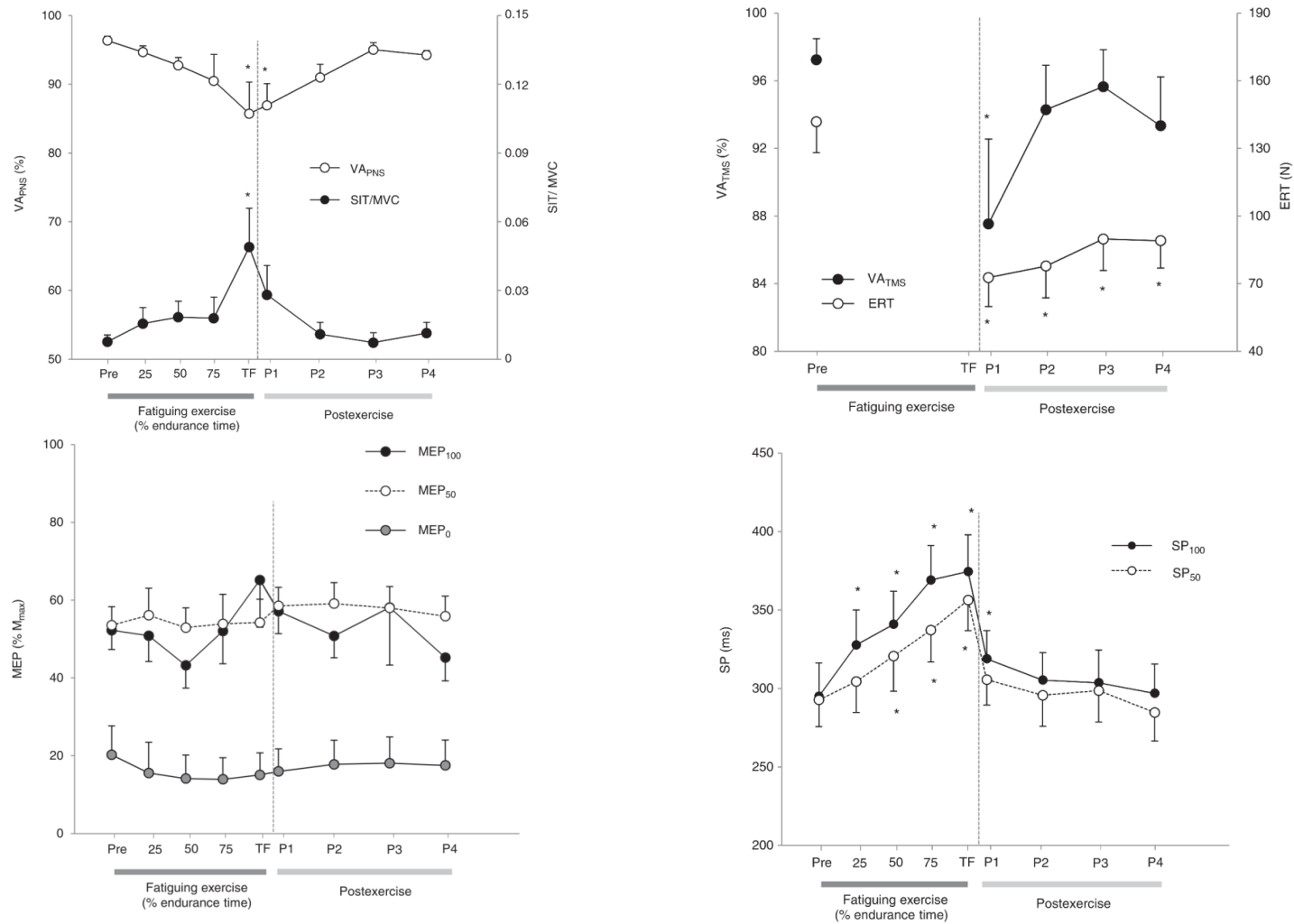
This study tested the hypothesis that during fatiguing quadriceps exercise, supraspinal fatigue develops late, is associated with both increased corticospinal excitability and inhibition and recovers quickly. Eight subjects performed 20 s contractions [15 s at 50% maximal voluntary contraction (MVC) followed by 5 s MVC] separated by a 10 s rest period until task failure. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and electrical femoral nerve stimulation (PNS) were delivered ~ 2 s apart during 50% MVC, during MVC and after MVC in relaxed muscle. Voluntary activation was assessed by TMS (VATMS) immediately before and after exercise and then three times over a 6 min recovery period. During exercise, MVC and twitch force evoked by PNS in relaxed muscle decreased progressively to  $48 \pm 8$  and  $36 \pm 16\%$  of control values, respectively (both  $P < 0.01$ ). Significant changes in voluntary activation assessed by PNS and twitch evoked by TMS during MVC were observed during the last quarter of exercise only (from  $96.4 \pm 1.7$  to  $86 \pm 13\%$ ,  $P = 0.03$  and from  $0.76 \pm 0.8$  to  $4.9 \pm 4.7\%$  MVC,  $P = 0.02$ , from baseline to task failure, respectively). The TMS-induced silent period increased linearly during both MVC (by ~ 79 ms) and 50% MVC (by ~ 63 ms; both  $P < 0.01$ ). Motor-evoked potential amplitude did not change during the protocol at any force levels. Both silent period and VATMS recovered within 2 min postexercise, whereas MVC and twitch force evoked by PNS in relaxed muscle recovered to only  $84 \pm 9$  and  $73 \pm 17\%$  of control values 6 min after exercise, respectively. In conclusion, high-intensity single-joint quadriceps exercise induces supraspinal fatigue near task failure, with increased intracortical inhibition and, in contrast to previous upper-limb results, unchanged corticospinal excitability. These changes recover rapidly after task failure, emphasizing the need to measure corticospinal adaptations immediately at task failure to avoid underestimation of exercise-induced corticospinal changes.

En raison du temps nécessaire pour réaliser ces différentes contractions sous-maximales, et donc en prévision de la récupération induite, nous n'avons pas mesuré l'activation corticale par TMS pendant l'effort mais uniquement avant l'exercice et immédiatement à épuisement, puis encore trois fois au cours de la période de récupération de 6 minutes. Le déficit d'activation corticale a été estimé au cours de l'exercice à partir de l'amplitude de la secousse surimposée lors de la CMV. En raison de la possible dépendance des modifications de l'excitabilité et de l'inhibition corticospinale aux niveaux de force sur lesquels les indicateurs sont obtenus [256], nous avons mesuré la cinétique des MEP et de la SP à 50% et 100% FMV (*i.e.* au cours des CMV).

Nous avons observé une diminution progressive de la FMV au cours du protocole de fatigabilité, indiquant un développement progressif de la fatigabilité musculaire. La secousse évoquée par stimulation du nerf fémoral sur le muscle relâché a également diminué de manière linéaire, indiquant une altération progressive de la contractilité musculaire. Les cinétiques des réponses centrales évoquées par stimulation du nerf fémoral et par TMS avant, pendant et après la tâche fatigante, sont illustrées en **Figure 18**. La chute du niveau d'activation centrale déterminé par stimulation du nerf fémoral est devenue significative uniquement en fin d'effort (*i.e.* dernier quart de l'exercice). Le développement de cette composante centrale de la fatigabilité a inclus une composante supraspinale, comme a pu en témoigner l'augmentation significative en fin d'effort de l'amplitude de la secousse surimposée par TMS. La SP a augmenté de manière linéaire dès le début de l'effort, que ce soit à 50% FMV ou lors des CMV. En revanche, le ratio MEP / Mmax n'a pas évolué au cours de la tâche fatigante, quel que soit le niveau de force considéré. L'inhibition corticospinale (*i.e.* SP) et l'activation corticale ont récupéré très rapidement, avec des valeurs non différentes de celles mesurées en pré-exercice au bout de 2 minutes de récupération. En revanche, la FMV et la contractilité périphérique étaient encore significativement réduites (*i.e.* *vs.* valeurs pré-exercice) après 6 minutes de récupération.

Le premier résultat intéressant de cette étude est qu'un exercice isométrique prolongé et fatigant des extenseurs du genou induit différentes adaptations corticospinales. La perte de force musculaire observée au cours de l'exercice comprend une composante supraspinale, qui pourrait être liée en partie à une augmentation de l'inhibition corticospinale (*i.e.* augmentation de la SP au cours de l'effort). Néanmoins, l'augmentation de la SP intervient dès le début de l'effort alors que le déficit d'activation corticale apparaît uniquement en toute fin





**Figure 18 :** Cinétique des réponses évoquées par TMS au cours de contractions isométriques fatigantes des extenseurs du genou  
 ERT = estimated resting twitch; MEP = motor-evoked potentials; M<sub>max</sub> = maximal M-wave; SP = silent period; VA<sub>PNS</sub> = voluntary activation determined by peripheral nerve stimulation; VA<sub>TMS</sub> = voluntary activation determined by transcranial magnetic stimulation. Adapté avec permission, depuis Gruet *et al.* [43].

d'effort. On peut donc supposer un effet « seuil » (*i.e.* un certain niveau d'inhibition corticospinale serait nécessaire pour induire un déficit d'activation corticale) ou l'intervention d'autres facteurs venant limiter la commande du cortex moteur avec le développement de la fatigabilité. Contrairement aux études conduites sur les fléchisseurs du bras [262, 263], ou les interosseux palmaires [271] qui ont observé un déficit d'activation corticale s'installant dès le début de l'effort et augmentant de manière progressive, nous avons retrouvé ce déficit seulement en fin d'exercice. Des différences au niveau des projections corticospinales entre membres inférieurs et membres supérieurs [264, 266], ou un rôle inhibiteur différent des afférences musculaires III-IV sur les voies corticospinales entre muscles extenseurs et fléchisseurs [272] pourraient en partie expliquer ces différences de cinétiques de déficit d'activation corticale. Il est également possible que des spécificités de notre protocole puissent également contribuer au développement tardif de la composante supraspinale de la fatigabilité. En particulier, le cumul d'un temps d'effort relativement court (*i.e.* temps d'endurance de  $243 \pm 69$  s) avec une importante récupération entre les blocs pourrait expliquer cette cinétique particulière. Il est possible que minimiser la récupération et/ou augmenter le temps d'effort soit nécessaire pour observer un rôle davantage prépondérant des mécanismes supraspinaux dans le développement de la fatigabilité musculaire. Cette dernière hypothèse peut s'appuyer sur un autre résultat important de notre étude : la récupération très rapide du niveau d'activation corticale et de l'inhibition corticospinale après l'arrêt de l'effort. Ces mécanismes ont retrouvé des valeurs non différentes de celles mesurées en pré-exercice après seulement 2 minutes de récupération, alors que les indicateurs périphériques de la fatigabilité étaient encore largement diminués après 6 minutes de récupération (*e.g.* secousse musculaire sur muscle relâché ~70% des valeurs pré-exercice). Cette récupération très rapide des adaptations supraspinales liées au développement de la fatigabilité musculaire a d'importantes conséquences méthodologiques. Tout d'abord, il est fort probable que moyenniser plusieurs séries sur plusieurs minutes post-exercice pour déterminer une valeur d'activation corticale (méthode réalisée dans différentes études, *e.g.* [273-276]), puisse conduire à sous-estimer le déficit d'activation corticale. D'autre part, ces résultats suggèrent également que les études ayant étudié les mécanismes corticospinaux associés au développement de la fatigue à l'issue d'efforts « corps entier » (*e.g.* course à pied, exercices de pédalage) aient probablement sous-estimé leur influence [275-278]. En effet, dans ces études, le temps nécessaire pour le transfert du lieu de la course (*e.g.* course de type *trail* en milieu naturel) ou de l'ergocycle vers l'ergomètre nécessaire aux mesures neuromusculaires induit un temps de récupération non-négligeable (*i.e.* de 5 minutes jusqu'à plusieurs dizaines de minutes selon les études). Si cette sous-estimation peut paraître

relativement négligeable pour des efforts de plusieurs heures induisant des modifications corticospinales et supraspinales substantielles (*e.g.* Ultra-Trail du Mont-Blanc ; [277]), elle pourrait s'avérer plus problématique pour des efforts « corps entier » de durées plus faibles (*e.g.* EFX) avec des déficits d'activation corticale plus modérés.

Ainsi, nos résultats montrant (1) la sensibilité des contractions isométriques des extenseurs du genou à induire des modifications corticospinales associées au développement de la fatigabilité musculaire, (2) la récupération très rapide de ces adaptations immédiatement à l'arrêt de l'effort, nous ont conforté dans l'idée d'analyser les adaptations corticospinales associées au développement de la fatigabilité des extenseurs du genou chez le patient MRC en utilisant un ergomètre isométrique (*cf.* projet NEUROX). Il nous a semblé que la technique de TMS, utilisable alors uniquement en pré-post exercice « corps entier », n'était pas adaptée à l'appréciation des mécanismes corticospinaux impliqués dans l'intolérance à l'effort des patients MRC au cours d'un exercice de pédalage de courte durée (*e.g.* EFX). Néanmoins, avec les mêmes problématiques de transfert des résultats montrés sur des exercices locaux vers des exercices globaux, il convient de mentionner que différents facteurs sont susceptibles d'induire des modifications corticospinales spécifiques aux exercices globaux qui sont caractérisés par une demande métabolique spécifique (*e.g.* modifications de la concentration de certains neurotransmetteurs au niveau cérébral). D'autre part, comme cela sera détaillé au **sous-chapitre 6**, les exercices globaux induisent une « compétition » pour les flux sanguins entre muscles périphériques actifs, muscles respiratoires mais également le cerveau, ce qui pourrait induire chez des patients MRC sévères des altérations corticospinales spécifiques, en lien avec une altération de l'oxygénation cérébrale à l'effort. Si la technique de TMS n'est pas adaptée à l'étude de la cinétique des adaptations centrales à la fatigabilité au cours d'efforts « corps entier », il reste possible d'utiliser d'autres techniques (*cf.* projet NEUROX, **sous-chapitre 6**).

#### 5-4 Intensité de stimulation TMS : détermination de l'intensité optimale pour le quadriceps et impact sur les réponses corticospinales à l'effort fatigant

La détermination de l'intensité optimale de stimulation TMS est une problématique particulièrement importante dans les domaines de l'évaluation clinique et de la recherche. Si la stimulation magnétique des nerfs périphériques se réalise généralement à 100% de l'intensité maximale du stimulateur pour assurer une maximalité dans le recrutement des unités motrices, la sélection de l'intensité pour la stimulation magnétique du cortex moteur reste moins évidente.

En effet, une stimulation trop faible peut conduire à une sous-estimation de l'amplitude des réponses évoquées alors qu'une stimulation trop forte peut générer un certain inconfort, ce qui est particulièrement problématique dans le cadre de stimulations répétées (*e.g.* avant, pendant et après un protocole fatigant). L'objectif est donc de trouver l'intensité de stimulation la plus faible permettant tout de même une appréciation satisfaisante des paramètres EMG et mécaniques évoqués par TMS.

La Fédération Internationale de Neurophysiologie Clinique (IFCN) a publié en 2012 des recommandations pour l'utilisation de la TMS, principalement dans un cadre clinique, avec une discussion spécifique des méthodes utilisées pour déterminer l'intensité optimale de stimulation TMS [279]. L'intensité optimale de stimulation devrait théoriquement correspondre à la transition entre la pente positive et le début de la portion plate de la courbe sigmoïde stimulus-réponse (*i.e.* intensité de stimulation-MEP évoqués), ce qui correspondrait à environ 140% du seuil moteur sur muscle relâché (*i.e.* *resting motor threshold*, RMT) ou 170% du seuil moteur sur muscle contracté (*i.e.* *active motor threshold*, AMT).

Dans la littérature spécifique aux domaines de la physiologie appliquée et des sciences du sport, on retrouve une très grande diversité dans les méthodes utilisées pour déterminer cette intensité de stimulation TMS : utilisation du RMT [278, 280-282], utilisation de l'AMT [248, 283-285] ou utilisation des courbes stimulus-réponse [275-277, 286]. Il était en revanche inconnu en 2013 si ces différentes méthodes conduisaient à des intensités de stimulation similaires. D'autre part, les recommandations sur l'utilisation des méthodes RMT ou AMT (*e.g.* recommandations IFCN [279]) étaient alors essentiellement basées sur des investigations ayant porté sur les membres supérieurs.

Il n'existait en 2013 aucune recommandation spécifique pour le membre inférieur et notamment pour notre groupe musculaire d'intérêt, les extenseurs du genou. En raison des différences d'intensité des projections corticospinales entre membres inférieurs et supérieurs, il était alors fortement envisageable que les méthodes préconisées pour le membre supérieur puissent conduire à des intensités différentes, et potentiellement inadaptées, pour le quadriceps. D'autre part, comparativement à certains groupes musculaires du membre supérieur composés d'un muscle principal (*e.g.* biceps brachial, premier interosseux dorsal), le quadriceps est composé de différents faisceaux avec des rôles fonctionnels distincts. Il était donc important de déterminer si l'identification de l'intensité de TMS avec des données recueillies sur un faisceau musculaire particulier (*e.g.* vaste latéral) pouvait également convenir pour les autres faisceaux. Il convient également de mentionner que si la majorité des études rapportent la méthode utilisée pour déterminer l'intensité TMS, et la valeur moyenne obtenue et utilisée chez les participants

(e.g.  $50 \pm 12$  % de l'intensité maximale du stimulateur), ce n'est pas toujours le cas [287, 288]. De plus, les intensités obtenues restent difficilement comparables d'une étude à l'autre, en raison des différences de stimulateurs ou de bobines utilisées.

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, il est possible de déterminer par TMS un niveau d'activation corticale, indicateur largement utilisé dans les études s'intéressant aux mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire. Cet indicateur est basé sur l'amplitude de la secousse surimposée sur une CMV, et sur l'amplitude des secousses surimposées sur différents niveaux de force sous-maximaux (e.g. 50 et 75% FMV), nécessaires à l'extrapolation de la secousse sur muscle relâché (cf. section précédente). S'il est nécessaire d'utiliser une intensité de stimulation produisant des MEP maximales, assurant théoriquement une secousse surimposée maximale pour un état de fraîcheur musculaire donné, des intensités trop importantes pourraient en revanche altérer l'amplitude de la secousse surimposée, en raison d'une co-activation trop importante des muscles antagonistes. Dans ce cadre, différentes études conduites entre 2009 et 2013 [275, 278, 286, 289] se focalisant sur les mécanismes de la fatigabilité du quadriceps ont inclus ce critère de co-activation des muscles antagonistes (*i.e.* MEP de faible amplitude recueillie au niveau du biceps fémoral) dans le choix de l'intensité optimale de stimulation. Cet exemple illustre le choix particulièrement important de l'intensité de stimulation TMS dans les études s'intéressant aux mécanismes corticospinaux de la fatigabilité musculaire.

L'objectif de notre étude, publiée en 2014 [290], était de comparer au sein d'un protocole unique (*i.e.* même stimulateur, bobine et site de stimulation), les différentes méthodes utilisées dans la littérature pour déterminer l'intensité optimale de stimulation TMS, avec des mesures obtenues sur le quadriceps. Le second objectif était de déterminer si les intensités de stimulation obtenues étaient dépendantes du faisceau musculaire considéré. Cette étude est résumée dans la **Fiche de synthèse n°21**.

Les intensités optimales de stimulation TMS ont été déterminées pour le vaste latéral, le vaste médial et le droit fémoral, en utilisant les méthodes RMT, AMT (à 10% FMV) et courbes stimulus-réponse avec trois niveaux de contraction : 10%, 20% et 50% FMV. Le RMT consistait à démarrer à 30% de l'intensité maximale du stimulateur et à augmenter l'intensité par palier de 5% jusqu'à 80%, avec 10 stimulations par paliers, avec le quadriceps complètement relâché. Les stimulations étaient délivrées avec un intervalle de 10 s. Pour l'AMT et la courbe stimulus-réponse à 10% FMV, les sujets devaient réaliser une brève contraction

## Fiche de synthèse n°21 : Seuils moteurs actifs et de repos vs. courbes stimulus-réponse pour déterminer l'intensité de TMS optimale pour le quadriceps

- Déterminer l'intensité de stimulation est une étape essentielle dans l'analyse des réponses mécaniques et EMG induites par la stimulation magnétique transcrânienne (TMS).
- Il existe différentes méthodes pour déterminer cette intensité, pouvant conduire à des résultats différents, notamment en fonction du muscle (*i.e.* représentations corticales différentes).
- Nous avons comparé différentes méthodes (utilisées classiquement pour le membre supérieur) pour déterminer cette intensité pour le quadriceps.
- 120% du seuil moteur actif conduit à des intensités trop faibles pouvant entraîner une sous-estimation des réponses évoquées par TMS.
- 120-130% du seuil moteur de repos (*i.e.* études membre supérieur) conduit à des intensités trop élevées pour le quadriceps augmentant l'inconfort et l'influence des co-activations musculaires.
- Une courbe stimulus-réponse à 50% de la force maximale conduit à des amplitudes maximales des potentiels moteurs évoqués mais augmente le risque de fatigue résiduelle.
- Une courbe stimulus-réponse à 20% de la force maximale volontaire semble le meilleur compromis pour déterminer l'intensité optimale de stimulation TMS pour le quadriceps.



J Neuroeng Rehabil. 2014 Mar 21;11:40. doi: 10.1186/1743-0003-11-40.

### Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris.

Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY<sup>1</sup>.

#### Author information

<sup>1</sup> Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, Université de Lyon, Saint-Etienne F-42023, France. gmillet@ucalgary.ca.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely-used investigative technique in motor cortical evaluation. Recently, there has been a surge in TMS studies evaluating lower-limb fatigue. TMS intensity of 120-130% resting motor threshold (RMT) and 120% active motor threshold (AMT) and TMS intensity determined using stimulus-response curves during muscular contraction have been used in these studies. With the expansion of fatigue research in locomotion, the quadriceps femoris is increasingly of interest. It is important to select a stimulus intensity appropriate to evaluate the variables, including voluntary activation, being measured in this functionally important muscle group. This study assessed whether selected quadriceps TMS stimulus intensity determined by frequently employed methods is similar between methods and muscles.

**METHODS:** Stimulus intensity in vastus lateralis, rectus femoris and vastus medialis muscles was determined by RMT, AMT (*i.e.* during brief voluntary contractions at 10% maximal voluntary force, MVC) and maximal motor-evoked potential (MEP) amplitude from stimulus-response curves during brief voluntary contractions at 10, 20 and 50% MVC at different stimulus intensities.

**RESULTS:** Stimulus intensity determined from a 10% MVC stimulus-response curve and at 120 and 130% RMT was higher than stimulus intensity at 120% AMT (lowest) and from a 50% MVC stimulus-response curve ( $p < 0.05$ ). Stimulus intensity from a 20% MVC stimulus-response curve was similar to 120% RMT and 50% MVC stimulus-response curve. Mean stimulus intensity for stimulus-response curves at 10, 20 and 50% MVC corresponded to approximately 135, 115 and 100% RMT and 180, 155 and 130% AMT, respectively. Selected stimulus intensity was similar between muscles for all methods ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Similar optimal stimulus intensity and maximal MEP amplitudes at 20 and 50% MVC and the minimal risk of residual fatigue at 20% MVC suggest that a 20% MVC stimulus-response curve is appropriate for determining TMS stimulus intensity in the quadriceps femoris. The higher selected stimulus intensities at 120-130% RMT have the potential to cause increased coactivation and discomfort and the lower stimulus intensity at 120% AMT may underestimate evoked responses. One muscle may also act as a surrogate in determining optimal quadriceps femoris stimulation intensity.

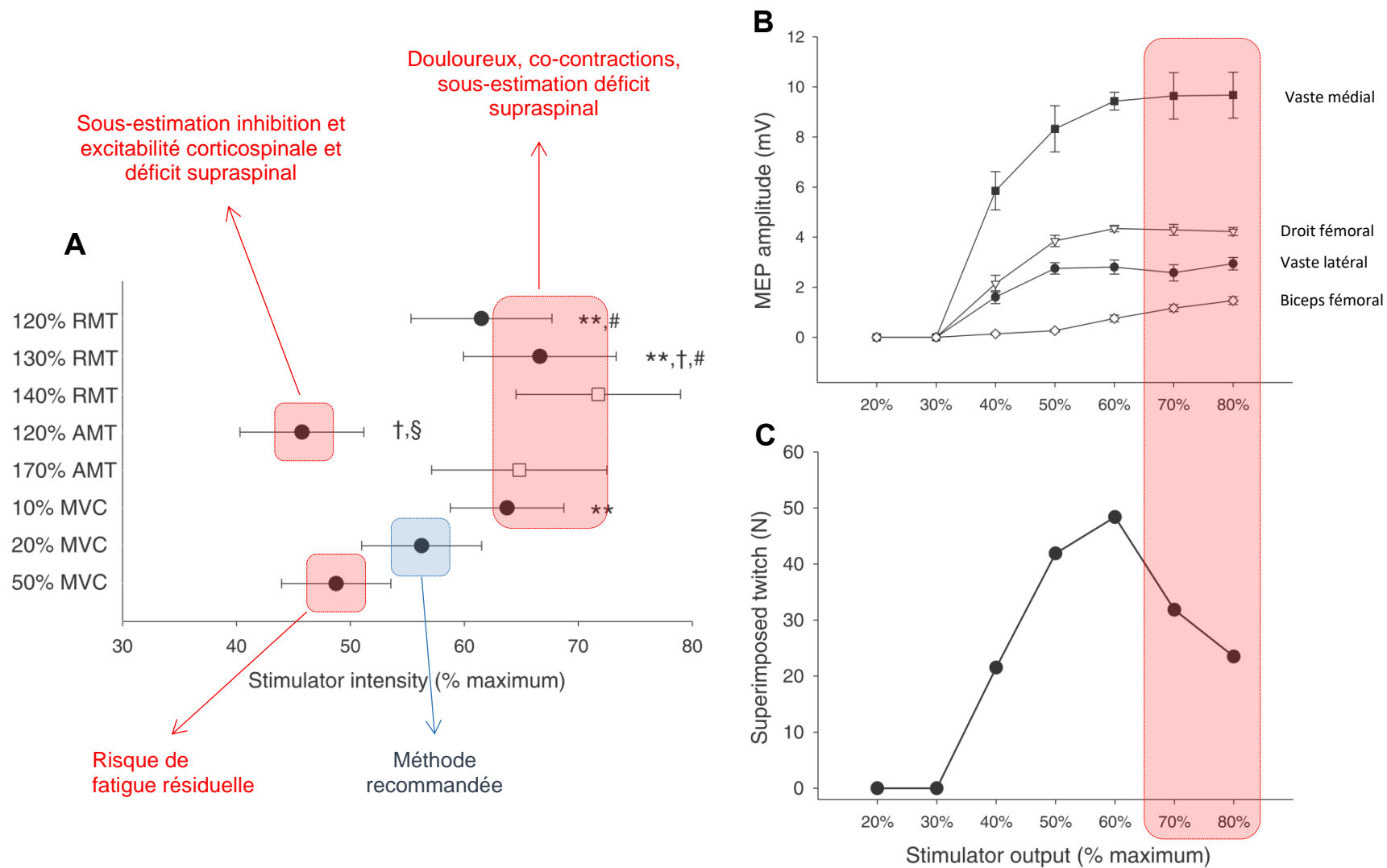
(~2-3 s) à 10% FMV avant la délivrance de la TMS, avec 10 stimulations à 20, 25, 30, 35 et 40% de l'intensité maximale du stimulateur, puis ensuite, dans un ordre aléatoire, 4 stimulations à 50, 60, 70, 80%. Les stimulations étaient délivrées avec un intervalle de 15 s. Pour la courbe stimulus-réponse à 20% FMV, les sujets devaient réaliser une brève contraction (~2-3 s) à 20% FMV avant la délivrance de la TMS, avec dans un ordre aléatoire 4 stimulations à 50, 60, 70, 80% de l'intensité maximale du stimulateur. Les stimulations étaient délivrées avec un intervalle de 15 s. Pour la courbe stimulus-réponse à 50% FMV, les sujets devaient réaliser une brève contraction (~2-3 s) à 50% FMV avant la délivrance de la TMS avec dans un ordre aléatoire 4 stimulations à 50, 60, 70, 80% de l'intensité maximale du stimulateur. Les stimulations étaient délivrées avec un intervalle de 20 s. Pour toutes les stimulations nécessitant de contracter le muscle (*i.e.* AMT et courbes stimulus-réponse), la TMS était délivrée quand la force était stabilisée sur le niveau voulu, en contrôlant que ce niveau de force n'ait pas été dépassé au préalable (*cf.* résultats de notre étude présentée dans la section 5-2, [260]).

Le RMT a été déterminé par la plus petite intensité évoquant au moins 5 MEP sur 10 d'amplitude > 0,05 mV. Les intensités 120%, 130% et 140% RMT ont ensuite été retenues pour la comparaison des méthodes.

L'AMT a été déterminé par une inspection visuelle des MEP (la méthode d'un seuil absolu *i.e.* 0,2 mV at 10% FMV [249] ne fonctionnant pas pour le quadriceps en raison de la variabilité importante du niveau EMG basal), en sélectionnant la plus petite intensité évoquant des MEP pour au moins la moitié des contractions d'un niveau de force donné. Les intensités 120% AMT et 170% AMT ont ensuite été retenues pour la comparaison des méthodes.

Pour les courbes stimulus-réponse, l'intensité de stimulation correspondait à l'intensité minimale pour évoquer une MEP d'amplitude maximale (*i.e.* l'intensité la plus basse associée à une augmentation < 5% de l'amplitude des MEP pour l'intensité supérieure). Les résultats sont illustrés en **Figure 19 (panel A)**.

Globalement, nous avons montré que les stimulations obtenues à 120, 130, 140% RMT, 170% AMT et la courbe stimulus-réponse à 10% FMV conduisaient à des intensités supérieures à 120% AMT (la plus faible) et la courbe stimulus-réponse à 50% FMV. La courbe stimulus-réponse à 20% FMV a conduit à des intensités intermédiaires, non différentes de 120% RMT et de la courbe de recrutement à 50% FMV. Nous n'avons trouvé aucune différence d'intensité de stimulation sélectionnée entre le vaste latéral, le vaste médial et le droit fémoral.



**Figure 19 : Intensités optimales de stimulation TMS : influence de la méthode utilisée**

AMT = active motor threshold; MEP = motor-evoked potentials; MVC = maximal voluntary contraction; RMT = resting motor threshold; TMS = stimulation magnétique transcrânienne. Adapté avec permission et modifié (cadres rouges et bleus et indications en langue française) depuis Temesi *et al.* [290].



Nous avons *a priori* déterminé la méthode de référence comme étant la courbe de recrutement à 50% FMV. En effet, 50% FMV est un niveau de force qui est systématiquement utilisé pour extrapoler la secousse sur muscle relâché dans le cadre de la détermination du niveau d'activation corticale par TMS (*cf.* section 5-3). C'est également un niveau de force pour lequel, en considérant une intensité TMS appropriée, les MEP sont théoriquement maximales puisque quasiment tous les motoneurons déchargent à partir de ce niveau de force et que l'excitabilité corticospinale est proche du maximum dans cette gamme de force [270, 274, 291]. Une MEP maximale est un prérequis théorique pour ne pas sous-estimer les secousses surimposées et donc le niveau d'activation corticale. D'autre part, cette gamme de force (*i.e.* 40-60% FMV) est régulièrement utilisée dans le cadre de l'étude de la fatigabilité musculaire (*e.g.* [43, 44, 256, 273, 285]). Ainsi, comme il est intuitivement adapté de déterminer une intensité de stimulation sur un niveau de force qui sera proche de celui utilisé lors de l'expérimentation, nous avons choisi la courbe stimulus-réponse à 50% FMV comme référence.

Les intensités 130 et 140% RMT conduisent à des intensités trop importantes (*i.e.* > 70% de l'intensité maximale du stimulateur) pour le muscle quadriceps. Une intensité trop importante est problématique pour deux raisons. Tout d'abord, de telles intensités entraînent une sensation d'inconfort élevée qui est particulièrement problématique pour des protocoles de fatigabilité nécessitant la réalisation de nombreuses stimulations. D'autre part, bien que nous ayons utilisé une bobine en huit permettant une précision supérieure à une bobine circulaire pour localiser des zones cérébrales spécifiques, le degré de précision n'est pas millimétré. Le cortex moteur n'étant pas divisé en sections parfaitement indépendantes correspondant pour chaque localisation à l'activation d'un groupe musculaire bien défini [292], il est évident qu'une stimulation focalisée sur un groupe musculaire donné peut également conduire à la stimulation d'un groupe musculaire « adjacent » au niveau de sa représentation corticale. Cette « contamination » est d'autant plus probable que l'intensité de stimulation est élevée, ce qui peut conduire à l'activation du muscle antagoniste. En raison de cette co-activation musculaire, la réponse mécanique de l'agoniste (*i.e.* secousse surimposée) peut être sous-estimée, conduisant à sous-estimer le niveau d'activation corticale. Cet effet est illustré sur la **Figure 19 panels B et C** qui représente l'évolution des MEP et de la secousse surimposée chez un individu réalisant une courbe stimulus-réponse à 50% FMV. On peut remarquer qu'à partir de 60% de l'intensité du stimulateur, l'amplitude des MEP plafonne (**panel B**). En revanche, l'amplitude de la secousse surimposée diminue pour cette même intensité. Ainsi, des intensités sélectionnées en utilisant 130 ou 140% RMT, conduisant à des intensités de stimulateurs > 60%,

pourraient ici conduire à une importante sous-estimation de la secousse surimposée. On pourrait considérer alors que 120% RMT, qui conduit à des intensités de stimulation non différentes de la courbe stimulus-réponses à 50% FMV, puisse être adapté. Néanmoins, il reste conceptuellement difficile d'imaginer utiliser une intensité de stimulation déterminée sur un muscle relâché, pour un protocole nécessitant des mesures sur muscle contracté. De manière plus concrète, il convient également de rappeler que les MEP sur muscle relâché sont plus variables que sur muscle contracté [259].

La méthode AMT, déterminée sur muscle contracté, est déjà conceptuellement plus intéressante que la méthode RMT, dans le cadre d'une utilisation de la TMS au cours de contractions volontaires. La méthode basée sur 170% AMT conduit cependant à des intensités trop élevées alors que 120% conduit à des intensités trop faibles. Une telle intensité, reportée sur la courbe stimulus-réponses à 50% FMV (*cf.* **Figure 19 panel B**), se situerait sur la phase ascendante de la courbe, conduisant à des amplitudes de MEP et secousses surimposées sous-maximales. En revanche, une intensité intermédiaire autour des 140% AMT semblerait ici appropriée (cette intensité sera finalement utilisée dans le projet NEUROX présenté au **sous-chapitre 6**).

Enfin, si la méthode de la courbe stimulus-réponse à 50% FMV a été définie *a priori* comme la méthode de référence, elle nécessite la conduite de nombreuses contractions à des niveaux de force relativement élevés. Le risque d'induire une fatigabilité musculaire (qui peut influencer les MEP évoqués par TMS [256]), faible dans notre étude conduite chez des individus sains, pourrait être en revanche plus problématique dans certaines populations cliniques. Ainsi, nous pouvons recommander l'utilisation de la courbe stimulus-réponses à 20% FMV conduisant à des intensités non différentes de celles obtenues à 50% FMV. Cette méthode peut être utilisée dans le cadre de mesures conduites sur le quadriceps, indépendamment du faisceau musculaire considéré.

Ainsi, nous avons montré que des recommandations basées sur des études du membre supérieur (*e.g.* recommandations IFCN) n'étaient pas adaptées pour déterminer une intensité optimale de stimulation TMS pour le quadriceps, particulièrement dans le cadre d'une évaluation de la fatigabilité musculaire. La suite logique de ce travail était de déterminer si des intensités TMS différentes, au-delà d'influencer des réponses basales (*i.e.* obtenues sur un muscle non fatigué), pouvaient conduire à des différences de cinétiques des paramètres EMG et mécaniques évoqués par TMS au cours d'un exercice fatigant. En d'autres termes, est-ce que les adaptations d'excitabilité et d'inhibition corticospinale ainsi que le déficit d'activation corticale observées en situation de fatigue musculaire sont dépendantes de l'intensité de

stimulation utilisée ? Répondre à ces interrogations est essentiel dans le cadre de l'interprétation des études TMS ayant utilisé des intensités différentes pour évaluer les mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire.

L'objectif de notre étude, publiée en 2016 [44] et résumée dans la **Fiche de synthèse n°22**, était de déterminer l'influence de l'intensité de stimulation TMS sur la cinétique des MEP, SP et de l'activation corticale, au cours de contractions isométriques fatigantes des extenseurs du genou.

Onze adultes sains ont réalisé des séries jusqu'à épuisement, comprenant 10 blocs de [5-s de contraction à 40% FMV et 5-s de relaxation]. Chaque série de 10 blocs était séparée d'une évaluation neuromusculaire, comprenant 3 contractions brèves à 40% FMV, deux CMV et des contractions brèves à 50% et 75% FMV permettant la mesure du niveau d'activation corticale. Des TMS à différentes intensités ont été surimposées sur ces contractions brèves :  $I_{100}$  = intensité déterminée au préalable sur une courbe stimulus-réponse à 20% FMV, correspondant à la MEP identifiée sur la transition entre la pente positive et le début de la portion plate de la courbe sigmoïde « intensité de stimulation-MEP évoqués » (*i.e.* MEP maximale sur la modélisation de Boltzmann), et  $I_{75}$  et  $I_{50}$  correspondant respectivement à 75% et 50% de la MEP maximale. Le protocole et le *timing* des stimulations sont illustrés en **Figure 20**.  $I_{100}$ ,  $I_{75}$  et  $I_{50}$  correspondaient à  $65 \pm 5$ ,  $46 \pm 9$  et  $40 \pm 3$  % de l'intensité maximale du stimulateur, respectivement, évoquant des MEP à  $53 \pm 6$  %,  $38 \pm 5$  % et  $25 \pm 3$ % de  $M_{max}$ . Les MEP et SP ont été évaluées aux 3 intensités sur les niveaux de force absolus (*i.e.* 40% FMV pré-exercice) et à  $I_{100}$  et  $I_{75}$  sur les niveaux de force relatifs (*i.e.* CMV et contractions recalculées à chaque série, à 75% et 50% FMV). L'activation corticale a été déterminée à  $I_{100}$  et  $I_{75}$ .

Les résultats principaux sont illustrés en **Figure 21**. Globalement, la cinétique des MEP (normalisés à  $M_{max}$ ) était dépendante de l'intensité de stimulation pour les niveaux de force absolus uniquement (*i.e.* MEP/ $M_{max}$  augmente au cours de l'effort à  $I_{50}$ , reste inchangé à  $I_{75}$  et diminue à  $I_{100}$ ). La SP a augmenté uniquement au cours de l'effort à  $I_{100}$  (inchangée à  $I_{75}$  et  $I_{50}$ ) que ce soit sur les niveaux de force absolus ou relatifs. Enfin, la cinétique du déficit supraspinal (*i.e.* réduction de l'activation corticale) était également dépendante de l'intensité de stimulation : un déclin dès le début de l'exercice a été observé lorsque mesuré à  $I_{75}$ , alors qu'un déclin significatif uniquement proche de l'épuisement a été observé lorsque mesuré à  $I_{100}$ .

## Fiche de synthèse n°22 : L'intensité de TMS influence les modifications d'excitabilité et d'inhibition corticospinale et d'activation corticale liées à l'exercice

- L'intensité de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) affecte les réponses corticospinales au repos. L'influence de cette intensité sur les réponses à l'effort est cependant inconnue.
- Trois intensités de TMS différentes ont été testées au cours de contractions isométriques fatigantes des extenseurs du genou.
- Les modifications de période de silence, de potentiels moteurs évoqués et d'activation corticale avec la fatigue sont dépendantes de l'intensité de TMS.
- Une seule intensité de stimulation n'est pas forcément adaptée pour apprécier les modifications de différents indicateurs corticospinaux avec l'installation de la fatigue.

# NEUROSCIENCE

## RESEARCH ARTICLE

Neuroscience. 2016 Feb 9;314:125-33. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.056. Epub 2015 Nov 28.

### Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation.

Bachasson D<sup>1</sup>, Temesi J<sup>2</sup>, Gruet M<sup>3</sup>, Yokoyama K<sup>4</sup>, Rupp T<sup>5</sup>, Millet GY<sup>6</sup>, Verges S<sup>4</sup>.

#### Author information

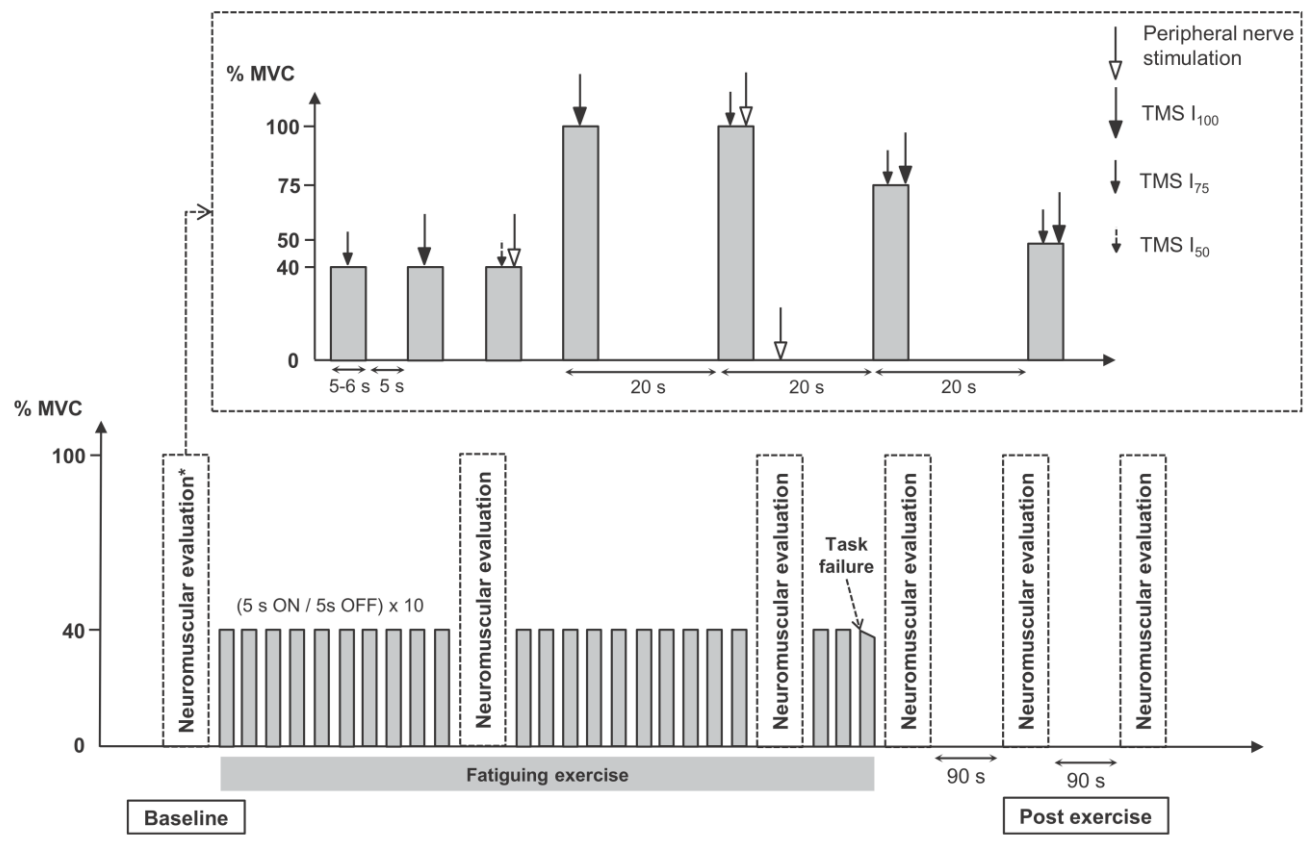
- 1 HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, F-38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, F-38000 Grenoble, France; Muscle Physiology Laboratory, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093, USA. Electronic address: damien.bachasson@gmail.com.
- 2 Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, Université de Lyon, F-42023 Saint-Etienne, France; Human Performance Laboratory, Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary T2N 1N4, Canada.
- 3 LAMHES EA6312 Universities of Toulon and Nice Sophia-Antipolis, France.
- 4 HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, F-38000 Grenoble, France; INSERM, U1042, F-38000 Grenoble, France.
- 5 Université de Savoie, Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, F-73376 Le Bourget du Lac, France.
- 6 INSERM, U1042, F-38000 Grenoble, France; Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, Université de Lyon, F-42023 Saint-Etienne, France; Human Performance Laboratory, Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary T2N 1N4, Canada.

#### Erratum in

Corrigendum to "Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation" [Neuroscience 314 (2016) 125-133]. [Neuroscience. 2016]

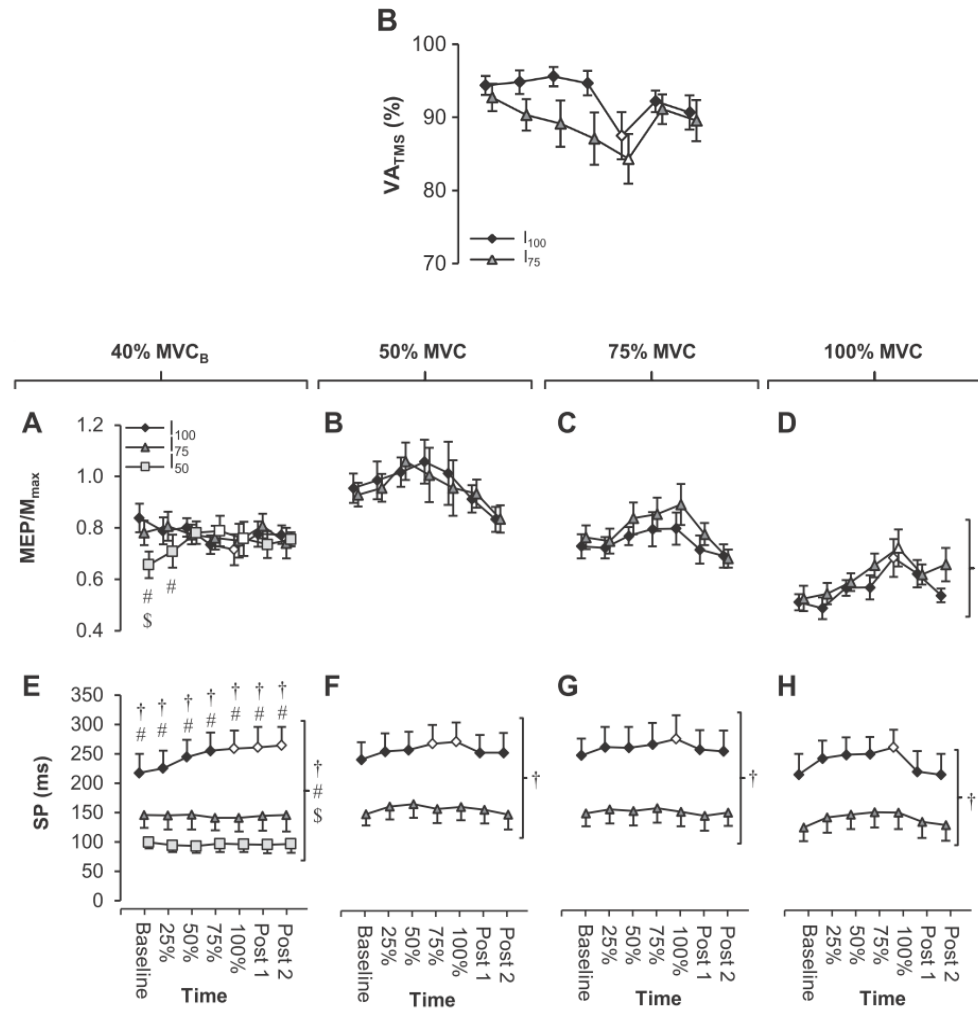
#### Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex during voluntary contractions elicits electrophysiological and mechanical responses in the target muscle. The effect of different TMS intensities on exercise-induced changes in TMS-elicited variables is unknown, impairing data interpretation. This study aimed to investigate TMS intensity effects on maximal voluntary activation (VATMS), motor-evoked potentials (MEPs), and silent periods (SPs) in the quadriceps muscles before, during, and after exhaustive isometric exercise. Eleven subjects performed sets of ten 5-s submaximal isometric quadriceps contractions at 40% of maximal voluntary contraction (MVC) strength until task failure. Three different TMS intensities (I100, I75, I50) eliciting MEPs of  $53 \pm 6\%$ ,  $38 \pm 5\%$  and  $25 \pm 3\%$  of maximal compound action potential (Mmax) at 20% MVC were used. MEPs and SPs were assessed at both absolute (40% baseline MVC) and relative (50%, 75%, and 100% MVC) force levels. VATMS was assessed with I100 and I75. When measured at absolute force level, MEP/Mmax increased during exercise at I50, decreased at I100 and remained unchanged at I75. No TMS intensity effect was observed at relative force levels. At both absolute and relative force levels, SPs increased at I100 and remained stable at I75 and I50. VATMS assessed at I75 tended to be lower than at I100. TMS intensity affects exercise-induced changes in MEP/Mmax (only when measured at absolute force level), SPs, and VATMS. These results indicate a single TMS intensity assessing maximal voluntary activation and exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability/inhibition may be inappropriate.



**Figure 20 :** Protocole de fatigabilité des extenseurs du genou avec stimulations TMS à différentes intensités

MVC = maximal voluntary contraction; I<sub>100</sub> = intensity corresponding to maximal MEP on Boltzmann modeling; I<sub>75</sub> = intensity corresponding to 75% of maximal MEP; I<sub>50</sub> = intensity corresponding to 50% of maximal MEP; TMS = transcranial magnetic stimulation. Adapté depuis Bachasson *et al.* [44].



**Figure 21** : Cinétique des réponses évoquées par TMS au cours de contractions fatigantes en fonction de l'intensité de stimulation  
 MEP = motor-evoked potentials; M<sub>max</sub> = maximal M-wave; MVC = maximal voluntary contraction; SP = silent period; VA<sub>TMS</sub> = voluntary activation determined by transcranial magnetic stimulation; I<sub>100</sub> = intensity corresponding to maximal MEP on Boltzmann modeling; I<sub>75</sub> = intensity corresponding to 75% of maximal MEP; I<sub>50</sub> = intensity corresponding to 50% of maximal MEP. Adapté depuis Bachasson *et al.* [44].

Nos résultats ont globalement montré une influence de l'intensité de TMS utilisée au cours d'un protocole de fatigabilité musculaire sur la cinétique des réponses corticospinales. Ils suggèrent également qu'une intensité de stimulation unique pourrait, dans l'absolu, ne pas être adaptée pour apprécier à la fois le déficit d'activation corticale et les modifications d'excitabilité et d'inhibition corticospinale. En effet, une intensité trop élevée pourrait masquer une installation précoce de la composante supraspinale de la fatigabilité musculaire observée, alors qu'une intensité trop faible pourrait masquer une augmentation de l'inhibition corticospinale au cours de l'effort. En pratique, cette recommandation pourrait être difficile à respecter, notamment pour des études cumulant à la fois des stimulations simples (comme vues jusqu'à présent) et des stimulations doubles (*cf. sous-chapitre 6*), ces dernières nécessitant déjà l'utilisation de deux intensités différentes (*cf. sous-chapitre 6*). Si une seule intensité de stimulation devait être utilisée pour des stimulations simples, il faudrait alors, s'assurer, à minima, qu'elle ne soit ni trop faible (*i.e.*  $\leq I_{50}$ ) ni trop forte (*i.e.*  $I > I_{100}$ ).

En pratique, l'intensité de TMS reste un facteur essentiel à considérer dans l'interprétation d'une étude utilisant la TMS pour apprécier les mécanismes centraux associés au développement de la fatigabilité musculaire. Des différences d'intensité TMS pourraient donc expliquer une partie des différences de résultats observées entre des études de fatigabilité conduites sur un même groupe musculaire.

### 5-5 Synthèse et messages clés du sous-chapitre

Nous avons vu dans ce chapitre différents aspects importants à considérer lors de la conduite d'un protocole TMS réalisé lors de contractions des extenseurs du genou avec des signaux enregistrés au niveau du quadriceps. Nous avons démontré l'importance de la manière d'atteindre un niveau de force donné sur l'amplitude et la variabilité des réponses corticospinales. Nous avons montré qu'un protocole isométrique fatigant des extenseurs du genou pouvait induire différentes adaptations corticospinales, avec notamment une augmentation linéaire de l'inhibition corticospinale et une diminution en fin d'effort du niveau d'activation corticale (*i.e.* indiquant le développement d'une composante supraspinale à la part centrale de la fatigabilité musculaire). Ces altérations corticospinales récupèrent beaucoup plus vite que les altérations périphériques (*i.e.* réduction de la contractilité musculaire), indiquant l'importance de les mesurer immédiatement après l'arrêt de l'effort afin de ne pas minimiser leur impact dans la fatigabilité musculaire. Nous nous sommes également intéressés aux

méthodes de détermination de l'intensité optimale de stimulation par TMS et avons montré que les méthodes les plus utilisées dans la littérature conduisaient à d'importantes différences au niveau des intensités obtenues. En particulier, les recommandations établies pour les muscles des membres supérieurs ne sont applicables pour le quadriceps, et pourraient conduire à une sensation d'inconfort élevée et une sous-estimation de certains paramètres évoqués par TMS (*e.g.* niveau d'activation corticale). Nous avons également montré que le choix d'une intensité TMS pouvait conditionner la cinétique d'évolution des paramètres mécaniques et EMG évoqués par TMS au cours d'une tâche fatigante.

Les résultats de ces différentes études ont ainsi pu apporter une contribution dans l'amélioration des protocoles visant à évaluer les mécanismes corticospinaux associés aux contractions brèves et fatigantes des extenseurs du genou. Ces études nous ont notamment été directement profitables puisqu'elles ont permis, conjointement avec certaines études méthodologiques conduites par d'autres groupes de recherche, d'élaborer et d'affiner un protocole de fatigabilité musculaire avec TMS, nécessaire à la compréhension des altérations corticospinales à l'effort des patients MRC (*i.e.* projet NEUROX développé au prochain sous-chapitre). Si les études TMS conduites sur le membre inférieur étaient relativement rares entre 2012 et 2016, les trois dernières années ont été particulièrement riches en investigations se focalisant sur le quadriceps.

Parmi les études marquantes, on pourrait citer les travaux récents confirmant directement les différences de réponses corticospinales associées au développement de la fatigabilité musculaire entre muscles des membres supérieurs et inférieurs [293, 294]. Par exemple, Temesi *et al.* [294], en couplant TMS et stimulations cervicomédullaires et thoraciques ont montré que les modifications d'excitabilité corticale et spinale au cours de contractions maximales fatigantes étaient muscles-dépendantes, avec des profils largement différents entre des contractions des extenseurs du genou (excitabilité spinale mesurée sur le droit fémoral inchangée) et les fléchisseurs du bras (chute significative de l'excitabilité spinale mesurée sur le biceps brachial, nécessitant des ajustements compensatoires supérieurs au niveau cortical). Mira *et al.* [295] se sont intéressés à la méthodologie de détermination du niveau d'activation corticale à l'issue de contractions fatigantes des extenseurs du genou. Comme mentionné dans les sections précédentes, la technique développée par Todd *et al.* en 2003 [270] et validée pour les extenseurs du genou en 2009 [274, 291], nécessite la réalisation d'un minimum de trois contractions brèves (*e.g.* CMV, 75 et 50% FMV), avec 5 à 10 s de récupération entre chaque. Ce délai de récupération pourrait conduire à sous-estimer le déficit d'activation corticale. Mira *et al.* ont montré qu'une méthode « continue », sans récupération entre les trois niveaux de



contraction, permettait à l'issue d'un exercice fatigant de mettre en évidence une chute d'activation corticale d'amplitude nettement supérieure (*i.e.*  $-29 \pm 15\%$  *vs.*  $-9 \pm 4\%$ ) comparativement à la méthode « classique » avec récupération. Ainsi, cette méthode « continue » semble particulièrement intéressante dans l'optique d'identifier aussi précisément que possible le réel déficit d'activation corticale au moment de l'épuisement. Enfin, toujours dans cette problématique de récupération rapide des mécanismes corticospinaux associés à la fatigabilité musculaire, et donc face aux limites des efforts globaux à apprécier leur impact pendant l'effort ou à épuisement, Doyle *et al.* [296] ont récemment développé un ergocycle permettant de mesurer les mécanismes centraux de la fatigabilité pendant un effort « corps entier » et immédiatement à épuisement, sans induire de délai de mesures. Un tel ergomètre (qui nécessite cependant encore quelques adaptations pour une utilisation clinique avec des patients fragiles) devrait permettre à terme une meilleure compréhension des mécanismes corticospinaux limitant les performances à l'effort des patients MRC. Cet aspect sera discuté ultérieurement.

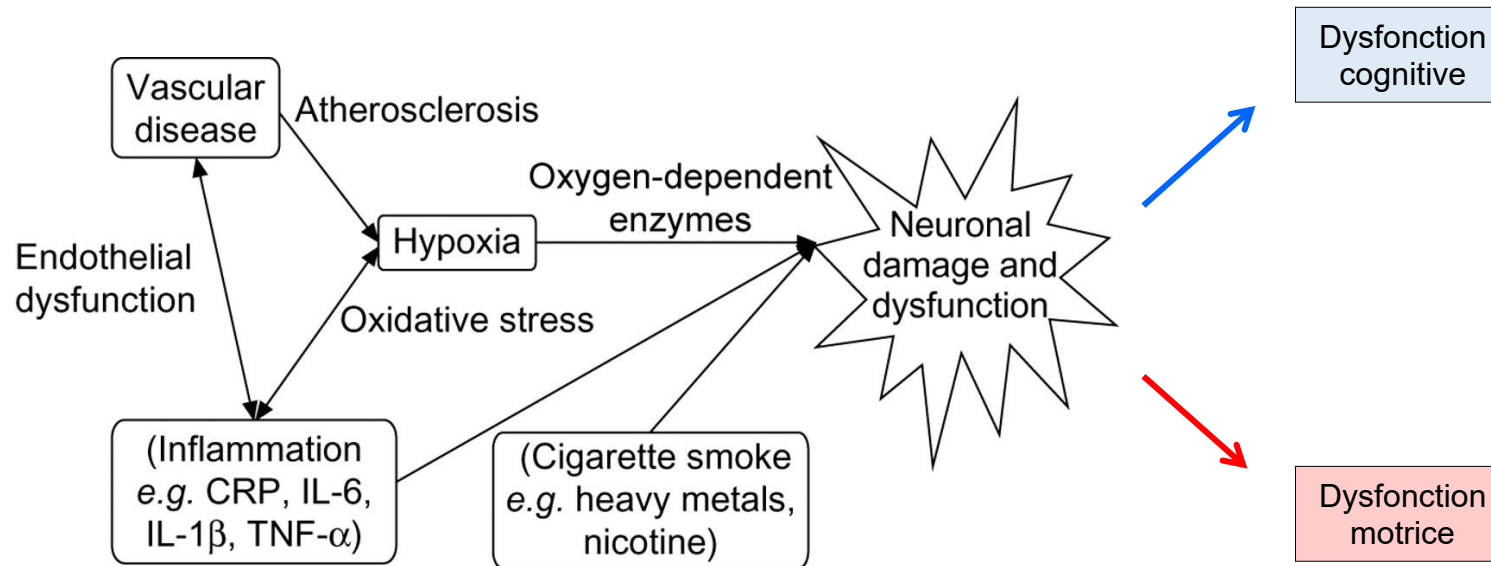
Ces études très récentes constituent uniquement quelques exemples que je considère comme étant spécialement importants pour le développement des futurs protocoles de fatigabilité utilisant la TMS. Néanmoins, cet axe de recherche est toujours en pleine expansion, avec de plus en plus de laboratoires spécialisés dans la physiologie de l'exercice équipés en stimulateurs magnétiques. Différentes recommandations récentes pour l'utilisation conjointes des techniques de TMS et de stimulations nerveuses périphériques dans le cadre de l'évaluation des mécanismes neuromusculaires associées à la fatigabilité musculaire sont regroupées dans la revue de littérature publiée fin 2019 par Place et Millet [297]. Cette revue constitue selon moi une excellente base pour la conception d'un protocole d'évaluation neuromusculaire, que ce soit dans les domaines cliniques ou de la performance sportive.

## 6 - Évaluation des mécanismes cérébraux impliqués dans la dysfonction musculaire et l'intolérance à l'effort global dans le SAOS

### 6-1 Rationnel en faveur d'anomalies cérébrales dans les MRC

Différentes manifestations extra-pulmonaires sont retrouvées dans les MRC. Au-delà d'affections des systèmes cardiovasculaires, métaboliques ou musculaires, il est maintenant bien établi que les MRC sont caractérisées par différentes anomalies cérébrales. Des altérations de la substance grise (*i.e.* corps cellulaires et arbre dendritique) et de la substance blanche (*i.e.* fibres axonales) ont été rapportées dans différentes régions du cerveau des patients MRC, et notamment dans la BPCO [298-301] et le SAOS [302, 303]. L'origine de ces altérations cérébrales est complexe et multifactorielle (**Figure 22**). Certains facteurs comme l'hypoxémie, l'inflammation ou les dysfonctions endothéliales sont communs à différentes MRC. D'autres, comme la fumée de cigarette (*i.e.* BPCO) [298], ou la privation / fragmentation du sommeil et répétition d'épisodes d'hypoxémies intermittentes nocturnes (*i.e.* SAOS) [302], sont davantage spécifiques à certaines MRC. Au-delà des facteurs illustrés dans la **Figure 22**, on pourrait également supposer un rôle du déconditionnement musculaire chez ces patients (*e.g.* années cumulées d'inactivité physique), au regard des évidences en faveur du rôle d'une activité physique régulière sur différents marqueurs de la santé cérébrale [304, 305]. Ainsi, l'ampleur de ces anomalies cérébrales, et donc, des conséquences fonctionnelles associées, pourrait ne pas s'expliquer uniquement par le degré de sévérité de la maladie évalué par un indicateur unique (*e.g.* VEMS pour la sévérité de l'atteinte pulmonaire) mais serait surtout liée au cumul de ces différents facteurs.

Ces anomalies cérébrales peuvent contribuer à différents troubles psychiques ou cognitifs retrouvés dans les MRC [299, 301, 306]. Les fonctions cognitives ont été particulièrement étudiées dans les MRC au cours de cette dernière décennie. La prévalence de ces troubles cognitifs est en revanche incertaine, et peut varier en fonction de la MRC, de sa sévérité, de la fonction cognitive considérée, et du critère utilisé pour statuer sur l'anomalie. Néanmoins, il est clair que sa prévalence est supérieure, à âge équivalent, à la population normale. Par exemple, Elfferich *et al.* [307] ont rapporté des niveaux élevés de dysfonction cognitive (*i.e.* score  $\geq 43$  sur le *Cognitive Failure Questionnaire*) chez 35% des patients atteints de sarcoïdose (sur une



**Figure 22 : Mécanismes pouvant contribuer aux altérations cérébrales dans la BPCO**

CRP = C-reactive protein; IL= interleukin; MEP = motor-evoked potentials;  $M_{max}$  = maximal M-wave; TNF = tumour necrosis factor. Adapté et modifié (flèches et cadres en couleurs) depuis Dodd *et al.* [306].

cohorte de 343 patients), contre seulement 14% chez des individus sains appariés à l'âge et au sexe. Une revue systématique publiée en 2015 [308] a démontré une prévalence des anomalies de la mémoire visuo-spatiale de l'ordre de 27% chez des patients BPCO. Différentes anomalies cognitives ont été également rapportées dans le SAOS, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, avec des déficits de la mémoire de travail, des processus attentionnels ou encore des fonctions exécutives [309]. Globalement, ces anomalies cognitives ne sont que partiellement reliées à la sévérité de la maladie évaluée par un facteur unique (*e.g.* VEMS dans la BPCO) [310, 311]. Il est donc à nouveau possible de supposer un rôle cumulatif de facteurs en lien direct ou non avec la sévérité de la maladie (*e.g.* facteurs sous-jacents les anomalies cérébrales structurelles, *cf.* **Figure 22**, mais également d'autres facteurs comme le niveau d'éducation ou l'isolement social).

Au-delà de ces anomalies cognitives, il est également possible que les anomalies cérébrales retrouvées dans les MRC puissent contribuer à une dysfonction musculaire périphérique. En effet, certaines anomalies structurelles évoquées précédemment concernent des zones cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives mais également dans le contrôle moteur. Ainsi, des anomalies fonctionnelles de zones comme le cortex prémoteur, le cortex moteur, ou le cortex préfrontal pourraient directement impacter la production de force des patients MRC.

Différentes études conduites récemment dans la BPCO ont montré des anomalies de l'excitabilité et de l'inhibition corticospinale et de l'activation du cortex moteur, en lien avec une réduction de la production de la force des extenseurs du genou [312, 313]. Par exemple, Alexandre *et al.* [313] ont rapporté une augmentation de l'inhibition corticospinale (*i.e.* augmentation de la SP) au cours de contractions volontaires des extenseurs du genou chez des patients BPCO comparativement à des individus sains. Ils ont également montré que des patients BPCO avec une faiblesse musculaire des extenseurs du genou (*i.e.* < 80%pred) présentaient un déficit d'activation corticale comparativement à des patients BPCO avec une force préservée de ce groupe musculaire.

Nous allons voir à présent que de telles anomalies peuvent également être retrouvées dans le SAOS. Ces altérations cérébrales, décrites au repos sur un muscle non fatigué, pourraient persister à l'effort physique, contribuant potentiellement au développement d'une fatigabilité précoce et/ou accrue, d'une endurance musculaire locale réduite et d'une intolérance à l'effort global. Ces hypothèses ont été testées spécifiquement dans le projet NEUROX.

## 6-2 Force, endurance, fatigabilité musculaire et intolérance à l'effort global dans le SAOS : impact des mécanismes corticospinaux (projet NEUROX)

A l'image d'autres MRC (*cf.* **sous-chapitre 4** dans la MV), les patients SAOS peuvent également présenter des réductions de la force et de l'endurance des muscles périphériques [314]. Les mécanismes sous-jacents restent cependant largement moins documentés que dans d'autres MRC comme la BPCO voire même la MV. La production de force musculaire est sous l'influence de différents facteurs centraux et périphériques. Évoquons tout d'abord la possibilité de mécanismes périphériques pouvant contribuer à ces altérations de la fonction musculaire dans le SAOS.

Certaines adaptations ont été rapportées dans les muscles périphériques des patients SAOS, comme une augmentation de la taille des fibres de type II ou une augmentation du contenu protéique musculaire, comparativement à des individus sains [315]. Ces résultats sont contradictoires par rapport aux données classiquement rapportées dans la BPCO, qui sont au contraire en faveur d'une atrophie de ces fibres musculaires [21]. Globalement, les données de cette étude suggérant une hypertrophie musculaire ne supportent pas la réduction de force musculaire observée chez ces patients SAOS. Cette étude reste cependant limitée par la taille de son échantillon (*i.e.* uniquement 12 patients SAOS *vs.* 6 individus sains contrôles) et des études complémentaires devront analyser les potentielles adaptations structurelles et fonctionnelles des muscles périphériques des patients SAOS.

Comme mentionné dans la section précédente, les patients SAOS présentent différentes anomalies cérébrales. La fragmentation du sommeil et les événements répétés d'hypoxémies intermittentes nocturnes peuvent contribuer à une augmentation du stress oxydatif et des mécanismes de neuro-inflammation, à l'origine de différentes anomalies structurelles et fonctionnelles du cerveau chez ces patients [316]. Au moment de la conduite de notre projet, seulement deux études s'étaient alors intéressées à l'évaluation fonctionnelle de zones cérébrales directement impliquées dans la commande motrice chez le patient SAOS. En utilisant la technique de TMS (stimulations simples et doubles), ces études ont montré une réduction de l'excitabilité corticospinale et une augmentation de l'inhibition intracorticale [317, 318]. Néanmoins, les mesures TMS ont été obtenues dans ces études sur le muscle relâché ou sur de très faibles niveaux de contraction musculaire. Comme évoqué précédemment dans le **sous-chapitre 5**, ces états musculaires ne sont pas favorables à l'activation des motoneurons par la TMS, en raison d'une réduction importante de l'excitabilité corticospinale. Les

implications fonctionnelles de ces résultats sont donc inconnues, d'autant plus en raison de l'absence de mesures concomitantes de FMV ou d'endurance musculaire dans ces études.

La PPC (*CPAP* en anglais : *Continuous positive airway pressure*) constitue le traitement de référence du SAOS. Un traitement par PPC permet d'améliorer différents symptômes de la maladie et la qualité de vie des patients [41, 319, 320]. Ces bénéfices sont liés à des améliorations de la fonction cérébrale. En effet, différentes études ont montré des effets positifs d'un traitement par PPC sur certains aspects structurels de différentes zones cérébrales et sur les fonctions cognitives des patients SAOS [302, 321, 322]. En revanche, les effets d'un traitement par PPC sur les composantes centrales et périphériques de la fonction neuromusculaire étaient inconnus au moment de la conduite de notre projet. Il nous a donc semblé intéressant de déterminer si les adaptations cérébrales rapportées dans les études précédentes après traitement par PCC pourraient conduire à une amélioration de la fonction neuromusculaire et donc des capacités de force et d'endurance musculaire chez ces patients.

L'objectif de la première partie du projet NEUROX, conduit au Laboratoire HP2 (CHU de Grenoble), était d'évaluer l'impact du SAOS sur les mécanismes corticospinaux impliqués dans la force, l'endurance et la fatigabilité musculaire des patients, avant et après 8 semaines de traitement par PPC. Nous avons émis l'hypothèse (1) que les patients SAOS présenteraient une force et une endurance musculaire réduite et une fatigabilité musculaire accrue, en liens avec différentes anomalies corticospinales et (2) que ces anomalies seraient réduites après 8 semaines de traitement par PPC, entraînant une amélioration de la fonction musculaire des patients.

Cette étude, publiée en 2018 [45] est résumée dans la **Fiche de synthèse n°23**. Douze patients SAOS sévères non-obèses (âge :  $59 \pm 7$  ans, IAH :  $46 \pm 14$ ) et onze individus sains (âge :  $61 \pm 7$  ans, IAH :  $5 \pm 4$ ) ont pris part à cette étude proposant une évaluation détaillée de la fonction neuromusculaire au cours de contractions des extenseurs du genou, volontaires ou évoquées par TMS et stimulations électriques du nerf fémoral. Ces évaluations ont été réalisées au repos, au cours et à l'issue d'un protocole isométrique fatigant des extenseurs du genou. Le protocole, relativement complexe, est illustré en **Figure 23**. La première phase a consisté à déterminer l'intensité optimale de stimulation TMS. En suivant les recommandations de notre étude présentée dans la section 5-4 [290], nous avons déterminé l'intensité à partir de la méthode AMT à 10% FMV, et nous avons utilisé 140% AMT, ce qui a conduit à des intensité de stimulation similaires entre patients OSA ( $62 \pm 10\%$ ) et individus sains ( $64 \pm 13\%$ ).

## Fiche de synthèse n°23 : Dysfonction neuromusculaire et anomalies corticales dans le SAOS

- Le SAOS est associé à une réduction de force et d'endurance musculaire mais les mécanismes neuromusculaires sous-jacents sont méconnus.
- Nous avons montré en utilisant des stimulations simples et doubles en stimulation magnétique transcrânienne que les individus SAOS présentaient des anomalies corticales au repos mais également à l'effort.
- Ces anomalies (e.g. augmentation de l'inhibition intracorticale et réduction de l'activation corticale) peuvent contribuer à la moindre force et endurance musculaire dans le SAOS.
- Ces anomalies n'ont pas été corrigées après 8 semaines de traitement par ventilation en pression positive continue.



Med Sci Sports Exerc. 2018 Aug;50(8):1529-1539. doi: 10.1249/MSS.0000000000001625.

### Neuromuscular Dysfunction and Cortical Impairment in Sleep Apnea Syndrome.

Marillier M<sup>1,2</sup>, Gruet M<sup>1,2,3</sup>, Baillieux S<sup>1,2,4</sup>, LE Roux Mallouf T<sup>1,2</sup>, Wuyam B<sup>1,2,4</sup>, Tamisier R<sup>1,2,4</sup>, Levy P<sup>1,2,4</sup>, Pepin JL<sup>1,2,4</sup>, Verges S<sup>1,2</sup>.

#### Author information

- 1 U1042, INSERM, Faculty of Medicine, Grenoble, FRANCE.
- 2 HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Faculty of Medicine, Grenoble, FRANCE.
- 3 Université de Toulon, LAMHES, Toulon, FRANCE.
- 4 Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, FRANCE.

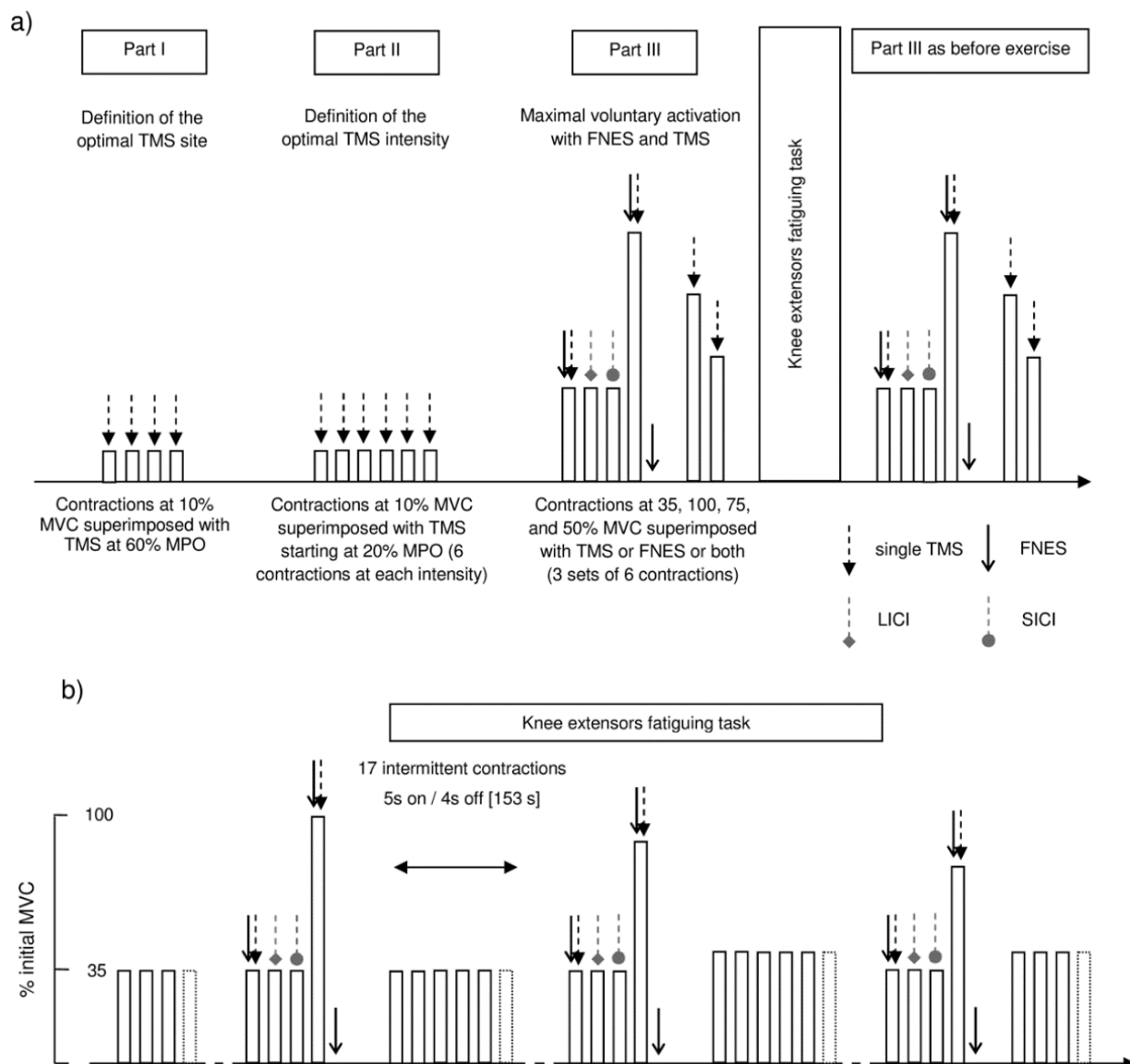
#### Abstract

**PURPOSE:** Lower muscle strength and endurance have been reported in severe obstructive sleep apnea (OSA). Increased intracortical inhibition previously reported at rest in OSA suggests central neuromuscular impairments in these patients. We hypothesized that (i) OSA patients demonstrate reduced knee extensor strength and endurance due to central impairments and (ii) continuous positive airway pressure (CPAP) treatment improves neuromuscular function in these patients.

**METHODS:** Twelve OSA patients and 11 healthy controls performed intermittent knee extensions until task failure before and after 8 wk of CPAP treatment or control period. Maximal voluntary contraction, voluntary activation and corticospinal excitability and inhibition assessed by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation were measured before and during the fatiguing task.

**RESULTS:** Time to exhaustion was lower in OSA (before CPAP treatment: 1008 ± 549 s; after CPAP treatment: 975 ± 378 s) compared with controls (before control period: 1476 ± 633 s; after control period: 1274 ± 506 s; P = 0.017). Obstructive sleep apnea patients had reduced maximal voluntary contraction and VATMS compared with controls throughout the fatiguing task as well as increased intracortical inhibition (all P < 0.05). Continuous positive airway pressure treatment did not induce any changes in neuromuscular function (P > 0.05 for all parameters).

**CONCLUSIONS:** This study demonstrates that severe OSA patients have cortical impairments which are likely contributing to their reduced knee extensors strength and endurance. Both cortical impairments and neuromuscular function are not improved after 8 wk of CPAP treatment.



**Figure 23 :** Protocole d'évaluation neuromusculaire utilisé dans le projet NEUROX  
 FNES = femoral nerve electrical stimulation; LICI = long-interval intracortical inhibition; MPO = maximal power output of the stimulator; MVC = maximal voluntary contraction; SICI = short-interval intracortical inhibition; TMS = transcranial magnetic stimulation. Adapté depuis Marillier *et al.* [45].



Les participants ont ensuite réalisé une évaluation neuromusculaire comprenant trois séries de six contractions volontaires des extenseurs du genou à différents niveaux de force et avec différentes procédures de stimulations (illustrée en **Figure 23**, panel a, *part III*). Ces 6 contractions comprenaient : 3 contractions à 35% FMV, avec des stimulations simples (TMS et nerf fémoral) permettant des évaluations de Mmax, MEP et SP et des stimulations doubles (TMS) permettant des évaluations de l'inhibition intracorticale avec intervalle long (*long-interval intracortical inhibition*, LICI) et court (*short-interval intracortical inhibition*). LICI, tout comme la SP, est médiée par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Cependant, si la SP reflète la durée de l'inhibition, LICI représente davantage son ampleur [323]. SICI est médiée par l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> [324]. Ainsi, le report simultané de SP, SICI et LICI, mesurées au même niveau de force musculaire, permet une analyse détaillée des mécanismes d'inhibition du cortex moteur. Après ces 3 contractions à 35% FMV, il était demandé aux participants de réaliser une CMV, avec une stimulation du nerf fémoral et une stimulation TMS surimposée, puis, 2 s après, une stimulation du nerf fémoral sur muscle relâché (*i.e.* détermination de la contractilité périphérique). Enfin, deux contractions sous-maximales à 75% et 50% FMV avec TMS surimposée ont été réalisées. Ces trois dernières contractions ont permis de déterminer un niveau d'activation centrale (technique de secousse surimposée à partir des stimulations du nerf fémoral) et un niveau d'activation corticale (méthode décrite par Todd *et al.* [270] *cf.* **sous-chapitre 5**). Cette évaluation neuromusculaire (*i.e.* 3 × 6 contractions) a été réalisée avant le protocole de fatigabilité musculaire pour obtenir des mesures de référence et immédiatement après la tâche fatigante, à épuisement.

La tâche fatigante (illustrée en **Figure 23**, panel b) consistait en des séries de contractions isométriques intermittentes des extenseurs du genou réalisées jusqu'à épuisement. Chaque série comprenait 17 cycles de contractions (cycle = 5-s de contractions / 4-s de récupération) réalisées à 35% FMV, avec incrément de 5% toutes les deux séries. Entre chaque série était intercalée une « mini » évaluation neuromusculaire, similaire à celles réalisées avant et après la tâche fatigante, mais sans les contractions à 50% et 75% FMV. Ainsi, tout comme sur le protocole présenté dans la section 5-3 [43], le niveau d'activation corticale a pu être déterminé uniquement avant la tâche fatigante et à épuisement. Néanmoins, supprimer ces contractions nous a semblé nécessaire pour (1) réduire les temps de récupération (*i.e.* récupération très rapide des mécanismes corticospinaux comme démontré dans l'étude présentée dans la section 5-3 [43]) et (2) réduire le nombre total de stimulations TMS et limiter l'inconfort associé. Néanmoins, les TMS simples et doubles réalisées à 35% FMV tout au long du protocole de fatigue nous ont permis d'obtenir une cinétique complète des mécanismes d'excitabilité

corticospinale et d'inhibition intracorticale associés au développement de la fatigabilité musculaire.

Tous les participants ont réalisé ces évaluations deux fois : avant et après 8 semaines de traitement par PPC pour les patients SAOS, avant et après 8 semaines d'une période contrôle pour les individus sains. Le traitement par PPC a été réalisé à domicile avec une machine autopilotée mesurant automatiquement l'observance des patients.

Nous avons montré un temps d'endurance réduit (~30%) chez les patients SAOS comparativement aux individus sains. La FMV était inférieure chez les patients SAOS au repos, tout au long de la tâche fatigante et à épuisement. Aucune différence entre les groupes n'a été retrouvée pour la secousse musculaire évoquée sur muscle relâché (*i.e.* indicateur de contractilité périphérique), quel que soit le moment de mesure. En revanche, les activations centrales (mesurées par stimulation du nerf fémoral) et corticales (mesurées par TMS) étaient systématiquement (*i.e.* repos, au cours de l'effort et à épuisement) inférieures chez les patients SAOS.

Les MEP, mesurés au repos et à l'effort étaient réduits chez les patients SAOS. Cependant, Mmax était également réduite chez les patients SAOS. Ainsi, le ratio MEP/Mmax, indicateur de l'excitabilité corticospinale, était similaire entre patients SAOS et individus sains. La SP, qu'elle soit obtenue sur les CMV ou sur les contractions à 35% FMV, était systématiquement supérieure chez les patients SAOS. LICI, mesurée à 35% FMV, était systématiquement inférieure chez les patients SAOS. Une réduction de LICI, calculée comme un ratio (*i.e.* MEP conditionnée / MEP non conditionnée) indique une inhibition intracorticale supérieure. En revanche, SICI était similaire entre patients SAOS et individus sains.

Le traitement par PPC a été efficace pour réduire l'IAH des patients, passant de  $46 \pm 14$  en pré-traitement à  $4 \pm 3$  en post-traitement. L'état de somnolence des patients a également été largement réduit avec une diminution des scores sur l'échelle de somnolence d'*Epworth* ( $11 \pm 6$  vs.  $4 \pm 3$ ). En revanche, le traitement n'a induit aucune modification de l'état fonctionnel du muscle (*i.e.* force, endurance, fatigabilité) et des mécanismes neuromusculaires associés.

Les résultats majeurs de cette étude peuvent être résumés de la manière suivante : (1) les patients SAOS présentent une force et une endurance musculaire réduite, (2) les patients SAOS présentent un déficit d'activation corticale et une augmentation de l'inhibition intracorticale, que ce soit au repos ou en état de fatigue, (3) 8 semaines de traitement par PPC, malgré une

suppression efficace des anomalies respiratoires au cours du sommeil, n'entraînent aucune amélioration de la fonction neuromusculaire. Comment interpréter ces résultats ?

Nous avons retrouvé une FMV des extenseurs du genou réduite dans notre étude. Ce résultat confirme les résultats de la seule étude s'étant intéressée à la force musculaire périphérique chez les patients SAOS [314] et ayant montré une réduction de FMV lors de contractions isocinétiques des extenseurs du genou. Nos procédures de stimulations neuromusculaires permettent d'avancer certaines hypothèses pour expliquer cette faiblesse musculaire. Une première possibilité pourrait être la présence d'une atrophie musculaire, consécutive à un déconditionnement musculaire en lien avec l'adoption d'un mode de vie sédentaire. Nous n'avons pas effectué de mesures de volumes musculaires dans cette étude. Néanmoins, nous n'avons pas trouvé de différence de niveau d'APH entre patients et individus sains, même si des mesures plus objectives de l'APH (*e.g.* accélérométrie) auraient été nécessaires pour confirmer ce résultat. Il reste possible, à l'instar de ce qui est observé dans d'autres MRC (*e.g.* BPCO [21]), que des facteurs comme l'inflammation ou le stress oxydatif puissent contribuer à une atrophie musculaire chez ces patients. Globalement, les données préliminaires de Sauleda *et al.* [315] suggérant une augmentation de la taille des fibres de type II et une augmentation du contenu protéique musculaire, couplées à l'absence d'anomalies de la contractilité musculaire périphérique dans notre étude, ne sont pas en faveur d'une hypothèse périphérique pour expliquer la faiblesse musculaire chez les patients SAOS.

Nos résultats montrent une réduction de l'activation centrale, qui inclue une origine supraspinale (*i.e.* réduction marquée de l'activation corticale mesurée par TMS). L'activation centrale, évaluée par la technique de secousse surimposée à partir de stimulations du nerf fémoral, a été principalement analysée dans la BPCO avec des résultats contradictoires. Quelques études ont trouvé une réduction de l'activation centrale chez ces patients [325] alors que beaucoup d'autres n'ont pas trouvé de différences entre patients BPCO et individus sains contrôles [313, 326, 327]. Au-delà de différences concernant la sévérité des patients, il est également possible que la technique de secousse surimposée puisse manquer de sensibilité pour détecter de faibles différences d'activation centrale. Cette technique, basée sur des stimulations périphériques, ne permet pas une quantification directe de l'influx nerveux en provenance du cortex moteur. D'autres facteurs (*e.g.* relation non linéaire à hauts niveaux de contractions entre l'amplitude de la secousse surimposée et le niveau de force volontaire [254]) pourraient également expliquer l'absence de déficit d'activation centrale retrouvée chez les patients dans la majorité des études. Ces données légitiment la mesure de l'activation centrale par TMS. Dans notre étude, nous avons trouvé une réduction du niveau d'activation centrale, quelle que soit la

méthode utilisée. Ce résultat, couplé à la réduction de FMV et l'absence d'anomalie de la contractilité musculaire périphérique chez nos patients, est clairement en faveur d'un rôle du déficit d'activation corticale dans la faiblesse des membres inférieurs des patients SAOS. Rétrospectivement, ce résultat semble conforté par une étude très récente publiée en Janvier 2020 par Alexandre *et al.* [313]. Les auteurs ont en effet démontré une réduction de l'activation corticale, évaluée par TMS, uniquement chez des patients BPCO présentant une faiblesse du quadriceps (*i.e.* < 80%pred), comparativement aux patients BPCO avec une force préservée et aux individus sains. Les raisons du déficit d'activation corticale chez nos patients SAOS sont certainement liées aux épisodes d'hypoxémies intermittentes nocturnes qui contribuent aux anomalies structurelles cérébrales évoquées précédemment, à l'origine d'un déficit d'activation du cortex moteur. En lien avec cette hypothèse, il a été montré en 2016 [328] que des patients BPCO non-apnéiques mais présentant une désaturation en O<sub>2</sub> dans certaines phases du sommeil comme la phase d'endormissement (*i.e.* sommeil non-REM ; *non-rapid eye movement sleep* en anglais), présentaient une augmentation d'un marqueur de lésion cérébrale (*i.e.* protéine S100B) et une réduction du niveau d'activation corticale évalué par TMS, comparativement à des patients qui ne présentaient pas de désaturation en O<sub>2</sub> lors de cette phase du sommeil. Ces résultats, retrouvés chez des patients non-hypoxémiques, renforcent cette hypothèse du rôle des hypoxémies intermittentes nocturnes dans le déficit d'activation corticale observée dans le SAOS.

L'autre résultat important est la réduction de l'endurance musculaire locale des patients SAOS (~30%) comparativement aux individus sains, suggérant des mécanismes de fatigabilité exacerbés chez ces patients. Tout d'abord, les perturbations d'activation centrale évoquées précédemment ont persisté pendant l'effort. Comme mentionné et discuté par certains auteurs (*e.g.* [329]), un niveau d'activation centrale élevé est important pour maintenir un effort d'endurance. Il est donc envisageable que les déficits d'activation observés dès le début de l'effort et qui ont persistés jusqu'à l'épuisement aient pu contribuer à l'endurance musculaire réduite des patients SAOS. Une critique parfois formulée à l'encontre des mesures d'activation centrale est basée sur le fait que cette mesure se réalise à partir de niveaux de contractions musculaires maximaux (*i.e.* stimulations surimposées sur des CMV), et que ces derniers ne sont pas forcément un bon reflet des limitations à maintenir un effort basé sur un pourcentage de force qui est lui sous-maximal (*e.g.* 35% FMV dans notre étude). Néanmoins, il faut imaginer qu'à épuisement, ce niveau de force (*e.g.* 35% FMV) ne peut plus être maintenu, ce qui signifie qu'il est virtuellement très proche du niveau de force maximal absolu du patient à ce moment précis. Ainsi, à épuisement, malgré le délai de mesure et la récupération rapide associée, une

mesure d'activation centrale reste basée sur des niveaux de force proches de ceux maintenus au moment de l'arrêt de l'effort. Dans l'objectif d'une meilleure compréhension des mécanismes centraux impliqués dans la perte de force des patients SAOS au cours de l'effort, intéressons-nous maintenant aux réponses EMG induites par les procédures de stimulations au cours du protocole fatigant. Tout d'abord, nous avons rapporté des MEP en valeurs absolues (mV) inférieures chez les patients SAOS tout au long du protocole. Néanmoins, ces différences disparaissaient lorsque les MEP étaient normalisés à la Mmax mesurée de manière concomitante (*i.e.* ratio MEP/Mmax inchangé). Ces résultats indiquent une excitabilité corticospinale inchangée. Conformément à d'autres études, nous avons trouvé une augmentation de la SP chez les patients SAOS comparativement aux individus sains [317, 318]. Ces études ont montré une augmentation de la SP sur quelques contractions isolées en l'absence de fatigue. Notre étude est la première à montrer que cette SP plus élevée chez les patients SAOS persiste tout au long d'un protocole de fatigabilité. Cette augmentation de SP était accompagnée d'un ratio LICI inférieur chez les patients SAOS tout au long du protocole, indiquant une inhibition intracorticale supérieure. En revanche, SICI était similaire entre les groupes. Ces anomalies sont particulièrement pertinentes dans le cadre de l'étude des mécanismes associés à épuisement puisqu'elles ont été observées directement sur des niveaux de force utilisés pour la tâche fatigante. SP et LICI sont tous deux médiés par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub>, alors que SICI est reliée à l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub>. On peut donc supposer que l'inhibition intracorticale supérieure à l'effort chez les patients SAOS est en lien direct avec les récepteurs GABA<sub>B</sub>, dont l'activation répétée au cours de l'effort a pu contribuer à un déficit d'activation du cortex moteur, précipitant l'arrêt de l'exercice. Globalement, l'augmentation de l'inhibition intracorticale chez les patients SAOS pourrait s'expliquer par des altérations cérébrales structurelles consécutives aux phénomènes répétés d'hypercapnies et d'hypoxémies intermittentes au cours du sommeil [318, 330].

Le résultat décevant de cette étude était l'inefficacité du traitement par PPC à améliorer les anomalies neuromusculaires observées, malgré son efficacité à traiter les apnées des patients et réduire leur état de somnolence. Ces résultats tendent à confirmer que les anomalies neuromusculaires retrouvées dans notre étude n'étaient pas la conséquence directe d'anomalies aiguës des échanges gazeux au cours du sommeil, mais étaient donc sans doute reliées aux anomalies structurelles cérébrales qui en résultent sur le long-terme. La durée de notre intervention (*i.e.* 8 semaines) était donc sans doute trop courte pour espérer agir positivement sur ces facteurs. En lien avec cette hypothèse, il a été montré qu'un traitement de 6 mois par PPC n'était pas efficace pour contrer les anomalies fonctionnelles des muscles respiratoires des

patients SAOS [331]. Castronovo *et al.* [332] ont montré que 3 mois de traitement par PPC n'étaient pas suffisants pour agir efficacement sur la substance blanche de différentes régions corticales impliquées dans les processus cognitifs. En revanche, 12 mois de traitement permettaient une normalisation quasiment complète de ces anomalies structurelles. Ainsi, la normalisation des altérations de la fonction neuromusculaire des patients SAOS, si elles s'avéraient être effectivement la conséquence d'anomalies structurelles cérébrales installées sur le long terme, nécessiteront des traitements sur des durées largement supérieures à celles proposées dans notre étude.

Toujours dans la perspective d'une approche intégrée des limitations à l'effort, il serait intéressant de déterminer si les différentes anomalies cérébrales retrouvées dans le SAOS pourraient également contribuer à l'intolérance à l'effort global des patients. La recherche de mécanismes limitant les performances sur des exercices physiques globaux dans le SAOS est particulièrement pertinente au regard de l'intolérance à l'effort observée sur ce type d'efforts à dominante aérobie chez ces patients. Par exemple, Mendelson *et al.* [40] ont récemment montré dans une méta-analyse une réduction de la  $\dot{V}O_{2pic}$  des patients SAOS comparativement à des individus sains (*i.e.* différence moyenne de 2,7 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$  avec  $n = 850$ ).

Au-delà des modifications neuroanatomiques évoquées précédemment pour expliquer les dysfonctions neuromusculaires sur des efforts localisés, différents facteurs cérébrovasculaires sont également susceptibles d'être altérés et pourraient directement contribuer à l'intolérance à l'effort observée sur des exercices globaux qui présentent une sollicitation bien plus élevée du système cardiovasculaire, et pour lesquels la délivrance en oxygène aux muscles actifs peut être particulièrement limitante. Des réductions du flux sanguin cérébral, mesuré au repos en diurne, ont été retrouvées par IRM chez des patients SAOS [333]. D'autre part, une réduction de la réactivité cérébrovasculaire (*i.e.* capacité des vaisseaux sanguins cérébraux à s'adapter à la demande métabolique en maintenant une perfusion adéquate face à des modifications d'O<sub>2</sub> ou de CO<sub>2</sub> au niveau sanguin), mesurée en réponse à un test hypercapnique, a également été constatée chez ces patients [334]. Il est possible que ces mécanismes hémodynamiques soient également altérés à l'effort et puissent contribuer à l'intolérance à l'effort des patients SAOS. Par exemple, il a été montré chez des patients BPCO qui présentaient une intolérance à l'effort marquée une incapacité à augmenter l'oxygénation cérébrale au cours de l'effort [335]. D'autre part, une altération des réponses cérébrovasculaires en lien avec l'intolérance à l'effort a été retrouvée chez des insuffisants cardiaques [336]. Ainsi, il est tout à fait possible d'imaginer une altération de ces mécanismes hémodynamiques à l'effort chez les patients SAOS. Des

perturbations de l'hémodynamique dans certaines zones cérébrales impliquées dans la régulation cardiovasculaire et respiratoire pourraient limiter la performance à l'effort via des perturbations, par exemple, du fonctionnement des muscles respiratoires ou de la régulation de la pression artérielle [337, 338]. D'autre part, une anomalie de l'apport ou de l'extraction en O<sub>2</sub> au niveau des aires motrices au cours de l'effort pourrait perturber l'activation volontaire corticale, à l'origine d'un arrêt précoce de l'effort. Une réduction de l'activation corticale à l'effort chez les patients SAOS en lien avec des anomalies de l'oxygénation cérébrale est supportée par les études conduites chez le sujet sain réalisant des efforts en situation d'hypoxie et montrant de fortes corrélations à épuisement entre oxygénation cérébrale et déficit d'activation corticale [273, 339]. Ainsi, comme pour la première étude du projet NEUROX conduite sur des contractions isométriques, nous aurions pu envisager d'utiliser la TMS pour apprécier les adaptations corticospinales associées à l'effort global chez le patient SAOS. Cependant, comme mentionné dans le **sous-chapitre 5**, cette technique utilisée en pré-post effort a l'inconvénient, en raison du temps de délai entre l'arrêt de l'effort (*e.g.* sur ergocycle) et l'installation sur un banc de force pour les mesures TMS, de sous-estimer les adaptations centrales à l'effort (*i.e.* récupération très rapide des adaptations centrales induites par la fatigue). Il est donc possible que cette technique, utilisée uniquement en pré-post effort, ne soit pas capable de détecter des anomalies cérébrales au cours de l'effort et à épuisement chez le patient SAOS. L'alternative de l'ergocycle permettant d'implémenter des mesures de forces volontaires et induites par TMS au cours de l'effort, présentée par Doyle-Baker *et al.* [296] (*cf.* **sous-chapitre 5**), n'était alors pas disponible au moment de la réalisation de notre projet.

La technique de la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS, *near-infrared spectroscopy*) nous a paru particulièrement pertinente dans ce projet, en lien avec le rationnel développé précédemment, en faveur de perturbations de l'hémodynamique cérébrale des patients SAOS à l'effort. Cette technique est en effet adaptée pour apprécier de manière non-invasive le fonctionnement du cerveau en se basant sur les variations d'oxygénation cérébrale en réponse à différents stimuli, incluant l'exercice physique [340].

L'objectif de la seconde partie du projet NEUROX était de comparer les cinétiques d'oxygénation cérébrale au cours d'une EFX sur ergocycle entre patients SAOS et individus sains. Nous avons émis l'hypothèse d'une perturbation de l'apport et/ou de l'extraction en O<sub>2</sub> cérébral chez les patients SAOS, en lien avec une réduction de la tolérance à l'effort global. De manière similaire à l'étude TMS présentée précédemment, ces tests ont été répliqués après 8 semaines de traitement par PPC.

Cette étude, publiée en 2018 [46] est résumée dans la **Fiche de synthèse n°24**. Quinze patients SAOS sévères non-obèses (âge :  $59 \pm 7$  ans, IAH :  $44 \pm 13$ ) et douze individus sains (âge :  $60 \pm 7$  ans, IAH :  $5 \pm 4$ ) ont réalisé un test de réactivité cérébrovasculaire en réponse à l'hypercapnie au repos et une EFX sur ergocycle avec mesures des échanges gazeux. L'oxygénation du cortex préfrontal et du quadriceps a été mesurée en continu par NIRS au cours des deux tests. Les mesures NIRS incluaient les variations de concentrations de l'oxyhémoglobine ( $[HbO_2]$ ) et de la désoxyhémoglobine ( $[HHb]$ ), permettant également la mesure de l'hémoglobine totale ( $[HbTot] = [HbO_2] + [HHb]$ ), qui reflète les variations de volume sanguin dans le tissu considéré [341].  $[HbTot]$  et  $[HbO_2]$  sont sensibles à la délivrance en  $O_2$  et aux flux sanguins alors que  $[HHb]$  est sensible aux modifications du contenu veineux en  $O_2$  et représente donc un indicateur de l'extraction en  $O_2$  du tissu considéré [342].

Nous avons montré une moindre réactivité cérébrovasculaire chez les patients SAOS, comme indiqué par une moindre augmentation de  $[HbO_2]$  et  $[HbTot]$  au niveau du cortex préfrontal lors du test hypercapnique, comparativement aux individus sains. Les patients ont montré une intolérance à l'effort avec notamment une  $\dot{V}O_{2pic}$  réduite comparativement aux individus sains. Des réductions de l'extraction en  $O_2$  au niveau du cortex préfrontal et du volume sanguin total de cette zone ont été retrouvées à l'effort chez les patients SAOS, comme indiqué respectivement par des moindres augmentations de  $[HHb]$  et de  $[HbTot]$  au cours de l'EFX, comparativement aux individus sains (**Figure 24**). Aucune différence d'oxygénation musculaire à l'effort n'a été retrouvée entre les deux groupes. Comme pour la première partie du projet NEUROX, ces altérations cérébrales et l'intolérance à l'effort global n'ont pas été corrigées après 8 semaines de traitement par PPC.

Nos résultats suggèrent différentes anomalies cérébrales chez le patient SAOS, potentiellement en lien avec leur intolérance à l'effort global. Tout d'abord, nous avons montré une perturbation de la réactivité cérébrovasculaire chez les patients SAOS, confirmant le résultat d'autres études (*e.g.* [343]). Cependant, nous avons démontré cette perturbation au niveau d'une zone cérébrale jouant un rôle majeur dans différents processus psychophysiologiques associés à l'épuisement [344]. Au cours de l'effort, la réactivité cérébrovasculaire joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie du  $CO_2$  au niveau cérébral. Il a été montré que la réponse cérébrale vasodilatatrice à l'hypercapnie était corrélée avec les capacités d'efforts maximales chez l'adulte sain [345]. On peut donc supposer qu'une



## Fiche de synthèse n°24 : Perturbations de l'oxygénation cérébrale et intolérance à l'effort global dans le SAOS

- Le SAOS est associé à des perturbations au repos des flux sanguins cérébraux et à une intolérance à l'effort global.
- Nous avons émis l'hypothèse d'une altération de l'oxygénation cérébrale à l'exercice en lien avec l'intolérance à l'effort de ces patients.
- L'extraction de l'oxygène au niveau du cortex préfrontal est inférieure au cours de l'effort chez les patients SAOS comparativement aux individus sains, potentiellement en lien avec leur moindre tolérance à l'effort global.
- Les perturbations cérébrovasculaires et l'intolérance à l'effort ne sont pas corrigées par 8 semaines de traitement par ventilation en pression positive continue.



*Sleep Med.* 2018 Nov;51:37-46. doi: 10.1016/j.sleep.2018.06.013. Epub 2018 Jul 4.

### Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome.

Marillier M<sup>1</sup>, Gruet M<sup>2</sup>, Baillieux S<sup>3</sup>, Wuyam B<sup>3</sup>, Tamisier R<sup>3</sup>, Levy P<sup>3</sup>, Pepin JL<sup>3</sup>, Verges S<sup>4</sup>.

#### Author information

- 1 U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France.
- 2 U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; Université de Toulon, LAMHES, Toulon, France.
- 3 U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; Pôle Thorax et Vaisseaux, Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.
- 4 U1042, INSERM, Batiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France; HP2 Laboratory, Grenoble Alpes University, Bâtiment Jean Roget, Faculté de Médecine, Grenoble, France. Electronic address: sverges@chu-grenoble.fr.

#### Abstract

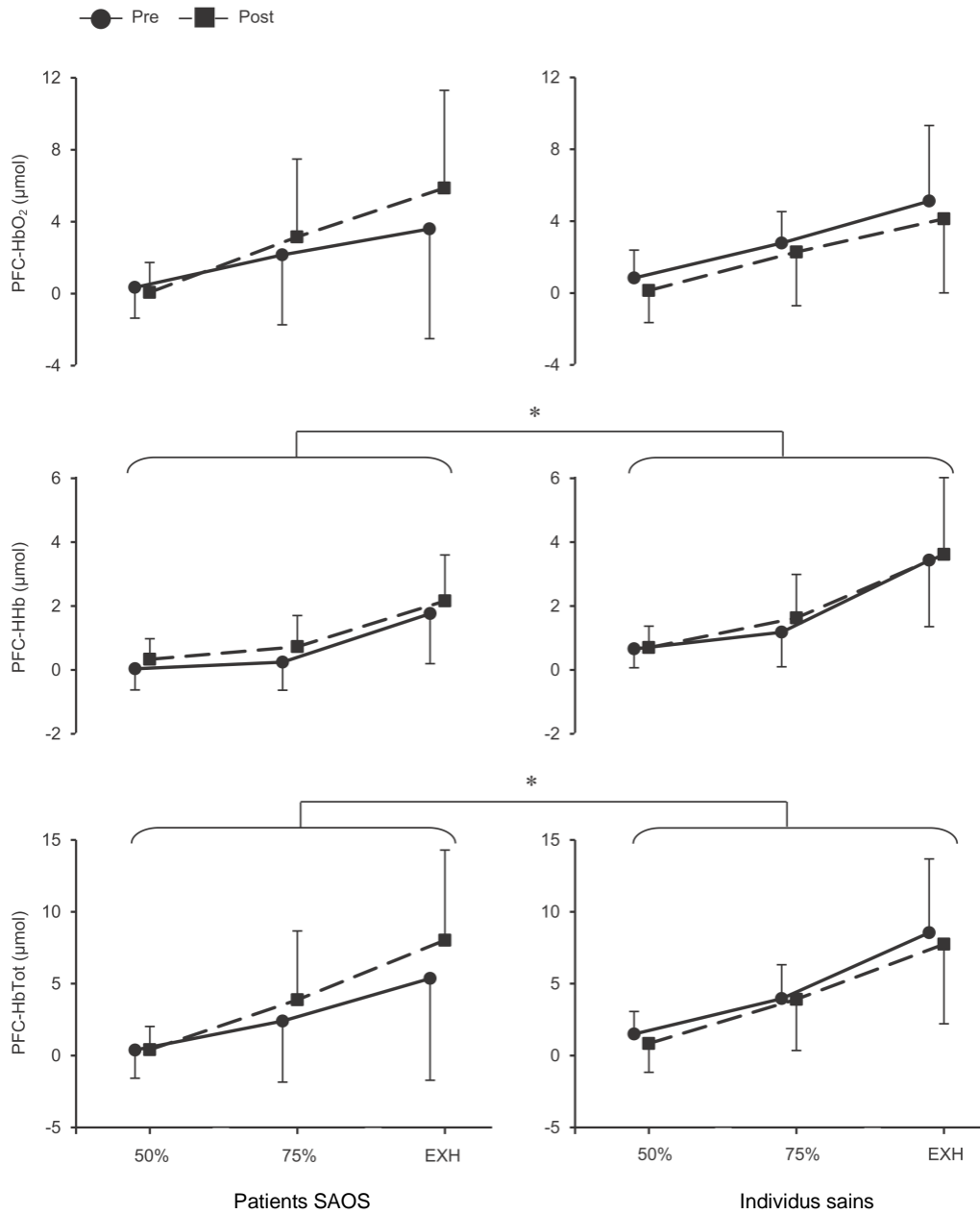
**OBJECTIVE AND BACKGROUND:** Impaired cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to hypercapnia during wakefulness at rest as well as reduced exercise tolerance have been reported in severe obstructive sleep apnea (OSA) patients. Impaired cerebral oxygenation and hemodynamics can contribute to reduced exercise performance. We hypothesized that (i) OSA patients show impaired cerebrovascular response both during exercise and in response to hypercapnia together with reduced exercise tolerance and (ii) continuous positive airway pressure (CPAP) treatment improves these alterations in cerebral oxygenation.

**METHODS:** Fifteen OSA patients and 12 healthy matched controls performed a hypercapnic response test and a maximal cardiopulmonary exercise test before and after eight weeks of CPAP treatment or control period. Prefrontal cortex and muscle oxygenation were assessed by near-infrared spectroscopy (NIRS) during both tests.

**RESULTS:** Cerebrovascular reactivity to hypercapnia was impaired in OSA patients (lower increase in oxyhemoglobin [ $0.29 \pm 0.19$  vs  $0.44 \pm 0.14 \mu\text{mol mmHg}^{-1}$ ] and total hemoglobin [ $0.14 \pm 0.15$  vs  $0.26 \pm 0.09 \mu\text{mol mmHg}^{-1}$ ]) compared to controls. Reduced prefrontal cortex oxygen extraction and total blood volume (ie, lower increase in deoxyhemoglobin [ $1.76 \pm 1.57$  vs  $3.43 \pm 2.08 \mu\text{mol}$ ] and total hemoglobin [ $5.36 \pm 7.08$  vs  $8.55 \pm 5.13 \mu\text{mol}$  at exhaustion], respectively) during exercise together with a reduced exercise tolerance (ie, lower peak oxygen consumption) were observed in OSA patients compared to controls. CPAP treatment did not induce any improvement in cerebrovascular response during hypercapnic response test and exercise.

**CONCLUSIONS:** This study demonstrates that cerebrovascular response to exercise is altered in OSA and may contribute to exercise intolerance in these patients. Prefrontal cortex oxygenation and exercise tolerance are not significantly improved following eight weeks of CPAP treatment.

**CLINICAL TRIAL REGISTRATION:** [NCT02854280](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02854280).



**Figure 24 : Évaluation de l'oxygénation cérébrale au cours d'une EFX chez les patients SAOS**

Variables rapportées en pourcentage du temps d'effort. EFX = épreuve d'effort fonctionnelle ; EXH = exhaustion ; HbO<sub>2</sub> = oxyhémoglobine ; HbTot = hémoglobine totale ; HHb = désoxyhémoglobine. Adapté depuis Marillier *et al.* [46].

perturbation de la réactivité cérébrovasculaire en réponse à l'hypercapnie ait pu contribuer à l'intolérance à l'effort observée chez les patients SAOS dans notre étude. Cependant, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les indicateurs NIRS lors du test de réactivité cérébrovasculaire et la capacité aérobie des patients, rendant cette hypothèse peu probable.

L'intolérance à l'effort global retrouvée chez nos patients SAOS peut être reliée à différents facteurs. Il a été montré que les niveaux d'APH étaient négativement associés avec la sévérité du SAOS [346]. Malgré le fait du recrutement de patients sévères dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différences d'APH entre les deux groupes, suggérant que le déconditionnement physique n'était pas le facteur principal expliquant l'intolérance à l'effort global des patients dans cette étude. Certaines études mettent en avant le rôle de mécanismes cardiovasculaires pour expliquer l'intolérance à l'effort dans le SAOS [347]. Ces anomalies pourraient être consécutives à des altérations cérébrales. En effet, des altérations structurelles et de la perfusion cérébrale ont été spécifiquement retrouvées dans des zones cérébrales impliquées dans la régulation respiratoire et cardiovasculaire [303, 337, 338]. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'oxygénation du cortex préfrontal au cours de l'effort. Maintenir un apport sanguin et une oxygénation adéquate en fonction de l'intensité de l'effort au niveau de cette zone est essentiel au regard du rôle clé du cortex préfrontal dans les processus de perception d'effort et dans les décisions d'arrêt de l'exercice, ou encore de par son rôle dans la régulation des fonctions motrices [344, 348]. Nous avons montré une moindre augmentation de [HbTot] au niveau du cortex préfrontal au cours de l'effort chez les patients SAOS (**Figure 24**), suggérant une altération des réponses hémodynamiques dans cette zone, potentiellement à l'origine d'une altération des performances à l'effort. Cette hypothèse est supportée par la corrélation positive significative que nous avons trouvée entre les augmentations de [HbTot] au niveau du cortex préfrontal et la  $\dot{V}O_{2pic}$ . Nos résultats suggèrent d'autre part qu'en dépit d'un apport en  $O_2$  préservé chez les patients SAOS au niveau du cortex préfrontal, la capacité à extraire l' $O_2$  au niveau de cette zone était altérée à l'effort chez ces patients (*i.e.* moindre augmentation de HHb). Il a été montré que des améliorations de l'extraction en  $O_2$  au niveau du cortex préfrontal après un protocole de réentraînement à l'effort chez des patients obèses étaient associées aux améliorations de la tolérance à l'effort [349]. D'autre part, nous avons trouvé une corrélation significative entre les augmentations de [HHb] au niveau du cortex préfrontal et la  $\dot{V}O_{2pic}$ . Ces observations supportent le rôle de l'altération de la capacité du cortex préfrontal à extraire l' $O_2$  dans l'intolérance à l'effort global observée chez ces patients.

Comme pour la première étude présentée, nous n'avons pas trouvé d'effets positifs associés au traitement de 8 semaines par PPC. Des arguments similaires à ceux développés

précédemment (*e.g.* durée trop courte de l'intervention) pourraient expliquer ce résultat négatif, auxquels on pourrait ajouter le fait que les altérations du cortex préfrontal pourraient être plus difficilement réversibles que d'autres régions cérébrales [343].

### 6-3 Synthèse et messages clés du sous-chapitre

Nous avons montré dans ce sous-chapitre différentes altérations cérébrales au repos et à l'effort chez les patients SAOS sévères. Ces anomalies ont été montrées à partir de l'évaluation de zones cérébrales jouant un rôle clé dans la régulation de l'effort et dans la commande motrice (*i.e.* cortex préfrontal et cortex moteur). Ces anomalies de la fonction cérébrale ont contribué à la diminution des performances, que ce soit sur des efforts musculaires localisés (*e.g.* réduction de la production de force musculaire, fatigabilité musculaire accrue) ou globaux (*i.e.* diminution des capacités maximales aérobies). Le lien entre les anomalies observées entre les deux études reste difficile à établir en raison des différences au niveau de la nature de l'effort (*i.e.* isométrique *vs.* dynamique « corps entier ») et des différences de méthodologie pour évaluer la fonction cérébrale à l'effort (*i.e.* TMS *vs.* NIRS). On peut néanmoins supposer que certaines anomalies cérébrales retrouvées sur le test de fatigabilité isométrique puissent se répercuter sur l'intolérance à l'effort global. Par exemple, Sidhu *et al.* [350] ont montré une augmentation de l'inhibition intracorticale au cours d'un exercice de pédalage de haute intensité (*i.e.* 30 minutes à 75% PMA), avec un *pattern* similaire à celui observé lors de contractions isométriques fatigantes. Les auteurs ont ainsi conclu que les modifications d'inhibition intracorticale à l'effort étaient similaires entre des efforts locaux et globaux. On peut donc supposer une inhibition intracorticale supérieure au cours d'une EFX chez les patients SAOS comparativement à des individus sains. Il serait intéressant de déterminer (1) si cette augmentation de l'inhibition intracorticale apparaîtrait, à l'image de ce que l'on a pu observer au cours de contractions isométriques, dès le début de l'effort, puis (2) si elle pourrait avec l'augmentation de l'intensité de l'effort être encore davantage augmentée par rapport aux individus sains, en lien avec l'incapacité à augmenter de manière adéquate l'oxygénation et/ou l'extraction en O<sub>2</sub> au niveau cérébral et enfin (3) si ces modifications d'inhibition intracorticale seraient accompagnées d'un déficit d'activation supraspinale. Ces hypothèses pourraient se vérifier par l'intermédiaire des mesures concomitantes de l'oxygénation du cortex préfrontal par NIRS et de l'inhibition intracorticale par TMS, couplées avec des mesures de force permettant la mesure de l'activation corticale par TMS. Une telle méthodologie pourrait être

appliquée dans le futur grâce à des ergomètres similaires à celui proposé par Doyle-Baker *et al.* [296], permettant des mesures de forces volontaires ou induites par neurostimulations, à n'importe quel moment de l'exercice de pédalage, sans induire de délai de mesures.

Globalement, nos études suggèrent un rôle du cerveau dans la limitation des aptitudes physiques des patients, que ce soit sur des efforts avec ou sans fortes sollicitations des systèmes cardiovasculaires et respiratoires. En pratique, il est intéressant de noter que ces anomalies cérébrales se manifestent très tôt dans l'effort, dans des gammes d'intensités compatibles avec différentes activités de la vie quotidienne. Une meilleure connaissance des adaptations cérébrales à l'effort chez les patients SAOS devrait permettre à terme de proposer des interventions adaptées pour lutter efficacement contre ces anomalies, et espérer en retour une augmentation de la force musculaire, une réduction de la fatigabilité musculaire et une amélioration de la tolérance à l'effort global. Notre intervention par PPC sur 8 semaines n'a pas permis d'améliorer significativement la fonction neuromusculaire des patients. La PPC étant l'intervention de référence dans le SAOS pour traiter les apnées, il semble indispensable de tester son efficacité sur le long-terme. Je pense néanmoins qu'il serait intéressant de chercher à optimiser ses bénéfices sur le cerveau en combinant ce traitement avec différentes modalités d'exercices physiques. Par exemple, certaines études conduites chez l'individu sain ont montré la capacité d'un entraînement en force à réduire l'inhibition corticospinale (*i.e.* réduction de la SP) [249, 351, 352]. Il est intéressant de constater que cette réduction de la SP était corrélée à l'augmentation de la force musculaire observée après l'entraînement [351]. D'autre part, de nombreux patients SAOS sévères ont des niveaux d'APH bien inférieurs aux recommandations et une activité physique régulière (notamment à dominante aérobie), au-delà de potentiels effets bénéfiques sur la fonction cérébrale, permet de lutter efficacement contre le risque cardiovasculaire chez ces patients [353]. Ainsi, je pense qu'il serait particulièrement intéressant de tester sur le long-terme la combinaison d'un traitement par PPC avec un programme d'activité physique associant entraînement en force et en endurance chez ces patients, et d'évaluer les effets sur la fonction cérébrale et les aptitudes physiques des patients.

*NB : comme suggéré par l'un des rapporteurs, les termes « anomalies cérébrales », supposant des modifications neuro-anatomiques / vasculaires à l'origine d'une perturbation de la commande centrale descendante, sont peut-être trop restrictifs. On pourrait également supposer un « ajustement » de la commande centrale chez les patients SAOS à l'effort, via par exemple une influence supraspinale précoce et exacerbée des afférences III-IV. L'intégration des informations afférentes n'explique sans doute pas les « anomalies » corticospinales observées « au repos » chez le patient SAOS. En revanche, son influence sur la limitation de la commande supraspinale reste à déterminer au cours d'efforts entraînant d'importantes modifications métaboliques au niveau des muscles actifs.*

## 7 - Conclusion générale des travaux de recherche effectués

Au cours des quatre derniers sous-chapitres, j'ai pu présenter différentes méthodes d'évaluation des aptitudes physiques dans les MRC, au travers de différentes études conduites dans trois pathologies différentes : MV, BPCO et SAOS.

Dans le premier sous-chapitre, j'ai présenté l'intérêt de différents tests d'évaluation des aptitudes physiques globales. Ces différents tests, assimilables pour la plupart à des tests dits de « terrain », ont l'avantage d'être simples à réaliser avec un coût humain et financier relativement limité. Globalement, on peut considérer que ces tests ne sont pas des bons reflets du potentiel maximal aérobie, et ne peuvent donc pas, à ce titre, prétendre à être utilisés comme substituts à l'EFX. En revanche, ces tests possèdent tous leurs propres avantages (*e.g.* prédiction d'une désaturation en O<sub>2</sub>) et peuvent donc être envisagés comme des alternatives à l'EFX. Le choix et la fréquence d'utilisation de ces tests est dépendante de la MRC considérée (*e.g.* rationnel d'utilisation différent entre un jeune patient MV avec atteinte légère et un patient BPCO avec atteinte sévère), des événements dans l'évolution de la maladie (*e.g.* exacerbation pulmonaire) et des ressources du centre hospitalier. Ces considérations sont également valables pour l'EFX, qui bien qu'indispensable, reste problématique dans sa réalisation et son interprétation chez certains patients. Il existe cependant certaines possibilités pour estimer son indicateur principal, la  $\dot{V}O_{2pic}$ , à partir d'intensités d'effort sous-maximales, comme nous l'avons démontré dans la MV. Ces différents tests globaux ont donc un intérêt pour détecter une intolérance à l'effort chez ces patients mais ne sont en revanche pas adaptés pour identifier les mécanismes physiologiques sous-jacents. De plus, bien que l'identification des facteurs qui limitent les capacités maximales aérobies soit essentielle dans la perspective d'améliorer  $\dot{V}O_{2pic}$ , cet objet de recherche reste néanmoins éloigné des problématiques quotidiennes des patients qui ne s'engagent que très rarement dans des efforts avec des sollicitations cardiorespiratoires proches du maximum. Certains efforts nécessitent en effet des niveaux d'activation musculaire élevés sur certaines masses musculaires localisées, avec donc une faible contrainte cardiorespiratoire et une délivrance en O<sub>2</sub> qui ne constitue pas un facteur limitant principal des performances physiques. Les MRC sont par ailleurs caractérisées par de nombreuses anomalies neuromusculaires. Tous ces éléments justifient donc de s'intéresser également à une évaluation des aptitudes physiques sur des efforts isolant la fonction musculaire. Dans ce cadre, nos

travaux se sont intéressés à l'évaluation de la force, de l'endurance et de la fatigabilité musculaire, et des mécanismes neuromusculaires sous-jacents.

Dans le second sous-chapitre, j'ai présenté un rationnel justifiant de s'intéresser spécifiquement aux mécanismes périphériques sous-jacents à ces anomalies de la fonction musculaire dans la MV. En particulier, l'expression de la protéine CFTR (défaillante dans la MV) dans le muscle strié squelettique, pouvait laisser supposer différentes anomalies métaboliques à l'origine d'une perturbation de la contractilité périphérique et donc d'une augmentation de la fatigabilité musculaire chez ces patients. En contrôlant différents facteurs confondants (*e.g.* niveau d'APH), nous n'avons pas trouvé de perturbations métaboliques au cours d'efforts fatigants localisés, ni de perturbations de la contractilité musculaire. Il reste possible que la nature de la mutation CFTR puisse jouer un rôle sur la présence d'un trouble musculaire intrinsèque. Dans ce cadre, certains de mes travaux actuels cherchent à déterminer si la sévérité de la mutation CFTR est un facteur indépendant à considérer dans la dysfonction musculaire périphérique de ces patients.

Au-delà d'un rationnel en faveur d'anomalies périphériques pouvant expliquer les dysfonctions musculaires dans les MRC, il est également possible d'envisager un rôle important de facteurs centraux dans certains phénotypes sévères. Des facteurs tels que l'inflammation, le stress oxydatif ou l'hypoxémie, chronique ou intermittente (*e.g.* épisodes d'hypoxémies intermittentes nocturnes) peuvent contribuer à différentes anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles. Certains de nos travaux se sont intéressés aux rôles de ces anomalies centrales sur les performances musculaires et l'intolérance à l'effort global des patients SAOS. Nous avons notamment montré un déficit d'activation supraspinale, une augmentation de l'inhibition intracorticale et une perturbation de l'extraction en O<sub>2</sub> au niveau du cortex préfrontal, en lien avec des réductions de force, d'endurance musculaire et une réduction des capacités maximales aérobies. Une meilleure connaissance de ces mécanismes neuromusculaires associés aux réductions des capacités physiques dans le SAOS devrait favoriser, à terme, le développement de nouvelles modalités de prise en charge de ces patients.

J'ai eu l'occasion au cours des derniers sous-chapitres de présenter et de développer différentes perspectives de recherches plus ou moins ponctuelles, en fonction du nombre de questions non résolues qui ont pu émerger et de la difficulté d'y répondre. Je souhaite à présent dans ce dernier chapitre présenter certains programmes de recherche à part entière, découlant de certaines limites communes à la majorité des études présentées jusqu'alors. Ces perspectives seront présentées selon une certaine chronologie. Je commencerais avec des perspectives dites

## Synthèse des travaux de recherche

« à court et moyen terme », basées sur des projets en cours, et des perspectives « à long terme », en lien notamment avec mon rattachement récent à un nouveau laboratoire.



# **CHAPITRE 3 - PERSPECTIVES DE RECHERCHE**



# 1 - Perspectives à court et moyen terme

## 1-1 Interactions cognitivo-motrices et fatigabilité musculaire dans la BPCO

Les différents travaux présentés jusqu'à maintenant ont un point commun : ce sont des travaux appartenant principalement au domaine des sciences de la vie et plus particulièrement à la branche de la physiologie, appliquée à l'exercice physique. Ces travaux utilisent des connaissances et méthodes issues de différentes sous-branches de la physiologie : respiratoire, neuromusculaire, cardiovasculaire, avec pour application principale une meilleure connaissance des mécanismes sous-jacents à l'intolérance à l'effort global et aux dysfonctions musculaires dans les MRC. Néanmoins, malgré une interaction entre ces différentes sous-branches, les recherches présentées jusqu'à présent restent globalement monodisciplinaire. Ces travaux sont notamment relativement hermétiques aux méthodes et hypothèses explicatives issues du domaine des sciences sociales, et particulièrement de la discipline de psychologie et de certaines de ses sous-disciplines comme la psychologie sociale et cognitive. Pourtant, certains de mes objets de recherche pourraient clairement bénéficier d'une approche psychophysique, particulièrement adaptée pour obtenir une image davantage intégrée des limitations à l'effort des patients et accroître la compréhension des mécanismes sous-jacents.

Prenons comme exemple le dernier sous-chapitre traitant des mécanismes cérébraux associés aux dysfonctions musculaires et à l'intolérance à l'effort dans le SAOS. Dans la première étude, nous avons montré un temps d'endurance musculaire réduit chez les patients SAOS. Cette observation était accompagnée d'une inhibition intracorticale plus élevée (*vs.* individus sains) tout au long de l'effort. Nous avons suggéré un lien entre cette inhibition intracorticale élevée et un déficit d'activation centrale, à l'origine d'un arrêt de l'effort précoce chez les patients SAOS. Rétrospectivement, je pense qu'il serait également possible, en support d'arguments purement physiologiques, d'apporter une explication basée sur des indicateurs psychologiques. Différentes études ont suggéré l'influence de certains neurotransmetteurs dans le développement de la composante centrale de la fatigabilité (*e.g.* dopamine, noradrénaline, sérotonine) [289, 354, 355]. Une hypothèse récurrente est liée au rôle clé que pourrait jouer la sérotonine. Différentes études basées sur l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'activité sérotoninergique (*i.e.* interventions nutritionnelles ou pharmacologiques) ont suggéré un rôle de ce neurotransmetteur dans les mécanismes corticospinaux sous-jacents la réduction

des performances physiques [356, 357]. Bien que très peu analysée, l'hypothèse dominante suggère que l'accumulation de ce neurotransmetteur au niveau cérébral pourrait modifier la balance excitabilité/inhibition corticospinale et réduire le niveau d'activation centrale, précipitant l'arrêt de l'effort. Une étude très récente [358] a montré que l'administration d'un inhibiteur sélectif de la recapture (*i.e.* au niveau du neurone présynaptique) de la sérotonine, la paroxétine, réduisait le temps d'endurance des participants (*i.e.* répétition de contractions maximales isométriques des fléchisseurs du bras), en lien avec une réduction de l'excitabilité spinale et du niveau d'activation centrale (mesuré par la technique de secousse surimposée). L'administration de la paroxétine était accompagnée d'une sensation de somnolence supérieure en post-tâche fatigante, comparativement à la condition placebo. D'autre part, cette augmentation de la fatigabilité musculaire constatée avec l'administration de la paroxétine était accompagnée d'une augmentation de la fatigabilité perçue par les participants, systématiquement plus élevée au cours de l'effort comparativement à la condition placebo. Ce résultat illustre le lien régulièrement suggéré dans la littérature entre l'augmentation de l'activité sérotoninergique et l'apparition de différents facteurs psychologiques pouvant altérer la commande centrale : perte de motivation, exacerbation de l'état léthargique, en lien avec une augmentation de la fatigabilité et/ou de l'effort perçu [356, 357, 359, 360]. Dans notre étude du projet NEUROX, il est tout à fait possible d'imaginer une augmentation supérieure de l'activité sérotoninergique chez les patients SAOS au cours de l'effort, au regard des niveaux réduits d'activation centrale, couplés à une inhibition intracorticale élevée. Cette hypothèse est d'autant plus supportée par le lien existant entre inhibition intracorticale et activité sérotoninergique. Par exemple, l'administration d'un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le citalopram, a conduit à une augmentation de l'inhibition intracorticale (évaluée par TMS du cortex moteur) chez des patients souffrant de dépression [361]. Ainsi, on peut donc supposer l'influence de certains facteurs psychologiques médiés par une activité sérotoninergique augmentée, comme une perte de motivation ou une élévation supérieure de la perception d'effort, à l'origine d'un désengagement de la tâche motrice plus précoce chez les patients SAOS. Malheureusement, l'absence de tout indicateur psychologique au cours et à l'issue de l'effort fatigant dans notre étude rend cette hypothèse encore davantage spéculative.

Globalement, il me semble aujourd'hui pertinent d'adopter autant que possible une approche psychophysiological lors de l'étude des mécanismes de fatigabilité, au regard des évidences en faveur d'interactions entre les aspects perçus et de performance de la fatigabilité (*cf.* **Figure 11** adaptée de Enoka et Duchateau [181]). Néanmoins, il me semble également nécessaire de manipuler directement certaines composantes psychologiques, de manière

notamment à prendre en compte les contraintes cognitives associées au développement de la fatigabilité musculaire dans les activités du quotidien. En effet, l'immense majorité des études de fatigabilité musculaire en laboratoire sont réalisées en l'absence de contrainte cognitive spécifique, limitant les interactions entre les mécanismes de fatigabilité perçue et les mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire. Différentes activités de la vie quotidienne, activités industrielles, sportives ou encore militaires requièrent la réalisation simultanée de tâches motrices et cognitives. Evaluer les mécanismes de fatigabilité musculaire au cours de tâches motrices associant une sollicitation élevée des ressources cognitives semble donc pertinent pour augmenter la validité écologique générale des études de laboratoire. Cette perspective me semble particulièrement intéressante pour l'étude de la fatigabilité dans les MRC, au regard des nombreuses anomalies cognitives retrouvées chez ces patients (*cf.* section 6-1). Ainsi, l'étude des interactions cognitivo-motrices en lien avec le développement de la fatigabilité musculaire dans les MRC est une des perspectives principales que je développe actuellement (*i.e.* projet NEUROTIGUE, adossé à la thèse de doctorat de Cyril Chatain). Avant de décrire ce projet, je souhaitais revenir brièvement sur les différents questionnements qui ont chronologiquement conduits à son développement.

Jusqu'en 2015, mon expérience sur les interactions psychophysiologiques se limitait basiquement à la mesure de la perception de l'effort dans certaines de mes études. Quelque temps après mon recrutement en qualité de MCF à l'Université de Toulon en 2013 et mon rattachement au laboratoire LAMHESS, j'ai eu la chance de pouvoir initier une collaboration avec Rémi Radel au sein d'une des thématiques du laboratoire, « exercice, fatigue et cognition ». J'ai rapidement été séduit par le pan de littérature se focalisant sur les interactions entre efforts mentaux et efforts physiques. Au cours d'un séminaire de laboratoire réalisé à Nice en 2014 portant sur l'intérêt de la TMS pour l'évaluation de la fonction corticospinale, j'ai abordé spécifiquement la problématique de la grande sensibilité des MEP à différents aspects non-moteurs de la tâche (*e.g.* imagerie mentale [362]), nécessitant une prudence dans l'interprétation de l'évolution des MEP au cours de l'exercice moteur fatigant. Rémi avait à cette période un intérêt spécifique pour l'étude des corrélats neurophysiologiques de la motivation. Certaines études IRM suggéraient alors que la motivation, et notamment son orientation (*i.e.* intrinsèque *vs.* extrinsèque) était susceptible d'activer différemment certaines zones cérébrales. Par exemple, Lee et Reeve [363] ont montré que la motivation intrinsèque conduisait à une activation préférentielle des zones impliquées dans le contrôle moteur, comparativement à la motivation extrinsèque. Ainsi, au regard de l'importance de la motivation

dans l'apparition de la fatigabilité musculaire, nous avons cherché à déterminer son influence sur l'activation du cortex moteur, au travers de l'étude par TMS des processus d'excitabilité et d'inhibition corticospinaux. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'émergence d'une motivation intrinsèque conduirait à une augmentation supérieure de l'excitabilité du cortex moteur comparativement à l'émergence d'une motivation extrinsèque. Cette étude, publiée en 2016, est résumée dans la **Fiche de synthèse n°25**. Son résultat négatif (au sens des hypothèses initialement formulées) est ici anecdotique. Cette première expérience a surtout renforcé ma volonté d'utiliser cette approche psychophysiologique au service de mon objet de recherche principal : la compréhension des mécanismes d'intolérance à l'effort et de fatigabilité dans les MRC. C'est donc logiquement que je me suis intéressé à partir de 2016 aux méthodes permettant d'apprécier l'impact d'une charge cognitive sur la performance motrice. Sous l'impulsion de l'étude *princeps* de Marcora *et al.* publiée en 2009 [364], différentes études se sont intéressées au cours de cette dernière décennie à l'impact d'une tâche mentale prolongée (supposée induire un état de « fatigue mentale ») sur les performances physiques au cours d'un effort moteur subséquent. En général, on constate une réduction des performances physiques, particulièrement pour les efforts d'endurance, qui s'explique essentiellement par une augmentation de la perception d'effort dans cette condition [365, 366]. En opposition au courant dominant, nos travaux récents montrent que certaines ressources cognitives, notamment celles en lien avec les processus d'inhibition, restent difficiles à épuiser, se traduisant par un effort moteur subséquent non-altéré. Nous avons par exemple montré qu'un test de Stroop de 30 minutes, comparativement à une condition contrôle sans sollicitation cognitive, n'altérerait pas la production de puissance au cours d'un effort de pédalage auto-régulé réalisé en ambiance tempérée ou en ambiance chaude. Cette étude, publiée en 2018, est résumée dans la **Fiche de synthèse n°26**. Dans le cadre d'une étude revisitant la théorie de l'*ego depletion*, nous avons montré une robustesse des fonctions cognitives après 60 minutes d'une tâche de Stroop manipulant l'inhibition (*i.e.* 75% d'essais incongruents). Cette étude, publiée en 2019, est résumée dans la **Fiche de synthèse n°27**. Globalement, ces données couplées à différentes études récentes de la littérature m'ont conforté dans l'importance de la durée et surtout de la nature de la tâche mentale pour altérer certaines ressources cérébrales.

Le modèle de déplétion des ressources cognitives (faisant référence dans la littérature au concept de « *mental fatigue* » ou de « *cognitive fatigue* ») avant la réalisation d'une tâche motrice est utilisé dans certains contextes cliniques. Par exemple, une tâche cognitive prolongée peut être utilisée pour perturber le fonctionnement des systèmes visuels, vestibulaires et proprioceptifs au niveau de leur contrôle par le système nerveux central, afin d'en apprécier les

## Fiche de synthèse n°25 : Motivation et excitabilité du cortex moteur

- Nous avons cherché à déterminer si la motivation, et particulièrement son orientation (*i.e.* intrinsèque vs. extrinsèque) pouvait moduler différemment l'excitabilité du cortex moteur.
- Nous avons émis l'hypothèse que la motivation intrinsèque conduirait à une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur comparativement à la motivation extrinsèque.
- Nous avons utilisé deux tâches différentes, basées sur des mots ou des images, permettant chacune d'orienter la motivation. La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour stimuler le cortex moteur au moment de l'application des stimuli motivationnels.
- Nos résultats suggèrent que la motivation, qu'elle soit extrinsèque ou intrinsèque, n'influence pas l'excitabilité ou l'inhibition du cortex moteur.
- Différentes hypothèses sont proposées pour expliquer cette absence d'effet.



*Psychophysiology*, 2016 Nov;53(11):1732-1738. doi: 10.1111/psyp.12732. Epub 2016 Aug 1.

### Does intrinsic motivation enhance motor cortex excitability?

Radel R<sup>1</sup>, Pjevac D<sup>2</sup>, Davranche K<sup>3</sup>, d'Arripe-Longueville F<sup>2</sup>, Colson SS<sup>2</sup>, Lapole T<sup>4</sup>, Gruet M<sup>2</sup>.

#### Author information

- 1 Laboratoire LAMHESS (EA 6312), Université de Nice Sophia Antipolis and Université de Toulon, France. remi.radel@gmail.com.
- 2 Laboratoire LAMHESS (EA 6312), Université de Nice Sophia Antipolis and Université de Toulon, France.
- 3 Aix-Marseille Université, CNRS, LPC UMR 7290, FR3C FR 3512, 13311, Marseille, France.
- 4 Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, LIBM, F-42023, Saint-Etienne, France.

#### Abstract

Intrinsic motivation (IM) is often viewed as a spontaneous tendency for action. Recent behavioral and neuroimaging evidence indicate that IM, in comparison to extrinsic motivation (EM), solicits the motor system. Accordingly, we tested whether IM leads to greater excitability of the motor cortex than EM. To test this hypothesis, we used two different tasks to induce the motivational orientation using either words representing each motivational orientation or pictures previously linked to each motivational orientation through associative learning. Single-pulse transcranial magnetic stimulation over the motor cortex was applied when viewing the stimuli. Electromyographic activity was recorded on the contracted first dorsal interosseous muscle. Two indexes of corticospinal excitability (the amplitude of motor-evoked potential and the length of cortical silent period) were obtained through unbiased automatic detection and analyzed using a mixed model that provided both statistical power and a high level of control over all important individual, task, and stimuli characteristics. Across the two tasks and the two indexes of corticospinal excitability, the exposure to IM-related stimuli did not lead to a greater corticospinal excitability than EM-related stimuli or than stimuli with no motivational valence ( $p_s > .20$ ). While these results tend to dismiss the advantage of IM at activating the motor cortex, we suggest alternative hypotheses to explain this lack of effect, which deserves further research.

## Fiche de synthèse n°26 : Régulation de la puissance de pédalage au cours d'un effort épuisant réalisé en ambiance chaude, précédé ou non d'une tâche mentale prolongée

- Nous avons évalué l'effet d'une tâche mentale prolongée, réalisée en amont d'un exercice intense de pédalage auto-régulé réalisé en ambiance chaude, sur les réponses thermiques et la régulation de la puissance chez des athlètes entraînés en endurance.
- Les athlètes ont réalisé 4 sessions impliquant un effort de pédalage sur ergocycle de 30 minutes à une perception d'effort constante (RPE = 15 sur l'échelle de Borg 6-20), réalisé en ambiance thermique neutre (22°C) ou chaude (37°C), après 30 minutes d'un test de Stroop ou après 30 minutes d'une situation contrôle (*i.e.* visionnage d'un documentaire).
- La puissance globale développée est inférieure en ambiance chaude, sans influence néanmoins de la conduite en amont d'une tâche cognitive prolongée.
- L'augmentation de la demande mentale, sans sensation subjective de « fatigue mentale » associée, n'influence par la distorsion de la perception d'effort au cours d'un effort intense réalisé en ambiance chaude.



J Therm Biol. 2018 Aug;76:68-76. doi: 10.1016/j.jtherbio.2018.07.006. Epub 2018 Jul 11.

### Interactions between perceived exertion and thermal perception in the heat in endurance athletes.

Roussey G<sup>1</sup>, Gruet M<sup>1</sup>, Vercruyssen F<sup>1</sup>, Louis J<sup>2</sup>, Vallier JM<sup>1</sup>, Bernard T<sup>3</sup>.

#### Author information

<sup>1</sup> Université de Toulon, LAMHES, CS 60584, 83041 Toulon Cedex 9, France.

<sup>2</sup> Liverpool John Moores University, Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool, United Kingdom.

<sup>3</sup> Université de Toulon, LAMHES, CS 60584, 83041 Toulon Cedex 9, France. Electronic address: thierry.bernard@univ-tln.fr.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** The study aimed to investigate how a distortion of perceived exertion in the heat may affect, during a self-paced cycling exercise preceded by prior cognitive task, the thermal perception and the subsequent regulation of power output in high level athletes.

**METHODS:** Eleven endurance trained male athletes completed four experimental sessions including a 30-min fixed-RPE (15-Hard) cycling exercise in neutral (TMP-22 °C) and hot (HOT-37 °C) conditions, following a 60-min incongruent Stroop task (EXP) or passively watching documentary films (CON). Central and peripheral performances of the knee extensors were assessed before the cognitive task and after the exercise.

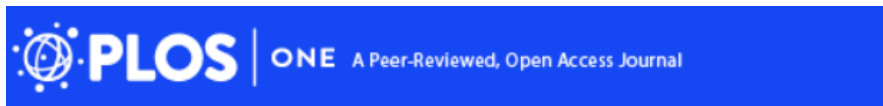
**RESULTS:** Although mental demand and effort were higher in EXP ( $P < 0.05$ ), no effect of prior cognitive task was observed on subjective feelings of mental fatigue or decline in power output at a fixed RPE. Average exercise intensity was lower in HOT than TMP ( $3.14 \pm 0.09 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$  vs.  $3.42 \pm 0.10 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$  respectively,  $P < 0.05$ ). Skin temperature and warmth sensations were higher in HOT throughout the exercise ( $P < 0.05$ ) but not thermal comfort. Central and peripheral parameters were not affected more in HOT than in TMP.

**CONCLUSION:** Although the effects of combined stressors on the distortion of perceived exertion could not be verified, the greater decline in power output recorded in HOT than TMP suggest a high contribution of both perceptual and cardiovascular responses in the regulation of work rate when the subject is in mild hyperthermia.



## Fiche de synthèse n°27 : Théorie de « l'ego depletion » revisitée dans des conditions expérimentales optimisées

- *Le self-control* est un concept très général qui renvoie à certaines capacités cognitives en lien notamment avec la capacité à inhiber ou passer outre certains signaux, en bloquant certaines réponses ou désirs, notamment dans un contexte associant une pression temporelle.
- La théorie de *l'ego depletion* sous-entend qu'une sollicitation importante des capacités de *self-control* dans une première tâche peut altérer les capacités de *self-control* dans une seconde tâche subséquente. Ce concept, mis au point en 1998, a été récemment remis en cause.
- Nous avons testé cet effet dans un contexte de « fatigabilité cognitive », en utilisant des tâches de longue durée sollicitant principalement les capacités de contrôle des processus d'inhibition, et des indicateurs valides de *self-control*.
- Une tâche de Simon a été effectuée avant et après 1 heure d'une tâche de Stroop, réalisée soit dans une condition d'inhibition élevée (75% d'essais incongruents) soit dans une condition contrôle (0%), avec deux *design* différents : inter-sujets (étude 1, n = 82) et intra-sujets (étude 2, n = 52).
- Un effet significatif d'*ego depletion* a été trouvé dans l'étude 1 mais pas dans l'étude 2. L'existence de cet effet est très certainement liée à la définition du *self-control* et aux méthodes utilisées pour l'altérer.



PLoS One. 2019 Mar 7;14(3):e0213026. doi: 10.1371/journal.pone.0213026. eCollection 2019.

### Testing the ego-depletion effect in optimized conditions.

Radel R<sup>1</sup>, Gruet M<sup>2</sup>, Barzykowski K<sup>3</sup>.

#### Author information

- 1 LAMHESS, Université Côte d'Azur, Nice, France.
- 2 LAMHESS, Université de Toulon, Toulon, France.
- 3 Applied Memory Research Laboratory, Jagiellonian University, Kraków, Poland.

#### Abstract

The observation that exerting self-control in an initial task impairs subsequent self-control performance in a following task has been used to explain a wide range of phenomena. If evidence for this "ego-depletion" effect was initially believed to be strong, it is now questioned. Recent meta-analyses indicated that this effect was sensitive to publication bias and that it was greatly reduced after control for this bias. In a pre-registered replication attempt where an ego-depletion protocol was conducted in multiple independent laboratories, the effect was not distinguishable from zero. Here, a different approach is adopted to examine the validity of this effect by improving the experimental protocol with the addition of important methodological precautions: 1) a pre-test measurement, 2) a learning period, 3) a prolonged depleting task, 4) a similar control condition, and 5) valid indexes of self-control. Accordingly, a well-learned Simon task was done before and after 1h of continuous practice of a Stroop task in a high inhibition demands condition (75% of incongruent trials) or in a control condition (0% of incongruent trials). Datasets from between-subjects (Study 1, N = 82) and within-subjects (Study 2, N = 52) experiments were analyzed using generalized linear mixed models. A significant ego-depletion effect was found in Study 1 (greater interference effect and accuracy decline in high inhibition demands than in control condition) but not in Study 2. Because it is difficult to explain this difference in results, the findings suggest that, even in a context chosen to optimize the observation of an ego-depletion effect, it seems difficult to be conclusive about the existence of this effect.

répercussions sur la démarche ou l'équilibre postural chez la personne âgée (voir Grobe *et al.* [367] pour une revue narrative).

Malgré la prévalence élevée des troubles cognitifs dans les MRC, leur impact sur les performances physiques n'a été que très peu exploré chez ces patients. Une application intéressante de ce modèle de déplétion des ressources cognitives pourrait être d'évaluer l'impact fonctionnel d'une dysfonction cognitive sévère chez ces patients. Une altération sévère des capacités cognitives dans les MRC peut particulièrement se retrouver en phase d'hospitalisation pour exacerbations pulmonaires, comme illustré par différentes études conduites chez le patient BPCO [368-370]. Il est cependant difficile de réaliser des tests d'effort globaux ou de fatigabilité musculaire dans ces conditions cliniques, et la présence de certains facteurs confondants (*e.g.* altération de la fonction respiratoire, inflammation) dans les phases d'exacerbation ne permet pas l'analyse isolée de l'impact d'une dysfonction cognitive sévère sur les aptitudes physiques des patients. Dans ce contexte, l'utilisation d'une déplétion des ressources cognitives chez des patients BPCO stables pourrait être intéressante pour simuler des niveaux de dysfonction cognitive élevés et en apprécier la répercussion sur différents aspects qualitatifs et quantitatifs des aptitudes physiques (*e.g.* variabilité et vitesse de la marche). En jouant sur la nature et la durée de ces tests cognitifs, il sera possible de simuler différents types et degrés de dysfonction cognitive, permettant une compréhension détaillée des conséquences fonctionnelles associées à ce symptôme. Une autre application en lien concerne les programmes de réhabilitation à l'effort. Les programmes de réhabilitation à l'effort post-exacerbation dans la BPCO montrent globalement une efficacité satisfaisante, comme en témoignent les données de la dernière méta-analyse de la Cochrane sur le sujet [371]. Néanmoins, les résultats restent très hétérogènes et certaines études ne montrent pas de bénéfices associés au réentraînement à l'effort chez des BPCO cliniquement instables [371]. Différentes études conduites chez l'individu sain ont montré que la déplétion des ressources cognitives entraînait une augmentation de l'effort perçu lors de la conduite d'un effort physique subséquent, précipitant l'arrêt de l'effort par des mécanismes de désengagement [366]. Chez l'individu âgé, une déplétion des ressources cognitives provoquée par 90 minutes d'une tâche de Stroop, augmente la variabilité de la démarche en situation de double tâche [372]. Il serait particulièrement intéressant d'analyser l'occurrence et l'ampleur de ces mécanismes dans des MRC comme la BPCO. En effet, on pourrait supposer que la détérioration des fonctions cognitives en phase d'exacerbation chez ces patients pourrait favoriser une augmentation de la perception d'effort au cours de séances de réhabilitation et/ou dégrader certains aspects de la tâche motrice (*e.g.* paramètres spatio-temporels de la locomotion), particulièrement si ces

efforts moteurs associent une contrainte cognitive, qu'elle soit induite naturellement (*e.g.* marche sur tapis ou en environnement réel, sollicitant naturellement les fonctions exécutives et attentionnelles [373]) ou provoquée (*e.g.* entraînement en double tâche cognitivo-motrice). Ces altérations psychophysiologiques pourraient alors précipiter l'arrêt de l'effort ou la réduction de son intensité, dans les deux cas minimisant fortement les bénéfices physiologiques et cognitifs associés. La démonstration d'un tel effet pourrait conduire à adapter certaines modalités d'intervention, en considérant particulièrement une prise en charge très précoce des dysfonctions cognitives au moment de l'hospitalisation, de manière à réduire leurs impacts négatifs sur la conduite d'un programme de réhabilitation à l'effort subséquent, ou, de manière générale, sur les capacités physiques des patients. Cette perspective semble particulièrement justifiée au regard du nombre important de patients quittant l'hôpital après une exacerbation avec des dysfonctions cognitives sévères qui perdurent de nombreuses semaines [368]. La prévision de l'efficacité d'une telle stratégie est supportée par des études récentes conduites chez l'individu âgé qui montrent l'efficacité d'un entraînement cognitif pour améliorer certaines aptitudes physiques [374].

Cette méthode indirecte d'analyse des interactions entre efforts cognitifs et moteurs est donc très prometteuse chez les patients MRC, particulièrement dans l'objectif de développer de nouvelles modalités de prises en charge. Il existe une autre méthodologie pour évaluer les interactions psychophysiologiques à l'effort, consistant à la réalisation simultanée d'efforts cognitifs et moteurs sur une durée prolongée. Chez l'individu sain, il a été montré que l'ajout d'une tâche cognitive de manière concomitante à la réalisation d'une tâche motrice fatigante de durée prolongée (*i.e.* double tâche cognitivo-motrice, DTCM) pouvait réduire le temps d'endurance de la tâche motrice, comparativement à la réalisation isolée cette dernière (*i.e.* sans tâche cognitive surajoutée) [375-377]. Les mécanismes sous-jacents étaient cependant relativement méconnus jusque tout récemment.

J'ai proposé pour la première fois en 2018 [187] que cet effet soit exacerbé dans certaines MRC et que les DTCM prolongées soient des conditions particulièrement propices au développement d'une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue chez ces patients. Peu d'études se sont intéressées aux DTCM dans les MRC. Certaines études ont utilisé ce paradigme sur de très courtes durées et donc dans un contexte qui n'était pas propice au développement d'une fatigabilité des fonctions cognitives ou musculaires. Par exemple, Heraud *et al.* [378] ont récemment montré une augmentation de la variabilité de la démarche chez des patients BPCO comparativement à des individus sains en situation de double tâche (*i.e.* soustraction pendant

un test de marche sur 15 mètres) mais pas de tâche motrice « seule » (*i.e.* test de marche sur 15 mètres sans contrainte cognitive additionnelle). Il est intéressant de noter que dans cette étude, la performance cognitive au cours de la tâche de soustraction réalisée de manière isolée n'était pas inférieure chez les patients BPCO. Ainsi, même en l'absence d'un trouble cognitif apparent au cours d'une tâche mentale réalisée isolément, il reste possible de supposer un engagement supérieur de certaines ressources cérébrales chez les patients BPCO pour maintenir ce niveau de performance cognitive, à l'origine de ressources attentionnelles insuffisantes en condition de double tâche (*i.e.* degré d'interférence cognitivo-motrice supérieur).

De manière isolée, l'augmentation de la charge cognitive (*e.g.* difficulté d'un calcul mental, difficulté d'une tâche de mémorisation) se traduit par une augmentation de l'activité de certaines zones cérébrales (*e.g.* cortex préfrontal) [379, 380]. Ainsi, en raison des anomalies cognitives retrouvées dans certaines MRC (*e.g.* altération des fonctions exécutives [381]), se traduisant par une augmentation supérieure des ressources cérébrales nécessaires pour exécuter correctement la tâche, on peut supposer que le maintien simultané des performances motrices et cognitives nécessitera des ressources cérébrales globalement plus élevées. Cette hypothèse est supportée par des données récentes chez la personne âgée (plus enclin à développer des anomalies de la fonction cognitive) qui montrent une réduction du temps d'endurance lors de contractions isométriques prolongées comparativement à de jeunes adultes sains, mais seulement dans la condition où ces dernières sont réalisées avec l'ajout concomitant d'une tâche cognitive (*i.e.* opérations de calcul mental) [382].

Certaines zones du cerveau comme le cortex préfrontal pourraient jouer un rôle particulièrement important dans la régulation de la performance d'efforts moteurs et cognitifs conduits simultanément. Certaines études ont montré une perturbation de l'activité du cortex préfrontal en lien avec l'épuisement au cours d'efforts physiques associant une importante demande mentale [383, 384]. Par exemple, Mehta et Parasuraman [383] ont montré une augmentation supérieure de l'oxygénation du cortex préfrontal au début d'une DTCM (*i.e.* exercice de *handgrip* à 30% FMV jusqu'à épuisement + tâche arithmétique concomitante), comparativement au même effort moteur sans la tâche cognitive (*i.e.* situation contrôle = exercice de *handgrip* seul). Cette augmentation supérieure peut s'expliquer par l'augmentation de l'activité corticale nécessaire pour la réalisation de l'effort cognitif dans la situation de DTCM. On peut supposer que les ressources du cortex préfrontal en début d'effort étaient alors réparties de manière adéquate pour assurer la performance simultanée des efforts moteurs et cognitifs. En revanche, cette oxygénation était plus faible à épuisement au cours de la DTCM comparativement à la situation contrôle, indiquant une moindre activation du cortex préfrontal

en fin d'effort dans la condition DTCM. Les auteurs ont suggéré une modification du *pattern* de distribution des ressources corticales entre les sites dédiés à la régulation de l'effort moteur et ceux dédiés à l'effort mental. En particulier, les auteurs ont attribué cette perturbation de l'oxygénation du cortex préfrontal dans la condition DTCM à une redistribution des ressources qui était en défaveur de la gestion des performances cognitives par le cortex préfrontal, de manière à pouvoir maintenir le niveau de performance motrice malgré l'installation de la fatigabilité physique. Ce relatif désengagement du cortex préfrontal, probablement au profit d'une augmentation de l'activation d'autres zones motrices (*e.g.* aire motrice supplémentaire, cortex moteur), s'est logiquement traduit dans cette étude par une diminution des capacités cognitives. Il aurait été intéressant de confirmer cette stratégie de « réorganisation corticale » par des mesures concomitantes de l'activation de ces autres zones motrices. Malgré ce désengagement du cortex préfrontal, assimilable à une relative « inhibition » de cette zone, le temps d'endurance dans la condition DTCM était similaire à celui de la condition contrôle, suggérant l'efficacité de cette redistribution des ressources corticales dans cette situation. L'absence de réduction de la performance en situation de DTCM dans cette étude est néanmoins en contradiction avec la grande majorité des études de la littérature qui montrent un temps d'endurance réduit en situation de DTCM (*vs.* tâche motrice seule) (*e.g.* [375-377, 385]. Ce résultat est sans doute attribuable à l'intensité de l'effort moteur relativement élevée dans cette étude (*i.e.* 30% FMV sans aucune phase de récupération), se traduisant par des temps d'endurance très courts (*i.e.* ~3 minutes), laissant donc trop peu de temps à la tâche mentale pour exercer un effet négatif sur la fonction motrice.

Ainsi, dans la majorité des conditions de DTCM prolongées, il est envisageable d'attribuer la réduction de performance motrice à un désengagement de certaines aires cognitivo-motrices (*e.g.* cortex préfrontal), non complètement compensé par la réorganisation corticale qui en découle. Cette hypothèse concorde avec la théorie d'hypofrontalité à l'exercice aigu (*i.e. reticular-activating hypofrontality* [386]) qui suggère que les aires préfrontales sont parmi les premières à être impactées négativement par certains types d'efforts qui provoquent une situation où les ressources corticales deviennent particulièrement limitées (*e.g.* efforts cognitivo-moteurs prolongés).

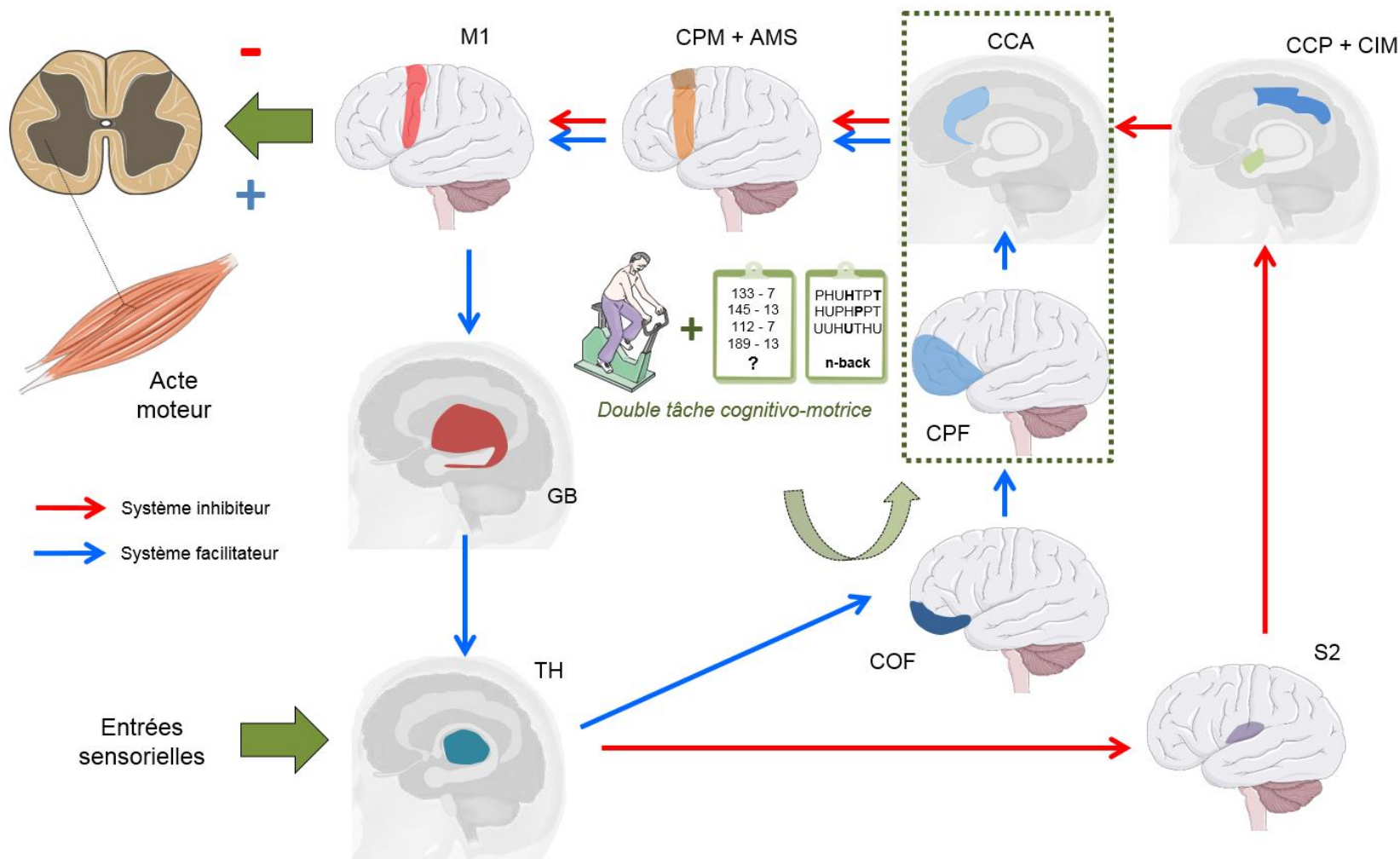
On peut supposer que cet effet négatif sera majoré chez les patients MRC associant des anomalies cognitives puisqu'ils devront initialement engager plus de ressources pour réaliser la même tâche mentale, pouvant conduire à une réorganisation corticale plus précoce et/ou plus importante. Cet effet pourrait être d'autant plus important chez des patients présentant initialement des anomalies structurelles des zones cérébrales en lien avec l'activité cognitive

(*e.g.* réduction de l'épaisseur corticale observée pour le cortex préfrontal de patients BPCO, [387]).

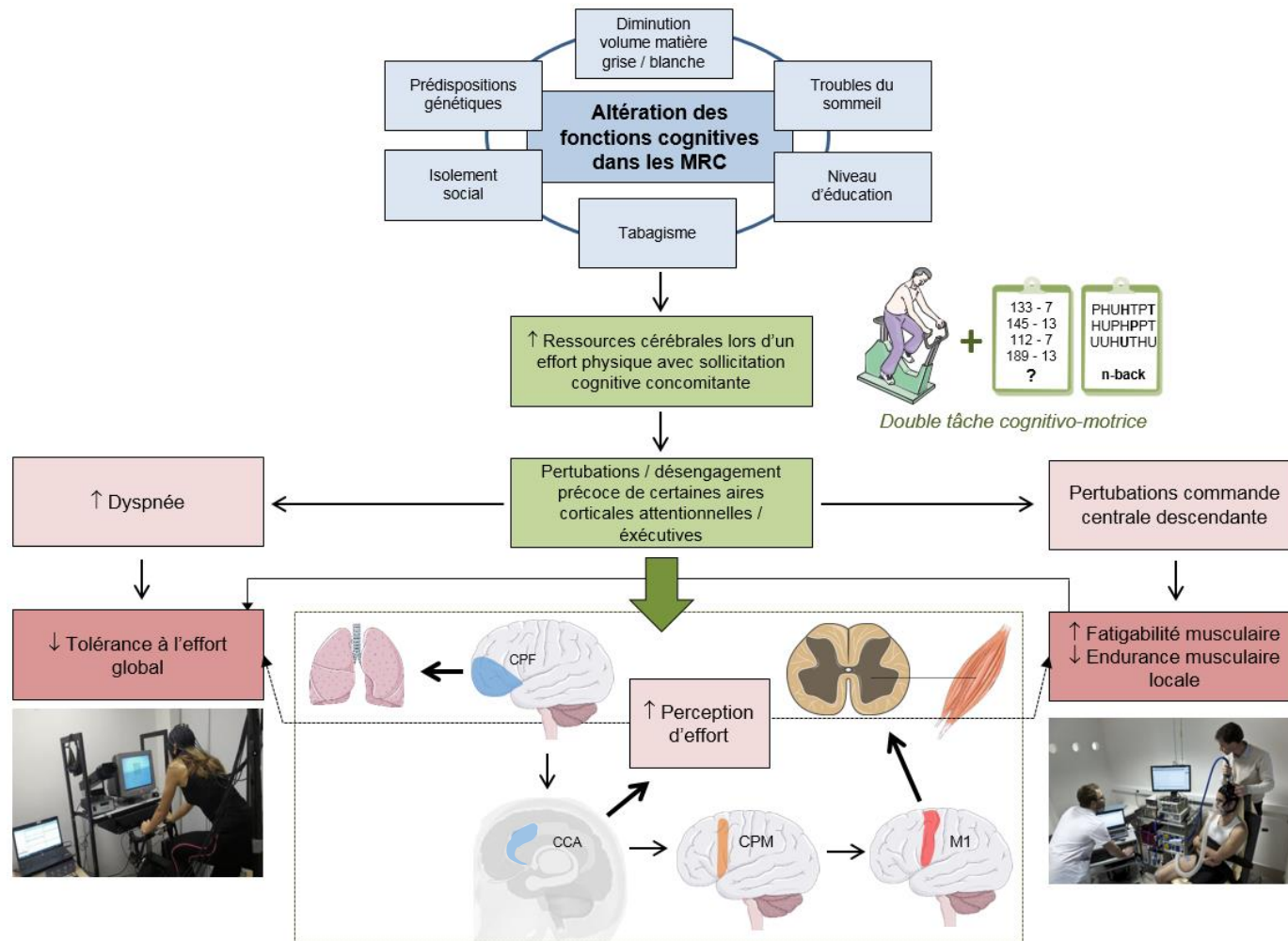
Ces différentes hypothèses sont illustrées dans la **Figure 25** et la **Figure 26**. Les étapes d'intention, de planification et de réalisation d'un acte moteur impliquent un système complexe d'interactions entre différentes zones cérébrales. Ces différentes zones communiquent de manière harmonieuse par l'intermédiaire de réseaux facilitateurs et inhibiteurs, dont la balance va conditionner la production finale de l'acte moteur (**Figure 25**). Ainsi, toute situation ou condition susceptible de modifier le fonctionnement de certaines de ces zones peut théoriquement perturber l'acte moteur et donc potentiellement contribuer à une fatigabilité musculaire précoce et/ou accrue. Dans le cas d'une DTCM réalisée dans des MRC particulièrement sujettes aux anomalies cognitives (*e.g.* BPCO, SAOS), la perturbation du fonctionnement de certaines zones cérébrales peut altérer les aptitudes physiques de différentes manières.

Je propose différentes hypothèses interconnectées, illustrées dans la **Figure 26**. Tout d'abord, un désengagement plus précoce du cortex préfrontal au cours d'une DTCM prolongée dans ces MRC pourrait impacter négativement certaines zones cérébrales en « aval » comme le cortex moteur, à l'origine d'une réduction plus importante et/ou plus précoce de l'activation centrale, précipitant l'état de fatigabilité musculaire. Cette perturbation du réseau excitateur principal « cortex préfrontal-cortex moteur » pourrait prédominer sur les activations sporadiques de certaines zones motrices consécutives au désengagement relatif de la tâche mentale (*cf.* réorganisation corticales évoquées précédemment avec l'étude de Mehta et Parasuraman [383]), faisant pencher la balance « inhibition/excitation » des voies motrices en faveur de l'inhibition.

D'autre part, il a été montré qu'une tâche cognitive prolongée (à l'origine de l'état de « fatigue mentale ») pouvait perturber le fonctionnement du gyrus cingulaire, et notamment du cortex cingulaire antérieur [388, 389]. Ainsi, pour une tâche cognitive donnée (nécessitant plus de ressources pour le patient MRC) au cours d'une DTCM, on peut supposer une altération majorée du fonctionnement du cortex cingulaire antérieur chez le patient MRC. Cette zone cérébrale est impliquée dans les mécanismes de perception d'effort [390-392] et se retrouve régulièrement incriminée pour expliquer l'augmentation de la perception d'effort au cours d'un exercice physique lorsque ce dernier est précédé d'une tâche cognitive prolongée [393, 394]. On peut donc supposer une distorsion plus importante de la perception d'effort au cours de la DTCM (*vs.* situation contrôle = tâche motrice seule) chez le patient MRC, à l'origine d'un désengagement plus précoce de l'effort moteur.



**Figure 25 :** Modèle de régulation des mécanismes centraux de la fatigabilité musculaire : impact d'une double tâche cognitivo-motrice  
 Interactions adaptées et modifiées du modèle supraspinal de la fatigabilité musculaire de Tanaka et al. [243]. AMS = aire motrice supplémentaire ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; CCP = cortex cingulaire postérieur ; CIM = cortex insulaire médian ; COF = cortex orbitofrontal ; CPF = cortex préfrontal ; CPM = cortex prémoteur ; GB = ganglions de la base ; M1 = cortex moteur ; S2 = cortex somatosensoriel secondaire ; TH = thalamus. Cortex « nus » : <https://smart.servier.com/> licence CC BY 3.0.



**Figure 26 :** Rôle potentiel des interactions cognitivo-motrices dans les perturbations corticales sous-jacentes à l'intolérance à l'effort et à la fatigabilité musculaire accrue dans les MRC

CCA = cortex cingulaire antérieur ; CPF = cortex préfrontal ; CPM = cortex prémoteur ; M1 = cortex moteur. Photos issues du laboratoire LAMHESS (à gauche) et de la base de données INSERM (<https://www.images.inserm.fr/fr> ; © Inserm/Latron, Patrice, à droite). Cortex « nus » : <https://smart.servier.com/> licence CC BY 3.0.



Une autre hypothèse est basée sur la relation existante entre l'activation du cortex préfrontal et la sensation de dyspnée, comme démontré par IRM et par NIRS dans la BPCO [395, 396]. En particulier, il a été montré au cours d'un exercice de pédalage sur ergocycle à intensité modérée (*i.e.* 10 minutes à 40% PMA) que l'augmentation de l'oxygénation du cortex préfrontal était l'un des meilleurs prédicteurs de la dyspnée [396]. Ainsi, une activation majorée du cortex préfrontal en tout début de DTCM chez le patient MRC (qui doit mobiliser plus de ressources pour la même tâche cognitive) pourrait conduire à initier précocement l'augmentation de la sensation de dyspnée et donc contribuer aux limitations à l'effort, particulièrement dans le cadre d'efforts globaux.

Enfin, il semble également nécessaire de prendre en compte le potentiel effet de frustration associé à la diminution de la performance cognitive au cours de la DTCM (*e.g.* [383]). Cette sensation, qui augmente avec la difficulté de la tâche mentale, pourrait impacter négativement la performance motrice via des perturbations de l'humeur ou de la motivation. Cet effet psychologique négatif pourrait être supérieur, pour une tâche cognitive donnée, chez le patient MRC qui présente plus de difficulté à la réaliser, précipitant l'arrêt de la tâche motrice. Il est également possible de considérer que la répétition de *feedbacks* négatifs (*i.e.* répétitions d'erreurs) pourrait au contraire induire un recentrage de l'attention du participant sur la tâche mentale, de manière à retrouver un niveau de performance cognitive satisfaisant. Ce « *switch* » en faveur de la tâche mentale pourrait entraîner de nouvelles réorganisations corticales (ici au détriment de l'effort moteur), qui, finalement, pourraient venir perturber l'harmonie générale des connexions corticales et donc, limiter la performance motrice.

Le projet NEUROTIGUE vise à répondre à certaines de ces hypothèses. De manière plus spécifique, l'objectif du projet NEUROTIGUE vise à une meilleure compréhension des mécanismes de fatigabilité musculaire chez le patient BPCO, notamment dans le cadre de tâches motrices réalisées avec ajout d'une contrainte cognitive (*i.e.* DTCM). En lien avec le rationnel détaillé précédemment, nous avons émis l'hypothèse d'une fatigabilité musculaire accrue chez les patients BPCO (comparativement aux sujets sains), particulièrement en situation de DTCM (comparativement à la tâche motrice seule). Nous avons supposé que l'effet négatif supérieur lié à la double tâche serait relié à différents mécanismes neurophysiologiques (*e.g.* déficit d'activation centrale précoce et/ou exacerbé, distorsion de la perception d'effort). Cette étude a été enregistrée sur le registre *ClinicalTrial* (NCT04028973) et a reçu un avis favorable du CPP Ile de France III le 19 Novembre 2019. Les inclusions devraient débuter en Mars 2020.

En amont de la conception du projet NEUROTIGUE, il était nécessaire de vérifier certaines hypothèses de bases sous-jacentes à l'effet délétère de surimposer une contrainte cognitive élevée au cours d'une tâche motrice fatigante. En effet, comme évoqué précédemment, différentes études ont montré que l'ajout d'une tâche cognitive de manière concomitante à la réalisation d'une tâche motrice fatigante réduisait le temps d'endurance de la tâche motrice, comparativement à l'exécution isolée de cette dernière. En lien avec le rationnel évoqué précédemment, nous avons cherché à démontrer si l'effet délétère de la tâche cognitive serait lié à sa difficulté et si la réduction du temps d'endurance lors d'une DTCM serait liée à un déficit d'activation centrale précoce et/ou accru et une perception d'effort plus élevée. Cette étude préliminaire à NEUROTIGUE devait également nous permettre d'identifier une tâche cognitive (1) suffisamment sollicitante pour induire des perturbations centrales (2) faisable en condition de double tâche et (3) en lien avec des fonctions cognitives perturbées dans les MRC.

La quasi-totalité des études comparant DTCM vs. tâche motrice simple ont utilisé des tâches de calcul mental surajoutées à la tâche motrice. Par exemple, Yoon *et al.* [375] ont utilisé des soustractions (*i.e.* nombre à 4 chiffres auquel on soustrait 7 ou 13) réalisées toutes les 3 s au cours de contractions isométriques des fléchisseurs du bras (*i.e.* 20% FMV jusqu'à épuisement). L'inconvénient majeur de ces tâches réside dans la complexité de les automatiser et de collecter en continu des indicateurs valides et objectifs de la performance cognitive (*e.g.* temps de réaction, performance, % de non-réponses). Ainsi, dans les différentes études DTCM utilisant cette tâche cognitive, l'absence de *feedbacks* sur la performance cognitive rend impossible l'analyse du lien entre les perturbations des performances cognitives et les altérations de la fonction neuromusculaire. Il nous a donc semblé essentiel d'utiliser des tâches cognitives bien définies dans la littérature, avec une incrémentation valide de leur difficulté, et qui soient facilement automatisables avec des indicateurs robustes de la performance cognitive. Les tests de Stroop peuvent réunir ces différentes caractéristiques. Néanmoins, au regard de notre expérience sur la difficulté à induire un état subjectif de « fatigue mentale » et de la robustesse du contrôle cognitif à ce type de tâche (*cf.* **Fiches de synthèse n°26 et n°27**), nous avons orienté notre choix différemment.

Les tâches de *n-back* sont largement documentées dans la littérature. Elles réunissent toutes les caractéristiques évoquées précédemment et ont l'avantage de solliciter la mémoire de travail, fonction essentielle dans les activités quotidiennes et particulièrement altérée chez des patients BPCO présentant des anomalies cognitives. Les tâches de *n-back* permettent également une dégradation rapide du contrôle cognitif, ce qui est particulièrement adapté pour une utilisation au cours d'une DTCM. D'autre part, il a été montré une augmentation de l'activation

du cortex préfrontal avec l'augmentation de la difficulté du *n-back* [379], ce qui rentre parfaitement dans le cadre théorique décrit précédemment, dans lequel le cortex préfrontal jouerait un rôle clé dans les interactions cognitivo-motrices précipitant l'arrêt de l'effort dans les MRC.

Ainsi, l'objectif de cette étude préliminaire à NEUROTIGUE était d'évaluer les effets de l'ajout d'une tâche de mémorisation (« modérée » : *1-back*, ou « difficile » : *2-back*) au cours de contractions isométriques intermittentes des extenseurs du genou sur la performance motrice (*i.e.* temps d'endurance) et différents indicateurs neurophysiologiques. Notre hypothèse était que le temps d'endurance serait réduit avec la présence de la tâche cognitive, et d'autant plus avec l'augmentation de sa difficulté (*i.e.* temps d'endurance *2-back* < *1-back* < tâche motrice seule = contrôle), en lien avec un déficit d'activation centrale précoce et/ou accru et une perception d'effort plus élevée.

Cette étude, publiée en 2019 [385], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°28**. Dix-huit adultes sains ont réalisé des contractions isométriques fatigantes des extenseurs du genou à 15% FMV (blocs de 170 s espacés par des évaluations neuromusculaires). Cette tâche motrice a été réalisée sur 3 jours différents : (1) en tâche motrice seule (*i.e.* sans ajout de tâche cognitive), (2) avec réalisation concomitante d'une tâche de *1-back* et (3) avec réalisation concomitante d'une tâche de *2-back*. Le dispositif expérimental et le protocole sont illustrés en **Figure 27**. Des mesures d'EMG du vaste latéral, du système nerveux autonome (*i.e.* dilatation pupillaire et variabilité de la fréquence cardiaque) et de la perception d'effort musculaire ont été recueillies en continu au cours de la tâche fatigante. Les tâches de *n-back* consistaient en 74 lettres présentées de manière auditive toutes les 2 s au cours des blocs de contraction de 170 s. Les participants avaient pour consigne d'identifier les lettres similaires ou « *match trials* » (lettres similaires consécutives pour la condition *1-back*, *e.g.* H-E-**E** et lettres similaires se répétant toutes les deux lettres pour la condition *2-back*, *e.g.* O-E-**O**) avec un clic de souris de la main droite, et d'identifier les « *non-match trials* » avec un clic de souris de la main gauche (*cf.* **Figure 27**). La performance cognitive (*i.e.* indicateur d', temps de réaction, fréquence des non-réponses) a été enregistrée en continu (*i.e.* logiciel *E-prime*). Des évaluations neuromusculaires ont été intercalées entre chaque bloc de 170 s et à épuisement. Elles comprenaient une mesure d'activation centrale (*i.e.* technique de secousse surimposée par stimulation du nerf fémoral) et de contractilité musculaire (*i.e.* secousse sur muscle relâché).

## Fiche de synthèse n°28 : Influence de la charge cognitive sur les ajustements neurophysiologiques au cours d'un exercice fatigant

- Nous avons cherché à identifier les facteurs neurophysiologiques sous-jacents à la réduction d'endurance musculaire lorsque l'on surajoute une contrainte cognitive élevée à une tâche motrice fatigante.
- Le temps d'endurance musculaire est réduit lorsque l'on surajoute une tâche de mémorisation de manière concomitante à un effort moteur fatigant (*i.e.* contraction isométrique des extenseurs du genou. Cet effet est accentué avec l'augmentation de la difficulté de la tâche cognitive.
- Cet effet peut s'expliquer l'interaction de différents mécanismes neurophysiologiques : un déficit d'activation centrale plus précoce, une perception d'effort musculaire plus élevée et des altérations majorées du système nerveux autonome.



*Psychophysiology*, 2019 Jun;56(6):e13343. doi: 10.1111/psyp.13343. Epub 2019 Feb 7.

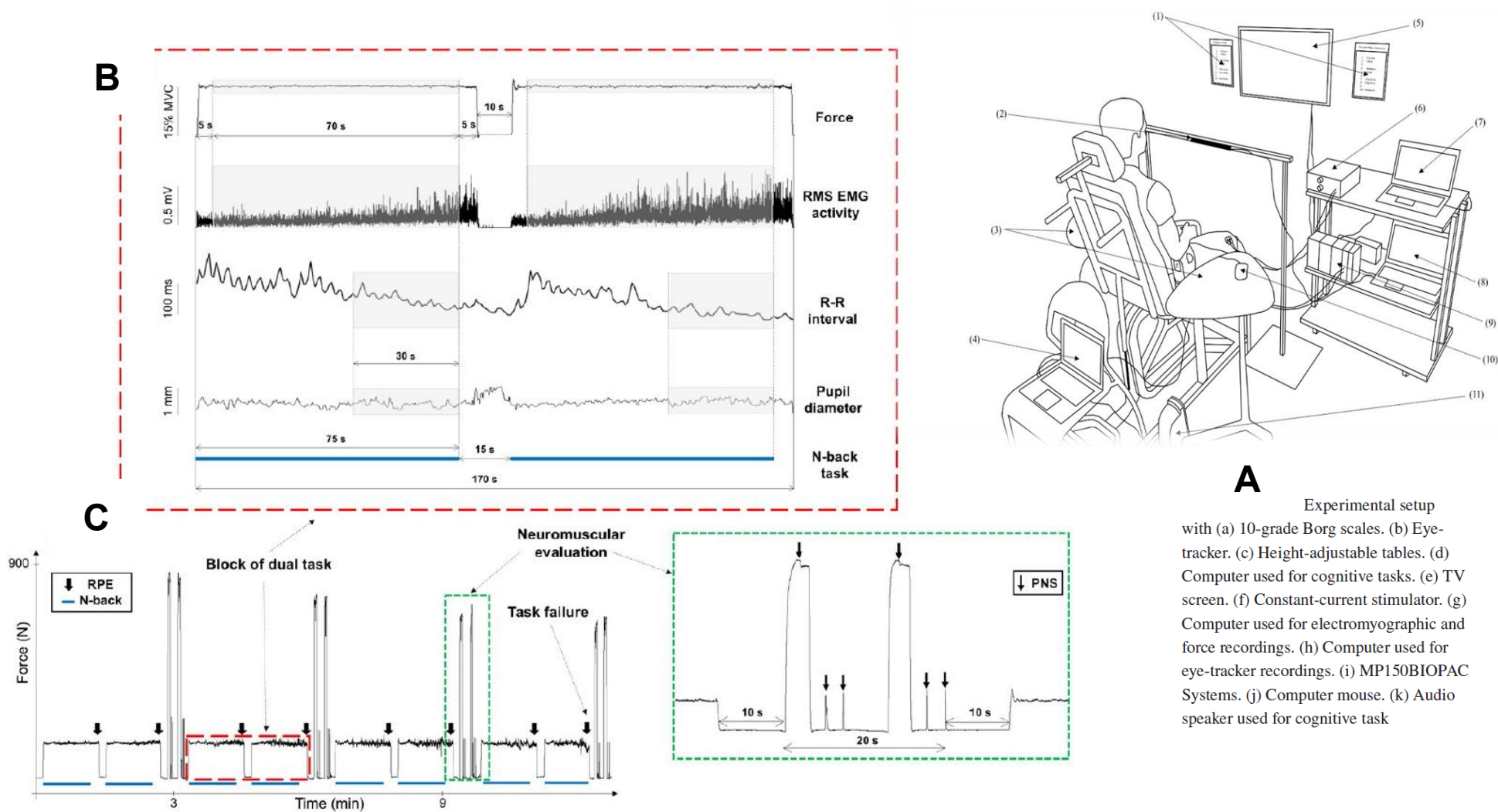
### Influence of cognitive load on the dynamics of neurophysiological adjustments during fatiguing exercise.

Chatain C<sup>1</sup>, Radel R<sup>2</sup>, Vercauysen F<sup>1</sup>, Rabahi T<sup>1</sup>, Vallier JM<sup>1</sup>, Bernard T<sup>1</sup>, Gruet M<sup>1</sup>.

#### ⊕ Author information

#### Abstract

We aimed to determine the neurophysiological mechanisms associated with reduced endurance performance during cognitive-motor dual task at different levels of cognitive load, compared to a motor task alone. Eighteen healthy men performed isometric quadriceps contractions at 15% of maximal voluntary contraction (blocks of 170 s interspaced by neuromuscular evaluations) until exhaustion. This task was performed on three separate days: (a) in the absence of concomitant cognitive task, (b) with concomitant 1-back task, and (c) with concomitant 2-back task. Autonomic nervous system activity, perceived exertion, and cognitive performance were continuously monitored. Peripheral and central determinants of neuromuscular function were assessed at rest, between each block, and at task failure using femoral nerve stimulation. Endurance time was shorter during 2-back ( $982 \pm 545$  s) and 1-back ( $1,128 \pm 592$  s) conditions, compared with control ( $1,306 \pm 836$  s). Voluntary activation level was lower in 2-back (87.1%;  $p < 0.001$ ) and 1-back (88.6%;  $p = 0.04$ ) conditions compared to control (91.2%) at isotime (100% of the shortest test duration). Sympathetic activity showed a greater increase in 2-back condition compared to control. Perceived muscular exertion was higher during 2-back than during control. Cognitive performance decreased similarly with time during both cognitive-motor dual task but was always lower during 2-back condition. Motor performance is reduced when adding a concomitant demanding memory task to a prolonged isometric exercise. This can be explained by the interaction of various psychological and neurophysiological factors including higher perceived exertion, greater perturbations of autonomic nervous system activity, and cerebral impairments leading to earlier onset of central fatigue.



**Figure 27 : Protocole de double tâche cognitivo-motrice fatigante**

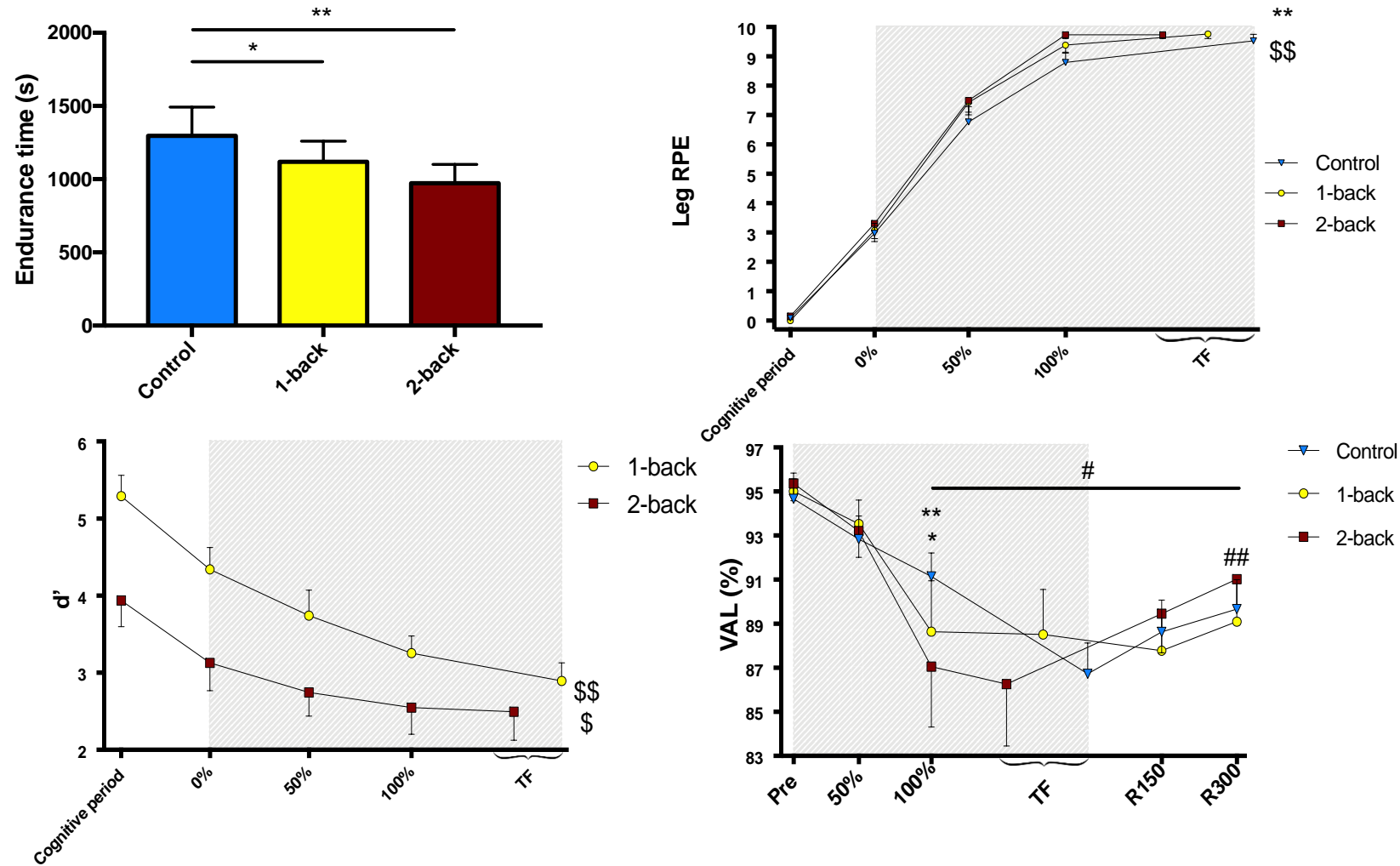
**Panel A :** illustration du dispositif expérimental. **Panel B :** représentation visuelle des signaux collectés au cours d'un bloc fatigant. **Panel C :** illustration du protocole fatigant et des évaluations neuromusculaires. PNS = peripheral nerve stimulation ; RPE = ratings of perceived exertion. Adapté avec permission, depuis Chatain *et al.* [385].

Les résultats principaux sont illustrés en **Figure 28**. Le temps d'endurance était inférieur en condition *2-back* ( $982 \pm 545$  s) et *1-back* ( $1128 \pm 592$  s) comparativement à la tâche motrice seule ( $1306 \pm 836$  s). L'activation centrale était réduite à même temps d'effort (*i.e. isotime*) en fin de tâche en condition *2-back* (activation centrale = 87%) et *1-back* (89%) comparativement à la tâche motrice seule (91%). La perception d'effort musculaire était supérieure en condition *2-back* comparativement à la tâche motrice seule. La performance cognitive (d') était inférieure en condition *2-back vs. 1-back* tout au long de l'effort. Nous avons également retrouvé des altérations du système nerveux autonome en condition *2-back* comparativement à la tâche motrice seule. N'ayant pas introduit le rationnel sur de potentielles altérations du système nerveux autonome en situation de double tâche, je ne discuterai pas ce résultat ici. Ce mécanisme est néanmoins abordé dans l'article [385].

Globalement, ces résultats vont dans les sens de certaines des hypothèses développées dans ce chapitre et confirment le rôle de facteurs centraux dans la réduction de l'endurance musculaire lors de l'ajout concomitant d'une contrainte cognitive élevée. Ces résultats rendent ainsi tout à fait envisageable le scénario évoqué précédemment et illustré en **Figure 26** selon lequel l'effet négatif d'une tâche cognitive surimposée à une tâche motrice fatigante serait exacerbé chez les patients MRC, en lien avec différentes perturbations corticales, pouvant notamment précipiter le déficit d'activation corticale et augmenter la perception d'effort musculaire. Ces résultats nous ont également confortés dans le choix d'utiliser des tâches de *n-back*, qui sont capables d'entraîner rapidement un déclin du contrôle cognitif chez l'adulte sain en situation de double tâche cognitivo-motrice. Cet effet devrait donc logiquement être exacerbé chez le patient BPCO.

Fort de ces résultats, nous avons conçu un protocole DTCM très similaire pour l'étude NEUROTIGUE, basé sur des contractions isométriques intermittentes des extenseurs du genou avec surimposition d'une tâche de mémorisation.

Nous projetons de recruter 32 patients BPCO et 32 individus sains appariés à l'âge et au niveau d'APH. Nous avons placé en critère d'inclusion un score de MMSE (*i.e. Mini-Mental State Examination*)  $\geq 26$ , afin d'exclure les individus avec une atteinte neurocognitive majeure (*i.e. démence*). Cette précaution nous a semblé indispensable afin de s'assurer de la faisabilité de réaliser une tâche de *n-back* en situation de double tâche. Le score de MMSE reste une évaluation très générale pour détecter des dysfonctions cognitives sévères. Ce court



**Figure 28 :** Double tâche cognitivo-motrice fatigante : influence sur les performances cognitives et motrices et mécanismes neurophysiologiques sous-jacents

$d'$  = index of cognitive performance; R150 et R300 = recovery period after 150 s and 300 s, respectively; RPE = ratings of perceived exertion; TF = task failure; VAL = central activation level. Adapté avec permission, depuis Chatain *et al.* [385].

questionnaire n'évalue cependant pas les fonctions exécutives, que l'on suppose altérées chez nos patients BPCO, se traduisant par une augmentation des ressources cérébrales nécessaires à l'exécution correcte de la tâche cognitive. Dans l'optique d'une meilleure généralisation de nos résultats et au regard des études montrant que les anomalies cognitives ne sont que faiblement reliées à la sévérité de la maladie évaluée par le VEMS [310, 311], nous avons placé en critère d'inclusion les stades de sévérité 2, 3 et 4 sur la classification GOLD). La liste des différents critères d'inclusion et d'exclusion pour les individus sains et les patients BPCO peut se trouver en ligne à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04028973>.

À la différence de la stimulation électrique du nerf fémoral utilisée dans l'étude évoquée précédemment, nous utiliserons ici la stimulation magnétique du nerf fémoral qui est davantage adaptée pour ces populations cliniques. Dans l'objectif secondaire de déterminer l'impact de l'ajout d'une tâche cognitive sur d'autres tests d'évaluation des aptitudes motrices et de tenter d'établir un lien entre la fatigabilité musculaire et différents indicateurs fonctionnels chez ces patients, nous avons également prévu de réaliser un test de lever de chaise (*i.e.* 1-min STS) et différents tests posturaux. Ces tests seront également réalisés en condition de simple et de double tâche. Enfin, des mesures de fatigabilité perçue seront également réalisées sur plusieurs jours à différents moments de la journée afin de déterminer s'il existe un lien entre l'état de fatigabilité musculaire et l'état de fatigabilité perçue chez le patient BPCO. Des informations complémentaires sur le protocole peuvent se trouver en ligne à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04028973>.

## 1-2 Complexité du système neuromusculaire et applications dans la BPCO

Nous avons vu au cours des différents sous-chapitres que les méthodes classiques d'évaluation de la fatigabilité musculaire et de ses mécanismes centraux et périphériques sous-jacents étaient basées (1) sur des contractions maximales (*i.e.* CMV utilisée comme indice global de fatigabilité musculaire et pour la mesure de l'activation centrale) et (2) sur des contractions induites sur muscle relâché (*i.e.* secousse induite par stimulation du nerf sur muscle relâché utilisée comme indice de contractilité et pour normaliser la secousse surimposée dans le cadre de l'évaluation de l'activation centrale). Comme brièvement évoqué dans la section 6-2, ces mesures, bien qu'indispensables, ont l'inconvénient de ne pas directement refléter les adaptations neurophysiologiques associées au développement de la fatigabilité musculaire qui



se produisent au cours de la répétition de contractions sous-maximales (*i.e.* xx% FMV, *cf.* protocoles fatigants des extenseurs du genou des **sous-chapitres 4, 5 et 6**). Une autre manière d'aborder les adaptations neuromusculaires au cours d'une tâche fatigante est de s'intéresser aux fluctuations de force produites au cours des contractions sous-maximales. Dans ce cadre, de très nombreuses études se sont intéressées à la variabilité de la force au cours de la répétition de contractions isométriques sous-maximales fatigantes, notamment chez l'individu âgé. L'augmentation de la variabilité du signal avec le développement de la fatigabilité se quantifie classiquement par des mesures statistiques traditionnelles comme l'écart type ou le coefficient de variation. Néanmoins, il est maintenant bien établi que de telles mesures ne sont pas adaptées pour caractériser la structure temporelle d'un signal de force qui résulte du comportement des différentes composantes du système neuromusculaire, qui agissent de manière interconnectée : neurones corticaux, motoneurones centraux et périphériques et fibres musculaires. Ainsi, la dynamique impliquée dans les processus sous-jacents à la production de ces signaux est non-linéaire, avec des signaux produits comprenant un certain degré d'imprédictibilité. Le système neuromusculaire et les signaux de force produits sont donc assimilables à la notion de « complexité ». Les mesures classiquement utilisées pour évaluer la complexité d'un système physiologique sont issues du domaine de la dynamique non-linéaire, avec des indicateurs dérivés des théories de l'information et de la physique statistique (*e.g.* *approximate* ou *sample entropy*, *detrended fluctuation analysis*, *recurrence quantification analysis* ; [397]) .

Un fonctionnement physiologique sain est le reflet d'un certain degré de complexité dans la nature des interactions entre les différents systèmes physiologiques. Le système global est dit complexe du fait de sa capacité à réorganiser les interactions entre ses différentes composantes, de manière à ajuster le degré d'imprédictibilité de la fluctuation des signaux produits pour répondre de manière optimale aux demandes de la tâche à exécuter. Un système complexe démontre ainsi une certaine « richesse », lui permettant de réagir rapidement et efficacement à différentes perturbations internes et externes provoquées par différentes tâches ou situations de la vie quotidienne [398, 399].

Lipsitz et Goldberger [398] ont introduit en 1992 la théorie de « perte de complexité ». Cette théorie suppose que le vieillissement ou certaines conditions pathologiques pourraient conduire à une perte progressive de la complexité de nombreux systèmes physiologiques. Cette perte de complexité pourrait réduire l'adaptabilité des systèmes physiologiques à différents stress, conduisant à différentes altérations fonctionnelles [400]. Cette théorie a initialement été formulée sur la base de l'observation d'une réduction de la complexité de la dynamique cardiovasculaire (*e.g.* pression sanguine) chez l'individu âgé sain comparativement au jeune

adulte sain [401]. La modification de complexité des signaux cardiaques associée au vieillissement ou aux pathologies cardiovasculaires fera par la suite l'objet de très nombreuses investigations (*e.g.* [402, 403]). En synthèse de ces investigations, on peut constater que l'âge et certaines pathologies entraînent effectivement une modification de la complexité des signaux cardiovasculaires, mais que la direction de ce changement (*i.e.* perte ou augmentation de complexité) est dépendante de la variable considérée (*e.g.* [403]).

Les mesures de complexité ont également été appliquées à d'autres signaux physiologiques. Par exemple, certains indices de complexité de signaux posturaux (*e.g.* centre de pression) pourraient avoir un intérêt dans la prédiction du risque de chute chez l'individu âgé [404]. L'équilibre postural nécessite l'intégration de nombreux signaux sensoriels et fait intervenir de nombreux circuits spinaux et supraspinaux ainsi que le système musculaire périphérique, tout en restant sous l'influence permanente du contrôle cognitif. Tous ces signaux agissent sur des échelles temporelles différentes. Le système de contrôle postural est donc non-linéaire, avec un réajustement dynamique de l'influence respective de chaque *feedback* sur les activations des muscles impliqués dans le maintien postural, de manière à réagir efficacement à une situation donnée (*e.g.* perturbation extérieure) [405]. Les fluctuations posturales sont donc complexes. Ainsi, des mesures de complexité, comparativement aux mesures classiques des fluctuations posturales (*e.g.* surface et vitesse moyenne de déplacement du centre de pression), devraient mieux refléter l'intégrité du système de contrôle postural, et donc potentiellement mieux détecter les risques de chute chez l'individu âgé. Cette hypothèse a été récemment testée et vérifiée par Zhou et *al.* [406], qui ont réalisé des mesures du contrôle postural chez 738 adultes (âge > 70 ans), avec analyses classiques et complexes (*i.e.* *multiscale entropy*). Ils ont montré que le degré de complexité dans les fluctuations posturales permettait un certain degré de prédiction des chutes (évaluées sur une période subséquente de 48 mois) alors que les mesures classiques ne démontraient aucune association. En particulier, les participants dans le quintile le plus faible en matière de complexité des fluctuations posturales évaluées en condition de double tâche ont démontré 48% de chutes en plus, comparativement aux participants dans le plus haut quintile. Ainsi, les modifications de complexité en situation de double tâche semblent particulièrement sensibles pour détecter des altérations fonctionnelles. Dans ce cas précis, les auteurs ont justifié cette meilleure sensibilité de la double tâche par le fait que cette condition reflète davantage les situations dans lesquelles les chutes interviennent (*i.e.* perturbation supérieure du système) [406]. Cette étude est particulièrement importante pour ce domaine d'investigation très théorique de la complexité, puisqu'elle est une des premières à montrer sur un très large effectif un intérêt clinique évident de l'utilisation de ces mesures de complexité,

appliquées ici au système neuromusculaire dans un cadre de maintien postural. En pratique, les auteurs suggèrent d'utiliser ces mesures (*e.g. multiscale entropy*) en routine clinique pour améliorer le risque de détection des chutes dans le futur chez l'individu âgé et appellent au développement de stratégies de prévention / réhabilitation visant spécifiquement à restaurer cette complexité physiologique.

Les modifications de complexité du système neuromusculaire liées à l'âge ou à la pathologie dans le cadre d'une production de force musculaire ont été relativement peu étudiées. Certaines études suggèrent néanmoins une modification de la structure du signal de force dans certaines populations. Par exemple, Vaillancourt et Newell [407] ont montré une diminution de la complexité du signal de force lors de contractions isométriques maintenues pendant 25 s à différents niveaux de force (*i.e.* entre 5 et 40% FMV) chez des individus âgés (*i.e.* 60-90 ans) comparativement à de jeunes adultes (*i.e.* 20-24 ans). Chow et Stokic [408] ont montré une réduction de la complexité (évaluée par la *sample entropy*) des signaux de force chez des patients en phase chronique post-AVC comparativement à des individus sains appariés à l'âge, au cours de contractions isométriques (*i.e.* entre 10 et 50% FMV) maintenues pendant 10 s. Ces études, conduites sur de petits effectifs, semblent donc étendre la théorie de modification de complexité physiologique liée à l'âge et/ou la pathologie à la production de force musculaire volontaire. Néanmoins, ces études ont été conduites sur le muscle « reposé », et donc sans contraintes spécifiques appliquées au système neuromusculaire. Comme mentionné précédemment, un système complexe se caractérise par sa capacité à réorganiser les interactions entre ses différentes composantes (*e.g.* cortex, moelle épinière, muscle dans le cadre d'une production de force), de manière à agir efficacement et rapidement face à différentes « perturbations » appliquées au système. Dans ce contexte, un des meilleurs modèles pour tester la capacité du système neuromusculaire en condition « perturbée » est l'étude de sa complexité dans des conditions de fatigabilité musculaire.

Ce n'est que récemment que des études vont s'intéresser à l'évolution de la complexité des signaux de force en situation de fatigabilité musculaire. Pethick *et al.* [409], en utilisant différentes mesures (*i.e.* *approximate* et *sample entropy*, *detrended fluctuation analysis*), vont montrer en 2015 une réduction progressive de la complexité des signaux de force musculaire au cours de contractions isométriques intermittentes fatigantes des extenseurs du genou. Cette perte de complexité sera confirmée par la suite sur différentes modalités de contractions fatigantes (*e.g.* contractions isométriques continues, exercice excentrique [410, 411]). Il est également intéressant de constater que cette réduction de complexité en lien avec le développement de la fatigabilité musculaire était atténuée avec l'ingestion de caféine,

probablement via des mécanismes centraux [412]. En effet, l'ingestion de caféine dans cette étude se traduisait par une amélioration du temps d'endurance, probablement en lien avec une amélioration de la composante centrale (*i.e.* moindre réduction du niveau d'activation centrale alors que la contractilité périphérique était inchangée) de la fatigabilité.

Ces différentes mesures de complexité semblent donc particulièrement adaptées pour l'étude de la fonction neuromusculaire chez des patients cumulant des effets négatifs du vieillissement et de la pathologie respiratoire (*i.e.* BPCO) sur le système neuromusculaire, particulièrement dans des conditions pouvant inclure un stress majoré sur ce système (*i.e.* contractions musculaires fatigantes). D'autre part, au regard du rationnel en faveur de la modification des interactions corticales en situation de double tâche chez le patient BPCO (*cf.* perspectives 1-1), il semblerait que ces indicateurs de complexité soient particulièrement adaptés à l'étude des mécanismes de fatigabilité dans les DTCM chez ses patients. Ainsi, nous avons supposé une perte de complexité neuromusculaire majorée chez le patient BPCO, particulièrement dans des conditions propices à la perturbation des interactions entre les différents composants du système neuromusculaire, *i.e.* les DTCM prolongées. Nous proposons que les modifications des mesures de complexité au cours des contractions sous-maximales soient des indicateurs bien plus sensibles à la réduction de performance en situation de DTCM fatigante chez le patient BPCO, comparativement aux indicateurs classiques basés sur des contractions maximales et des procédures de stimulation nerveuse (*e.g.* CMV, niveau d'activation centrale).

En pratique, démontrer la sensibilité de certains indicateurs de complexité des signaux de force à détecter des anomalies chez le patient BPCO, notamment dans des conditions caractéristiques de la vie quotidienne (*e.g.* contextes cognitivo-moteurs exigeants), favorisera leur utilisation dans les protocoles de recherche. En particulier, de tels indicateurs pourraient permettre une meilleure compréhension des mécanismes neuromusculaires sous-jacents aux améliorations fonctionnelles chez ces patients en réponse à différentes interventions pharmacologiques ou non-médicamenteuses (*e.g.* exercice physique). Il convient enfin de mentionner que ces indicateurs sont collectés sur des contractions totalement volontaires, procédures garantissant une meilleure validité écologique et une meilleure faisabilité, comparativement aux protocoles associant de nombreuses contractions évoquées par stimulation nerveuse, générant un certain inconfort. Ce dernier point est particulièrement important dans la perspective de développer dans le futur des protocoles de fatigabilité en vue

d'une utilisation clinique chez des patients particulièrement fragiles (*e.g.* patients BPCO âgés avec atteinte pulmonaire sévère).

Cette investigation de la complexité neuromusculaire chez le patient BPCO s'inscrit directement dans le travail de thèse de Cyril Chatain. Afin de répondre à nos hypothèses, nous collecterons les signaux de complexité au cours des tests de fatigabilité du projet NEUROTIGUE, présenté dans la section précédente (*i.e.* perspectives 1-1). Ces mesures non-linéaires viendront en renfort des mesures psychophysologiques classiques évoquées précédemment et favoriseront une meilleure compréhension des mécanismes de fatigabilité du patient BPCO en contexte cognitivo-moteur exigeant.

Les mesures de la complexité physiologique restent soumises à différentes contraintes méthodologiques. L'application de certaines méthodes requiert le respect de différentes conditions, qui pourraient être mises en défaut dans certains contextes particuliers comme celui du développement de la fatigabilité musculaire. D'autre part, comme évoqué précédemment, il existe différents indicateurs permettant d'apprécier cette complexité physiologique. Si ces derniers peuvent offrir des informations complémentaires, il reste à déterminer s'ils démontrent la même sensibilité au développement de la fatigabilité musculaire.

Ainsi, il nous a semblé nécessaire en amont du projet NEUROTIGUE de répondre à certaines questions méthodologiques importantes, dans l'objectif d'orienter dans le futur le choix de nos indicateurs de complexité et les analyses associées. Par exemple, Sofiane Ramdani, collaborateur sur ces projets et spécialiste de ces analyses non-linéaires, a attiré notre attention sur l'importance de la stationnarité des signaux (*i.e.* maintien constant dans le temps de certaines propriétés statistiques du signal) pour appliquer certaines mesures de complexité. En particulier, la non-stationnarité des séries temporelles enregistrées peut conduire à des biais dans l'estimation des mesures d'entropie (*e.g.* [413, 414]). De nombreux signaux physiologiques (*e.g.* signaux EMG, ECG, EEG) peuvent présenter des non-stationnarités, particulièrement au cours de l'effort physique [415-417]. Nous avons donc supposé la présence de non-stationnarités dans certains signaux de force au cours d'un protocole de fatigabilité musculaire et émis l'hypothèse que leur présence pourrait influencer la cinétique d'évolution de la *sample entropy* avec le développement de la fatigabilité musculaire. Cette étude, publiée en janvier 2020 [418], est résumée dans la **Fiche de synthèse n°29**. Nous avons montré au cours d'un protocole de fatigabilité isométrique des extenseurs du genou que 43% des signaux étaient non-stationnaires. Sans considérer ces non-stationnarités, nous avons trouvé une

**Fiche de synthèse n°29 : Influence de la considération de la non-stationnarité sur les modifications de la complexité du signal de force au cours d'un protocole de fatigabilité musculaire**

- Les signaux neuromusculaires présentent des fluctuations pouvant être évaluées à partir de leur structure temporelle ou « complexité ».
- Plusieurs études ont démontré une perte de complexité du signal de force avec le développement de la fatigabilité musculaire, sans considérer cependant la stationnarité des signaux, prérequis aux mesures de complexité comme la *sample entropy*.
- Nos résultats montrent que la cinétique d'évolution de la *sample entropy* au cours d'une tâche isométrique fatigante des extenseurs du genou dépend de la considération de la stationnarité des signaux de force.



**IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**

## **Effects of Nonstationarity on Muscle Force Signals Regularity During a Fatiguing Motor Task**

Cyril Chatain, Mathieu Gruet, Jean-Marc Vallier, Sofiane Ramdani

PMID: 31765316 DOI: [10.1109/TNSRE.2019.2955808](https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019.2955808)

### **Abstract**

Physiological signals present fluctuations that can be assessed from their temporal structure, also termed complexity. The complexity of a physiological signal is usually quantified using entropy estimators, such as Sample Entropy. Recent studies have shown a loss of force signal complexity with the development of neuromuscular fatigue. However, these studies did not consider the stationarity of the force signals which is an important prerequisite of Sample Entropy measurements. Here, we investigated the effect of the potential nonstationarity of force signals on the kinetics of neuromuscular fatigue-induced change in force signal's complexity. Eleven men performed submaximal intermittent isometric contractions of knee extensors until exhaustion. Neuromuscular fatigue was assessed from changes in voluntary and electrically evoked contractions. Sample Entropy values were computed from submaximal force signals throughout the fatiguing task. The Dickey-Fuller test was used to statistically investigate the stationarity of force signals and the Empirical Mode Decomposition was applied to detrend these signals. Maximal voluntary force, central voluntary activation and muscle twitch decreased throughout the task (all), indicating the development of global, central and peripheral fatigue, respectively. We found an increase in Sample Entropy with fatigue ( $p = 0.024$ ) when not considering the nonstationarity of force signals (i.e., 43% of nonstationary signals). After applying the Empirical Mode Decomposition, we found a decrease in Sample Entropy with fatigue ( $p = 0.002$ ). These findings confirm the presence of nonstationarity in force signals during submaximal isometric contractions which influences the kinetics of Sample Entropy with neuromuscular fatigue.

augmentation des valeurs de *sample entropy* avec le développement de la fatigabilité musculaire. En revanche, après stationnarisation des signaux, nous avons trouvé une réduction des valeurs de *sample entropy* avec le développement de la fatigabilité musculaire. Ces résultats soulignent donc l'importance pour les études futures de considérer la potentielle présence de non-stationnarités dans les séries temporelles enregistrées pour l'étude des effets de la fatigabilité musculaire sur la modification de la complexité du signal de force.

Nous étudions actuellement la sensibilité d'autres indicateurs de complexité au développement de la fatigabilité musculaire, comme la *recurrence quantification analysis*, qui a l'avantage de pouvoir s'appliquer sur des séries temporelles présentant des non-stationnarités.

Enfin, dans le cadre de ma collaboration avec Benjamin Pageaux de l'Université de Montréal, nous cherchons actuellement à mieux comprendre les corrélats neurophysiologiques de la complexité des signaux de force, en manipulant l'intensité des efforts physiques et la difficulté des efforts cognitifs, au cours de différentes conditions de double tâche.

Ces différentes études, au-delà de renforcer la méthodologie inhérente à la mesure de la complexité des signaux de force dans différents contextes cognitivo-moteurs, permettront de faciliter l'interprétation des résultats du projet NEUROTIGUE.

## 2 - Perspectives à long terme

Avant de clôturer ce mémoire, je souhaitais présenter brièvement certaines perspectives en lien avec mon rattachement au laboratoire IAPS. Cette structure émergente créée très récemment s'intéresse aux interactions entre l'activité physique et la santé chez les enfants, sains ou atteints d'une pathologie. J'ai rejoint le laboratoire en Septembre 2019. Mes réflexions actuelles sont donc encore au stade embryonnaire et les pistes que je vais présenter demanderont à être largement étoffées, au contact de spécialistes de la physiologie et de la physiopathologie de l'enfant.

L'un de mes objectifs principaux est de pouvoir transférer certaines de mes compétences et objets de recherche aux populations juvéniles. En particulier, je souhaite pouvoir développer des méthodes d'évaluation simples de la fonction neuromusculaire chez l'enfant, de manière à pouvoir envisager une systématisation de ces mesures en pratique clinique. L'objectif à terme serait d'apprécier le retentissement d'anomalies neuromusculaires sur différents facteurs et comportements de santé (*e.g.* intolérance à l'effort global, engagement durable dans une activité physique régulière, qualité de vie). En pratique, une identification précoce et à grande échelle de ces anomalies permettra d'adapter la prise en charge dès le plus jeune âge, avant que ces anomalies ne s'amplifient et deviennent plus difficilement réversibles.

Je propose ici deux pistes de recherche différentes. L'ordre de présentation de ces perspectives répond ici à une certaine logique mais ne sous-entend pas un ordre de priorité ou une chronologie préétablie.

### 2-1 Évaluation de la force musculaire chez l'enfant MV

J'ai eu l'occasion de présenter différentes études dans les **sous-chapitres 3 et 4** se focalisant sur l'adulte MV. Malgré la nette augmentation de l'espérance de vie au cours de ces dernières décennies, la MV reste néanmoins également une maladie pédiatrique, avec environ 45% des patients âgés de moins de 18 ans. Malgré cette proportion élevée de jeunes enfants et adolescents affectés par la maladie, on peut constater un réel manque de données dans la littérature relatives à l'évaluation de la fonction musculaire périphérique chez l'enfant MV. À titre d'exemple, comme illustré dans la **Figure 3** présentée dans la section 4-1, on peut constater



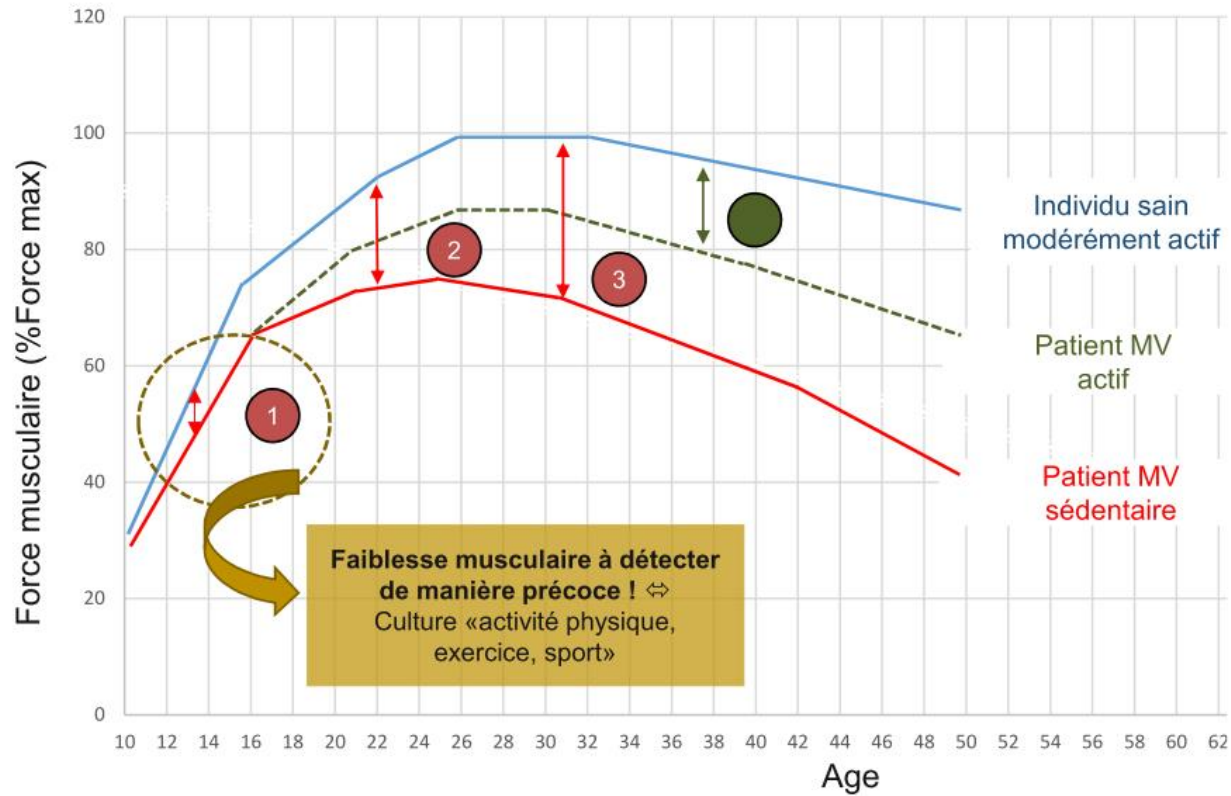
que seulement 3 études sur les 17 identifiées évaluant la force musculaire des extenseurs du genou dans la MV, ont été conduites chez des enfants. Et sur ces 3 études, seulement une seule s'est focalisée uniquement sur l'enfant, les 2 autres regroupant à la fois des adultes et des enfants. Comme mentionné précédemment, le manque de données relatives à la fonction musculaire périphérique dans la MV provient très certainement de l'absence d'une méthodologie simple, accessible et standardisée pour évaluer la force musculaire de ces patients en routine clinique. Néanmoins, cet argument n'explique pas la nette différence de considération de cette fonction entre les adultes et les enfants MV. Il est possible de supposer que ce relatif désintérêt soit lié à la croyance que cette fonction n'est pas particulièrement altérée chez le jeune patient MV, ne nécessitant donc pas d'investigations particulières. Je pense que c'est une erreur pour différentes raisons.

Tout d'abord, les quelques études qui ont évalué la force musculaire périphérique des enfants ont toutes identifié un déficit (*i.e.* **Figure 3** et [35]). De plus, les qualités de force musculaire sont particulièrement sollicitées dans les activités à dominante anaérobie, caractéristiques de différentes activités habituelles des enfants. Or, certaines études ont rapporté une performance anaérobie réduite chez les adolescents MV, qui persistait même après la prise en compte des différences de statut nutritionnel [104]. D'autre part, de nombreux enfants MV présentent une réduction notable de la tolérance à l'effort aérobie (*e.g.* PMA et  $\dot{V}O_{2pic}$  réduites) et ce malgré un état clinique stable, un statut nutritionnel normal et surtout une fonction pulmonaire préservée (*e.g.* [109, 419]). En effet, le déclin de la fonction pulmonaire dans la MV est relativement linéaire (*i.e.*  $\sim 1-2\%$  VEMS %pred / an, [420]). Contrairement aux études chez l'adulte qui incluent des patients avec des sévérités pulmonaires très hétérogènes (*i.e.* typiquement VEMS 40-80 %pred), la majorité des études se focalisant sur l'évaluation des aptitudes physiques chez les enfants MV ont été conduites chez des patients présentant des fonctions pulmonaires relativement préservées, avec typiquement un VEMS moyen  $\geq 90\%$ pred. L'étiologie de l'intolérance à l'effort global est donc foncièrement différente entre les enfants et les adultes MV. Ainsi, en l'absence d'une atteinte respiratoire notable, il est légitime de supposer un rôle des facteurs musculaires périphériques pour expliquer une partie des différences d'aptitudes aérobies observées entre patients MV et enfants sains. Comme discuté précédemment dans le **sous-chapitre 4**, le déclin de force musculaire des membres inférieurs (*e.g.* extenseurs du genou) pourrait participer à l'intolérance à l'effort global des patients MV. Cette supposition pourrait particulièrement se vérifier chez l'enfant MV, comme supporté par les fortes corrélations retrouvées entre force musculaire et PMA dans cette jeune population [169]. Ainsi, il est possible de supposer que sur le nombre important de patients qui

démontraient une intolérance à l'effort global dans les études de la littérature, un certain nombre associait une faiblesse significative des muscles périphériques. Enfin, il est possible qu'un déclin de force musculaire chez l'enfant, aussi minime soit-il, puisse être le déclencheur d'une spirale particulièrement négative, à l'origine d'une dégradation rapide des qualités musculaires et donc de la tolérance à l'effort global.

Aujourd'hui, plusieurs questions essentielles méritent investigation : Quelle est la prévalence de la faiblesse musculaire périphérique chez l'enfant MV ? Quelle est son évolution avec l'avancée en âge ? Quels en sont les facteurs sous-jacents ? Quel est le lien entre la dégradation des qualités musculaires et l'intolérance à l'effort global des patients ? Je propose dans la **Figure 29** un scénario hypothétique de l'évolution de la force musculaire dans la MV avec l'avancée en âge, comparativement à des individus sains. Le projet de recherche que je souhaiterais mener dans ces prochaines années découle directement de l'étude de ce scénario et des questions associées évoquées précédemment.

Cette prédiction est basée sur les formes sévères à modérées de la maladie, et ne s'applique donc pas aux formes asymptomatiques. Le graphique de cette figure a été réalisé en fonction d'un âge chronologique pour simplifier sa lecture et son interprétation, notamment dans sa mise en relation avec certaines données de la littérature, et notamment celles du registre CFF qui rapporte la prévalence de différents indicateurs ou événements en lien avec la maladie en fonction de l'âge chronologique. Avant la réalisation de ce graphique, je me suis néanmoins interrogé sur les différences potentielles d'avancement physiologique entre enfants sains et MV. Certains auteurs avancent la possibilité d'un retard pubertaire moyen pouvant aller jusqu'à 2 ans chez l'enfant MV [421]. Dans ce cas, il semblerait inapproprié d'effectuer des comparaisons de force musculaire ou de tolérance à l'effort global à âge chronologique équivalent entre enfants sains et MV. En pratique, les âges moyens chronologiques et les écarts types associés sont la plupart du temps parfaitement similaires entre enfants sains et MV dans les études s'intéressant à la comparaison des aptitudes physiques entre ces deux groupes (*e.g.* [109, 169, 177, 237, 419]). Les études rapportant les stades pubertaires avec la classification de Tanner n'identifient pas de différences entre enfants MV et enfants sains. Par exemple, dans une large étude comparant les niveaux d'APH et les capacités aérobies d'enfants MV et d'enfants sains, Selvadurai *et al.* ont classé les enfants en deux groupes en fonction des stades de Tanner : « prépubère » (n = 140) et « pubère » (n = 156). Les âges chronologiques moyens des enfants MV et des enfants sains étaient parfaitement similaires, que ce soit dans le groupe « prépubère »



- ① Déconditionnement léger + facteurs nutritionnels. Influence des facteurs additionnels très faible
- ② Déconditionnement modéré. Influence des facteurs additionnels modérée
- ③ Déconditionnement important. Influence des facteurs additionnels importante
- Niveaux AP supranormaux pour compenser l'influence grandissante des facteurs additionnels

**Figure 29** : Scénario hypothétique de l'évolution de la force musculaire dans la MV en fonction de l'âge

(10,9 ± 0,9 ans vs. 11,0 ± 0,9 ans) ou « pubère » (14,3 ± 1,4 ans vs. 14,2 ± 1,3 ans). Ainsi, au regard de ces études, il ne m'a pas semblé incohérent de raisonner en comparaison d'âge chronologique entre enfants MV et enfants sains.

Comme évoqué dans le **sous-chapitre 4** et illustré dans la **Figure 10**, l'ampleur de la faiblesse musculaire va être en grande partie conditionnée par le nombre de facteurs agissant négativement sur la masse musculaire qui vont se cumuler chez le patient MV.

Chez l'enfant MV prépubère et le jeune adolescent, une légère faiblesse musculaire pourrait être retrouvée comparativement à l'individu sain du même âge. Elle pourrait s'expliquer essentiellement par des facteurs nutritionnels ou un léger niveau de déconditionnement. En pratique, le statut nutritionnel des enfants MV s'est très largement amélioré au cours des deux dernières décennies. Actuellement, les données du dernier registre CFF de 2018 indiquent que l'IMC moyen des enfants MV est autour du 50<sup>ème</sup> percentile. Néanmoins, la taille et le poids restent encore légèrement en dessous des normes. D'autre part, il est bien établi qu'un IMC préservé peut masquer des pertes de masse maigre chez l'enfant MV [422]. L'influence des différents facteurs évoqués dans la **Figure 10** et favorisant le catabolisme musculaire comme l'inflammation, le stress oxydatif ou encore la répétition d'exacerbations pulmonaires reste probablement très limitée à cet âge. À titre d'exemple, moins de 10% des enfants entre 10 et 15 ans éprouvent plus de deux exacerbations pulmonaires par an (données CFF 2018). Ainsi, en dehors de troubles de la croissance staturo-pondérale, un déficit de force musculaire chez l'enfant MV prépubère et le jeune adolescent devrait alerter sur un potentiel niveau de sédentarité anormalement élevé. Les études sur les niveaux d'APH restent très limitées chez l'enfant MV (voir Williams et Stevens [423] pour une revue narrative). Globalement, les enfants et adolescents présenteraient des niveaux globaux d'APH relativement normaux comparativement aux enfants sains. Néanmoins, ils pratiqueraient moins dans les domaines d'intensités élevés [176, 178], ce qui pourrait contribuer en partie au déficit de force musculaire retrouvé chez certains enfants prépubères et jeunes adolescents MV.

Entre 16 et 20 ans, l'écart de force musculaire pourrait se creuser de manière significative entre patients MV et individus sains (**Figure 29**). En effet, l'influence de certains facteurs agissant négativement sur la balance anabolisme/catabolisme musculaire pourrait progressivement augmenter. À titre d'exemple, près de 50% des patients dans cette tranche d'âge éprouvent au moins une exacerbation pulmonaire par an. Un nombre important de ces patients présentent donc des hospitalisations répétées qui pourraient favoriser l'inflammation systémique mais surtout faire rentrer le patient dans une spirale de déconditionnement

musculaire. Indépendamment des hospitalisations, Britto *et al.* [179] ont montré sur une large cohorte d'adolescents MV que les adolescents de 17-19 ans rapportaient des niveaux d'APH nettement inférieurs comparativement aux adolescents de 15-16 ans et de 12-14 ans. Globalement, en considérant le cumul de ces différents facteurs défavorables à la croissance musculaire, on pourrait supposer un pic de force musculaire plus précoce chez le jeune patient MV, approximativement 5 ans avant celui du jeune adulte sain (**Figure 29**).

Par la suite, le déclin de force musculaire pourrait être précipité par une multitude de facteurs. Avec l'avancée dans l'âge, le jeune adulte MV peut cumuler différentes comorbidités et conditions, qui pourraient agir seules ou en interaction (*e.g.* diabète, stress oxydatif) et contribuer de manière directe ou indirecte à l'atrophie musculaire. D'autre part, la dégradation de la fonction pulmonaire (*i.e.*  $\sim 1-2\%$  VEMS %pred / an, [420]) est favorable à l'émergence du symptôme de dyspnée dans les activités quotidiennes des patients, et pourrait favoriser encore davantage la spirale du déconditionnement musculaire. Le temps dédié au traitement de la maladie est également très élevé chez l'adulte MV [424] et constitue une barrière importante à l'engagement dans l'activité physique. Enfin, à partir d'un certain degré de déconditionnement musculaire, la perte de force musculaire pourrait elle-même venir directement restreindre le patient dans ses activités quotidiennes.

En résumé :

- 1- les facteurs favorisant l'atrophie musculaire dans la MV s'accumulent avec l'avancée en âge et certains restent difficilement réversibles.
- 2- les différences de force entre patients MV et individus sains pourraient se creuser au cours de l'adolescence.
- 3- la sédentarité reste le facteur principal à l'origine d'une faiblesse musculaire dans la MV.
- 4- les raisons pour adopter un comportement sédentaire chez le patient MV s'accumulent avec l'avancée en âge et agissent en « cascade ».
- 5- les conséquences fonctionnelles de ce scénario restent à établir. On peut supposer que la réduction des aptitudes aérobies et anaérobies des patients MV et leur évolution au cours du temps soient en lien direct avec l'évolution de ces anomalies musculaires.

Le développement de certaines comorbidités et la répétition des hospitalisations restent des facteurs difficilement prédictibles et contrôlables avec des conséquences négatives sur le muscle qui sont difficilement réversibles. Ainsi, de manière à prévenir et limiter au maximum ce déclin de masse et de force musculaire au fil des années, il semble indispensable de développer une culture de l'activité physique et du sport de manière très précoce, de manière à

espérer pouvoir atteindre des niveaux d'APH supranormaux à l'âge adulte (**Figure 29**). En effet, en raison de l'évolution en spirale de ces différents facteurs et de cet aspect cumulatif, il convient d'agir le plus tôt possible avant que la modification de comportement ne soit trop coûteuse, autant en matière de ressources psychologiques que physiques.

Ce scénario reste bien sur hypothétique, notamment en raison de l'absence totale de données dans la littérature relative à l'évolution longitudinale de la force musculaire dans la MV et de son impact sur l'évolution de différents marqueurs de santé. Ainsi, le projet que je souhaiterais développer dans ces prochaines années viserait à répondre directement à ces différentes spéculations.

L'objectif serait d'apprécier l'évolution de la force musculaire des patients MV en fonction de l'âge, et d'en déterminer les causes et les conséquences, grâce à la mesure et la prise en compte de différents marqueurs de santé. L'idée serait de réaliser à la fois des comparaisons intra- et inter-individuelles, en combinant deux approches différentes : une approche transversale et une approche longitudinale.

Pour l'approche transversale, nous pourrions envisager de réaliser 4 groupes : 3 groupes d'enfants en fonction de classification de Tanner : stade 1, stades 3-4 et stade 5 et un groupe d'adultes (>25 ans). Ces 4 groupes seraient constitués à la fois chez le patient MV et chez l'individu sain. L'idée serait de proposer une batterie de tests suffisamment simple à réaliser et rapide à mettre en place de manière à l'incorporer en routine clinique, ce qui est indispensable pour envisager une approche longitudinale à grande échelle. La version minimale pourrait inclure : une évaluation de la FMV des extenseurs du genou avec banc de force isométrique (10 minutes), un test fonctionnel simple (*e.g.* 1-min STS, 5 minutes), un questionnaire de qualité de vie et un questionnaire d'APH (20 minutes). Une version plus ambitieuse mais sans doute plus difficile à généraliser à l'échelle multicentrique consisterait à ajouter un test de tolérance à l'effort global (*e.g.* TNM, 20 minutes), un test de force des membres supérieurs (*e.g.* *handgrip*, 5 minutes) et une évaluation des niveaux d'APH par accélérométrie sur 7 jours. L'évolution de ces indicateurs pourra également être mise en relation avec différents marqueurs du bilan clinique classique de ces patients (*e.g.* sévérité pulmonaire, statut nutritionnel, fréquence des hospitalisations, nature de la mutation génétique).

Dans un second temps, une approche longitudinale, avec des mesures annuelles, pourra être envisagée sur plusieurs années (*e.g.* 8 ans). Un tel projet nécessitera forcément une approche multicentrique et donc l'adhésion de différents CRCM en France.

En pratique, les résultats de ce projet, qui vise à apporter des éclaircissements sur la prévalence de la faiblesse musculaire dans la MV en fonction de l'âge et sur ses conséquences cliniques, pourront contribuer à faire évoluer la prise en charge de ses patients, avec, comme lanceur d'alerte principal, la mesure de la force musculaire des patients. En particulier, une faiblesse musculaire avérée malgré des niveaux d'APH proches de la normalité pourra conduire à repenser les recommandations globales en matière d'activité physique au sein de cette population. Ainsi, au-delà des aspects « quantitatifs » retrouvés dans les consensus d'experts en matière d'activité physique dans la MV, il sera sans doute nécessaire de se pencher plus finement au cours des prochaines années sur des recommandations davantage « qualitatives ». Si les activités d'endurance constituent la base des programmes d'activité physique dans cette maladie, il conviendra de se pencher sur la pertinence d'incorporer davantage d'activités de type anaérobies et de renforcement musculaire, particulièrement pour des patients présentant déjà une faiblesse musculaire prononcée à l'adolescence.

## 2-2 Évaluation de la fatigabilité musculaire chez l'enfant

La dernière perspective que je souhaite évoquer brièvement est en lien avec l'évaluation de la fatigabilité musculaire chez l'enfant.

Différentes études ont évalué la fatigabilité musculaire chez l'enfant en utilisant des protocoles isolant la fonction musculaire et des procédures de neurostimulation similaires à celles présentées dans certaines de nos études (*e.g.* stimulations magnétiques du nerf fémoral). Ces études ont essentiellement été réalisées dans le cadre de la comparaison des mécanismes neuromusculaires sous-jacents au développement de la fatigabilité entre enfants et adultes (*e.g.* [425, 426]). Globalement, ces études suggèrent que l'enfant serait moins fatigable sur ce type de protocoles comparativement à l'adulte. Cette meilleure résistance au développement de la fatigabilité pourrait s'expliquer par des facteurs périphériques (*e.g.* modifications typologiques) et/ou des adaptations au niveau du système nerveux central (*e.g.* limitation de l'activation centrale et du recrutement des unités motrices pour limiter certaines anomalies périphériques).

Ainsi, on peut considérer cette résistance à la fatigue comme un avantage fonctionnel propre à l'enfant, qui pourrait néanmoins se perdre avec l'augmentation des niveaux de sédentarité ou dans le cas de certaines pathologies. Dans ce contexte, l'évaluation de la fatigabilité musculaire reste particulièrement intéressante pour apprécier le retentissement

fonctionnel de certains comportements de santé et de certaines pathologies ou traitements associés.

Les protocoles neuromusculaires classiques restent difficilement applicables dans certains contextes, pour plusieurs raisons déjà évoquées dans ce mémoire : coût d'utilisation, expertise, tolérance aux procédures de neurostimulation, etc... Ainsi, bien que ces tests soient applicables dans le cadre de certains protocoles de recherche ponctuels, ils restent inadaptés à une utilisation régulière, que ce soit dans la pratique clinique, dans un contexte scolaire ou au sein de clubs sportifs.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de protocoles simples permettant d'évaluer la fatigabilité musculaire de manière reproductible, que ce soit chez l'enfant prépubère ou l'adolescent, sain ou affecté par une maladie.

En septembre 2019, nous nous sommes penchés avec mon collègue Robin Souron au développement d'un protocole de fatigabilité devant remplir certains critères importants : (1) très peu de matériel et un coût financier très faible, (2) des contractions musculaires répétées avec possibilité d'incrémentes (*i.e.* durée ou intensité de contraction), (3) la possibilité d'intercaler des mesures de force ou de puissance maximale, dont les cinétiques d'évolution au cours du temps constituent les indicateurs de fatigabilité les plus intéressants, (4) un stress limité sur le système cardiorespiratoire dans l'optique d'une analyse isolée de la fonction neuromusculaire (*cf.* rationnel de la section 4-2) et enfin (5) une bonne faisabilité prévisionnelle dans le cadre d'une utilisation chez l'enfant malade.

Notre choix s'est porté sur l'utilisation de contractions isométriques prolongées des membres inférieurs, réalisées en position de « chaise isométrique », dos au mur, avec les bras le long du corps et les cuisses parallèles au sol (*i.e.* angle du genou de 90°). L'idée globale est de maintenir cette position sur des durées qui seront de plus en plus longues (*e.g.* blocs de 15-s, puis de 30-s, etc...) jusqu'à épuisement. Le temps de maintien constituera l'indicateur d'endurance. Au début, entre chaque bloc, à épuisement, et plusieurs fois au cours de la récupération, il sera demandé au participant de réaliser un *squat jump* et un test de lever de chaise, selon la méthode décrite par Ruiz Cárdenas *et al.* [216]. Une fois ces deux exercices effectués, le sujet retrouvera immédiatement la position de chaise isométrique et débutera le bloc suivant. La hauteur de saut et la puissance musculaire seront déterminées à l'aide d'une tablette connectée (*IPad Air, Apple*) et de l'application *MyJump* [427, 428]. La puissance développée lors du test de lever de chaise sera déterminée par l'application *Sit To Stand*, développée et validée par Juan-Diego Ruiz Cárdenas [216], qui collaborera avec nous sur ce projet. Les évolutions de ces différents indicateurs maximaux seront utilisées comme



indicateurs de fatigabilité musculaire. Un de nos objectifs sera de comparer la sensibilité de ces indicateurs (*i.e.* puissance développée lors du squat jump *vs.* puissance développée lors du lever de chaise) au développement de la fatigabilité musculaire. À terme, nous pourrions en fonction des résultats soit décider de conserver un seul de ces indicateurs, soit envisager deux versions de ce test, en fonction de la population considérée.

Le premier objectif de notre étude, qui devrait débiter courant 2020 pour sa phase expérimentale, sera d'évaluer la reproductibilité de ce test chez l'individu sain, en fonction du niveau de maturation des participants. Nous envisageons de réaliser 4 groupes de 14 participants : 3 groupes d'enfants en fonction de la classification de Tanner : stade 1, stades 3-4 et stade 5 et un groupe d'adultes (25-35 ans). Nous en profiterons également pour comparer la performance (*i.e.* critères de fatigabilité et temps d'endurance musculaire) des individus en fonction de leur âge, de manière notamment à confirmer la sensibilité de ce test à détecter une meilleure résistance à la fatigabilité chez l'enfant.

Ce projet, intitulé « ELFES » (Évaluation de La Fatigue chez les EnfantsS) a bénéficié d'un premier financement sur un appel à projet local en Décembre 2019. Nous envisageons une utilisation clinique à compter de 2021.

# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] Paulus FM, Cruz N, Krach S. The Impact Factor Fallacy. *Front Psychol.* 2018;9:1487.
- [2] Sekercioglu CH. Quantifying coauthor contributions. *Science.* 2008;322:371.
- [3] van Leeuwen T. Discussing some basic critique on Journal Impact Factors: revision of earlier comments. *Scientometrics.* 2012;92:443-55.
- [4] Yang K, Meho LI. Citation Analysis: A Comparison of Google Scholar, Scopus, and Web of Science. *Proceedings of the American Society for Information Science and Technology.* 2006;43:1-15.
- [5] Raheison C, Ouaalaya EH, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med.* 2018;18:117.
- [6] Berry MJ. The relationship between exercise tolerance and other outcomes in COPD. *COPD.* 2007;4:205-16.
- [7] Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:26.
- [8] Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326-34.
- [9] Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132:1778-85.
- [10] Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46:2047-52.
- [11] Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
- [12] Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1785-8.
- [13] Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60:50-4.
- [14] Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, da Silva JS, Perez Ruiz M, Donadio MVF. Peak Oxygen Uptake and Mortality in Cystic Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care.* 2019;64:91-8.
- [15] Vercruyssen F, Easthope C, Bernard T, Hausswirth C, Bieuzen F, Gruet M, et al. The influence of wearing compression stockings on performance indicators and physiological responses following a prolonged trail running exercise. *Eur J Sport Sci.* 2014;14:144-50.
- [16] Vercruyssen F, Gruet M, Colson SS, Ehrstrom S, Brisswalter J. Compression Garments, Muscle Contractile Function, and Economy in Trail Runners. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017;12:62-8.
- [17] Ehrstrom S, Gruet M, Giandolini M, Chapuis S, Morin JB, Vercruyssen F. Acute and Delayed Neuromuscular Alterations Induced by Downhill Running in Trained Trail Runners: Beneficial Effects of High-Pressure Compression Garments. *Front Physiol.* 2018;9:1627.
- [18] Coratella G, Longo S, Ce E, Esposito F, de Almeida Costa Campos Y, Pereira Guimaraes M, et al. Commentaries on Viewpoint: Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish. *J Appl Physiol (1985).* 2019;127:884-91.
- [19] Young A. Rehabilitation of patients with pulmonary disease. *Ann Acad Med Singapore.* 1983;12:410-6.
- [20] O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40:343-66.

- [21] Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15-62.
- [22] de Jong W, Kaptein AA, van der Schans CP, Mannes GP, van Aalderen WM, Grevink RG, et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:95-100.
- [23] de Jong W, van der Schans CP, Mannes GP, van Aalderen WM, Grevink RG, Koeter GH. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1997;91:41-6.
- [24] Pesola GR, Ahsan H. Dyspnea as an independent predictor of mortality. *Clin Respir J.* 2016;10:142-52.
- [25] Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434-40.
- [26] Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:6-17.
- [27] Morita AA, Bisca GW, Machado FVC, Hernandez NA, Pitta F, Probst VS. Best Protocol for the Sit-to-Stand Test in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2018;63:1040-9.
- [28] Crook S, Busching G, Schultz K, Leibert N, Jelusic D, Keusch S, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;49.
- [29] Gruet M, Peyre-Tartaruga LA, Mely L, Vallier JM. The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. *Respir Care.* 2016;61:1620-8.
- [30] 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;15:223-6.
- [31] Coquart JB, Eston RG, Lemaitre F, Bart F, Tourny C, Grosbois JM. Prediction of peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion during a sub-maximal cardiopulmonary exercise test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115:365-72.
- [32] Gruet M, Mely L, Vallier JM. Overall and differentiated sensory responses to cardiopulmonary exercise test in patients with cystic fibrosis: kinetics and ability to predict peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118:2007-19.
- [33] Bachasson D, Millet GY, Decorte N, Wuyam B, Levy P, Verges S. Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study. *J Electromyogr Kinesiol.* 2013;23:649-58.
- [34] Gruet M, Decorte N, Mely L, Vallier JM, Camara B, Quetant S, et al. Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15:e1-8.
- [35] Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros.* 2017;16:538-52.
- [36] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
- [37] Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523-32.
- [38] Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health.* 2015;5:020415.

- [39] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2017;34:70-81.
- [40] Mendelson M, Marillier M, Bailly S, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;51.
- [41] Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:273-85.
- [42] Larribaut J, Gruet M, McNarry MA, Mackintosh KA, Verges S. Methodology and reliability of respiratory muscle assessment. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;273:103321.
- [43] Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol*. 2014;99:1053-64.
- [44] Bachasson D, Temesi J, Gruet M, Yokoyama K, Rupp T, Millet GY, et al. Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation. *Neuroscience*. 2016;314:125-33.
- [45] Marillier M, Gruet M, Baillieul S, Le Roux-Mallouf T, Wuyam B, Tamié R, et al. Neuromuscular Dysfunction and Cortical Impairment in Sleep Apnea Syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50:1529-39.
- [46] Marillier M, Gruet M, Baillieul S, Wuyam B, Tamié R, Levy P, et al. Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2018;51:37-46.
- [47] Neuberger J. Do we need a new word for patients? Lets do away with "patients". *BMJ*. 1999;318:1756-7.
- [48] Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55:1558-64.
- [49] Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2015;90:332-51.
- [50] Midgley AW, Bentley DJ, Luttkholt H, McNaughton LR, Millet GP. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO<sub>2</sub> max determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med*. 2008;38:441-7.
- [51] Hulzebos HJ, Werkman MS, van Brussel M, Takken T. Towards an individualized protocol for workload increments in cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:550-4.
- [52] Debigare R, Maltais F, Mallet M, Casaburi R, LeBlanc P. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1365-8.
- [53] Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Bright V, Connett G, et al. Cardiopulmonary exercise testing with supramaximal verification produces a safe and valid assessment of Vo<sub>2</sub>max in people with cystic fibrosis: a retrospective analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125:1277-83.
- [54] Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e653-e99.
- [55] Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2010;104:773-9.
- [56] Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV<sub>1</sub>. *Respir Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35.

- [57] Perez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, et al. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:641-9.
- [58] Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:83-90.
- [59] Cheong TH, Magder S, Shapiro S, Martin JG, Levy RD. Cardiac arrhythmias during exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990;97:793-7.
- [60] Javadpour SM, Selvadurai H, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, Coates AL. Does carbon dioxide retention during exercise predict a more rapid decline in FEV1 in cystic fibrosis? *Arch Dis Child*. 2005;90:792-5.
- [61] Garvey C, Tiep B, Carter R, Barnett M, Hart M, Casaburi R. Severe exercise-induced hypoxemia. *Respir Care*. 2012;57:1154-60.
- [62] Dudley KA, El-Chemaly S. Cardiopulmonary exercise testing in lung transplantation: a review. *Pulm Med*. 2012;2012:237852.
- [63] Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart*. 2007;93:1285-92.
- [64] Vallet G, Ahmaidi S, Serres I, Fabre C, Bourgooin D, Desplan J, et al. Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus individualized protocols. *Eur Respir J*. 1997;10:114-22.
- [65] Santana-Sosa E, Gonzalez-Saiz L, Groeneveld IF, Villa-Asensi JR, Barrio Gomez de Agüero MI, Fleck SJ, et al. Benefits of combining inspiratory muscle with 'whole muscle' training in children with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2014;48:1513-7.
- [66] Karila C, Ravilly S, Gauthier R, Tardif C, Neveu H, Maire J, et al. [Physical activity and exercise training for patients with cystic fibrosis]. *Rev Mal Respir*. 2010;27:301-13.
- [67] Barker M, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Exercise testing and training in German CF centers. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:351-5.
- [68] Stevens D, Oades PJ, Armstrong N, Williams CA. A survey of exercise testing and training in UK cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros*. 2010;9:302-6.
- [69] Diamond E. Developing a cardiopulmonary exercise testing laboratory. *Chest*. 2007;132:2000-7.
- [70] Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*. 2000;117:1666-71.
- [71] Vallier JM, Rouissi M, Mely L, Gruet M. Physiological Responses of the Modified Shuttle Test in Adults With Cystic Fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36:288-92.
- [72] Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest*. 2003;123:1408-15.
- [73] Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol*. 2000;88:1715-20.
- [74] Doeleman WR, Takken T, Bronsveld I, Hulzebos EH. Relationship between lung function and Modified Shuttle Test performance in adult patients with cystic fibrosis: a cross-sectional, retrospective study. *Physiotherapy*. 2016;102:184-8.
- [75] Del Corral T, Gomez Sanchez A, Lopez-de-Uralde-Villanueva I. Test-retest reliability, minimal detectable change and minimal clinically important differences in modified shuttle walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019.
- [76] Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Campos NE, Gheller MF, de Almeida IS, Donadio MVF. Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:386-92.

- [77] Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med.* 2001;95:986-91.
- [78] Gruet M, Brisswalter J, Mely L, Vallier JM. Use of the peak heart rate reached during six-minute walk test to predict individualized training intensity in patients with cystic fibrosis: validity and reliability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:602-7.
- [79] Ziegler B, Rovedder PME, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PdTR. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33:263-9.
- [80] Donadio MV, Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Frasson PXH, Marostica PJC. Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. *J Pediatr.* 2017;182:204-9.e1.
- [81] Andrade Lima C, Dornelas de Andrade A, Campos SL, Brandao DC, Mourato IP, Britto MCA. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. *Respir Med.* 2018;137:83-8.
- [82] Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med.* 2013;13:49.
- [83] Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honore I, Paillasseur JL, et al. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respir Med.* 2013;107:1881-7.
- [84] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
- [85] Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax.* 1984;39:818-22.
- [86] Morales Mestre N, Audag N, Caty G, Reychler G. Learning and Encouragement Effects on Six-Minute Walking Test in Children. *J Pediatr.* 2018;198:98-103.
- [87] Bohannon RW. Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscles. *Percept Mot Skills.* 1995;80:163-6.
- [88] Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70:113-9.
- [89] Bohannon RW. Test-retest reliability of the five-repetition sit-to-stand test: a systematic review of the literature involving adults. *J Strength Cond Res.* 2011;25:3205-7.
- [90] Bohannon RW. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills.* 2006;103:215-22.
- [91] Jones SE, Kon SSC, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax.* 2013;68:1015-20.
- [92] Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101:286-93.
- [93] Zanini A, Aiello M, Cherubino F, Zampogna E, Azzola A, Chetta A, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2423-30.
- [94] Meriem M, Cherif J, Toujani S, Ouahchi Y, Hmida AB, Beji M. Sit-to-stand test and 6-min walking test correlation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med.* 2015;10:269-73.
- [95] Reychler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Ouksel H, et al. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J.* 2018;12:1247-56.



- [96] 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. *Int J Public Health*. 2013;58:949-53.
- [97] Lima TR, Guimaraes FS, Sa Ferreira A, Penafortes JT, Almeida VP, Lopes AJ. Correlation between posture, balance control, and peripheral muscle function in adults with cystic fibrosis. *Physiother Theory Pract*. 2014;30:79-84.
- [98] Gruet M, Vallier JM, Mely L, Brisswalter J. Long term reliability of EMG measurements in adults with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2010;20:305-12.
- [99] Briand J, Behal H, Chenivresse C, Wémeau-Stervinou L, Wallaert B. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618793028.
- [100] Cumming GR, Friesen W. Bicycle ergometer measurement of maximal oxygen uptake in children. *Can J Physiol Pharmacol*. 1967;45:937-46.
- [101] Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. A protocol to determine valid  $\dot{V}O_{2\max}$  in young cystic fibrosis patients. *J Sci Med Sport*. 2013;16:539-44.
- [102] Werkman MS, Hulzebos HJ, van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HG, Helders PJ, Takken T. Supramaximal verification of peak oxygen uptake in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23:15-21.
- [103] Gordon D, Hopkins S, King C, Keiller D, Barnes RJ. Incidence of the plateau at  $\dot{V}O_{2\max}$  is dependent on the anaerobic capacity. *Int J Sports Med*. 2011;32:1-6.
- [104] Boas SR, Joswiak ML, Nixon PA, Fulton JA, Orenstein DM. Factors limiting anaerobic performance in adolescent males with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:291-8.
- [105] Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1145-50.
- [106] Prasad SA, Cerny FJ. Factors that influence adherence to exercise and their effectiveness: application to cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:66-72.
- [107] Wagner PD. New ideas on limitations to  $\dot{V}O_{2\max}$ . *Exerc Sport Sci Rev*. 2000;28:10-4.
- [108] Gruet M, Brisswalter J, Mely L, Vallier JM. Clinical utility of the oxygen uptake efficiency slope in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2010;9:307-13.
- [109] Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired Aerobic Function in Patients with Cystic Fibrosis during Ramp Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:2271-8.
- [110] Bongers BC, Werkman MS, Takken T, Hulzebos EH. Ventilatory response to exercise in adolescents with cystic fibrosis and mild-to-moderate airway obstruction. *Springerplus*. 2014;3:696.
- [111] Smith AE, Eston R, Tempest GD, Norton B, Parfitt G. Patterning of physiological and affective responses in older active adults during a maximal graded exercise test and self-selected exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115:1855-66.
- [112] Sheppard K, Parfitt G. Patterning of physiological and affective responses during a graded exercise test in sedentary men and boys. *J Exerc Sci Fit*. 2008;6:121:9.
- [113] Kwan BM, Bryan A. In-task and post-task affective response to exercise: translating exercise intentions into behaviour. *Br J Health Psychol*. 2010;15:115-31.
- [114] Kwan BM, Bryan AD. Affective response to exercise as a component of exercise motivation: Attitudes, norms, self-efficacy, and temporal stability of intentions. *Psychol Sport Exerc*. 2010;11:71-9.
- [115] Williams DM, Dunsiger S, Jennings EG, Marcus BH. Does affective valence during and immediately following a 10-min walk predict concurrent and future physical activity? *Ann Behav Med*. 2012;44:43-51.
- [116] Myers LB. An exploratory study investigating factors associated with adherence to chest physiotherapy and exercise in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:425-7.

- [117] Sartor F, Vernillo G, de Morree HM, Bonomi AG, La Torre A, Kubis HP, et al. Estimation of maximal oxygen uptake via submaximal exercise testing in sports, clinical, and home settings. *Sports Med.* 2013;43:865-73.
- [118] Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med.* 1970;2:92-8.
- [119] Al-Rahamneh HQ, Eston RG. Prediction of peak oxygen consumption from the ratings of perceived exertion during a graded exercise test and ramp exercise test in able-bodied participants and paraplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:277-83.
- [120] Al-Rahamneh HQ, Faulkner JA, Byrne C, Eston RG. Prediction of peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion during arm exercise in able-bodied and persons with poliomyelitis. *Spinal Cord.* 2011;49:131-5.
- [121] Coquart JB, Lemaire C, Dubart AE, Douillard C, Luttenbacher DP, Wibaux F, et al. Prediction of peak oxygen uptake from sub-maximal ratings of perceived exertion elicited during a graded exercise test in obese women. *Psychophysiology.* 2009;46:1150-3.
- [122] Coquart JB, Garcin M, Parfitt G, Tourny-Chollet C, Eston RG. Prediction of maximal or peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion. *Sports Med.* 2014;44:563-78.
- [123] Quon BS, Wilkie SS, Ramsook AH, Schaeffer MR, Puyat JH, Wilcox PG, et al. Qualitative dimensions of exertional dyspnea in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121:449-56.
- [124] O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol.* 2008;105:753-5; discussion 5-7.
- [125] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307-10.
- [126] Laszlo G. Pulmonary function: a guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- [127] Bolgar MR, Baker CE, Goss FL, Nagle E, Robertson RJ. Effect of exercise intensity on differentiated and undifferentiated ratings of perceived exertion during cycle and treadmill exercise in recreationally active and trained women. *J Sports Sci Med.* 2010;9:557-63.
- [128] Stevens D, Stephenson A, Faughnan ME, Leek E, Tullis E. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:655-61.
- [129] O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:663-8.
- [130] Vallier JM, Gruet M, Mely L, Pensini M, Brisswalter J. Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2011;21:242-8.
- [131] Robertson RJ, Noble BJ. Perception of physical exertion: methods, mediators, and applications. *Exerc Sport Sci Rev.* 1997;25:407-52.
- [132] Thin AG, Linnane SJ, McKone EF, Freaney R, FitzGerald MX, Gallagher CG, et al. Use of the gas exchange threshold to noninvasively determine the lactate threshold in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002;121:1761-70.
- [133] Péronnet F, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: A critical reappraisal. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;150:4-18.
- [134] von Leupoldt A, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B. Distractive auditory stimuli reduce the unpleasantness of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest.* 2007;132:1506-12.
- [135] Lee AL, Dolmage TE, Rhim M, Goldstein RS, Brooks D. The Impact of Listening to Music During a High-Intensity Exercise Endurance Test in People With COPD. *Chest.* 2018;153:1134-41.

- [136] Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol.* 2000;55:68-78.
- [137] Higgins LW, Robertson RJ, Kelsey SF, Olson MB, Hoffman LA, Rebovich PJ, et al. Exercise intensity self-regulation using the OMNI scale in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:497-505.
- [138] Sawyer A, Cavalheri V, Jenkins S, Wood J, Cecins N, Singh B, et al. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with cystic fibrosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2018;10:19.
- [139] Gruenberger J-B, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:937-44.
- [140] Zwerink M, van der Palen J, van der Valk P, Brusse-Keizer M, Effing T. Relationship between daily physical activity and exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med.* 2013;107:242-8.
- [141] Spruit MA, Burtin C, De Boever P, Langer D, Vogiatzis I, Wouters EFM, et al. COPD and exercise: does it make a difference? *Breathe (Sheff).* 2016;12:e38-e49.
- [142] Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:382-6.
- [143] Ilgin D, Ozalevli S, Kilinc O, Sevinc C, Cimrin AH, Ucan ES. Gait speed as a functional capacity indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med.* 2011;6:141-6.
- [144] Kawagoshi A, Kiyokawa N, Sugawara K, Takahashi H, Sakata S, Miura S, et al. Quantitative assessment of walking time and postural change in patients with COPD using a new triaxial accelerometer system. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:397-404.
- [145] Karpman C, DePew ZS, LeBrasseur NK, Novotny PJ, Benzo RP. Determinants of gait speed in COPD. *Chest.* 2014;146:104-10.
- [146] Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105:749-51; discussion 55-7.
- [147] Mian OS, Thom JM, Ardigo LP, Narici MV, Minetti AE. Metabolic cost, mechanical work, and efficiency during walking in young and older men. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;186:127-39.
- [148] Gomenuka NA, Bona RL, da Rosa RG, Peyre-Tartaruga LA. Adaptations to changing speed, load, and gradient in human walking: cost of transport, optimal speed, and pendulum. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24:e165-73.
- [149] Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J.* 2014;43:1750.
- [150] Porto EF, Castro AA, Schmidt VG, Rabelo HM, Kumpel C, Nascimento OA, et al. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1233-9.
- [151] Smith MD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Hodges PW. Balance is impaired in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Gait Posture.* 2010;31:456-60.
- [152] Lahousse L, Verlinden VJ, van der Geest JN, Joos GF, Hofman A, Stricker BH, et al. Gait patterns in COPD: the Rotterdam Study. *Eur Respir J.* 2015;46:88-95.
- [153] Sanseverino MA, Pecchiari M, Bona RL, Berton DC, de Queiroz FB, Gruet M, et al. Limiting Factors in Walking Performance of Subjects With COPD. *Respir Care.* 2018;63:301-10.

- [154] Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1633-7.
- [155] Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:1050-6.
- [156] O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:145-68.
- [157] O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:109-15.
- [158] Meys R, Schiefer M, de Nijs SB, Bindels H, de Kruif MD. Measurement of Dynamic Hyperinflation During the 6-Minute Walk Test Using a Mobile Device. *Respir Care.* 2019;64:182-8.
- [159] Casaburi R. Strategies to reduce dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonologia i alergologia polska.* 2009;77:192-5.
- [160] Esser RW, Stoeckel MC, Kirsten A, Watz H, Taube K, Lehmann K, et al. Brain Activation during Perception and Anticipation of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol.* 2017;8:617.
- [161] Stoeckel MC, Esser RW, Gamer M, Büchel C, von Leupoldt A. Brain Responses during the Anticipation of Dyspnea. *Neural Plast.* 2016;2016:6434987.
- [162] Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:951-7.
- [163] Brannan S, Liotti M, Egan G, Shade R, Madden L, Robillard R, et al. Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:2029-34.
- [164] Norweg A, Collins EG. Evidence for cognitive-behavioral strategies improving dyspnea and related distress in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:439-51.
- [165] Coli C, Picariello M, Stendardi L, Grazzini M, Binazzi B, Duranti R, et al. Is there a link between the qualitative descriptors and the quantitative perception of dyspnea in asthma? *Chest.* 2006;130:436-41.
- [166] Dodd JD, Barry SC, Daly LE, Gallagher CG. Inhaled beta-agonists improve lung function but not maximal exercise capacity in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4:101-5.
- [167] Oelberg DA, Systrom DM, Markowitz DH, Zorb SL, Wright C, Wain JC, et al. Exercise performance in cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1104-12.
- [168] Bolton CE, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Shale DJ. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2003;58:885-9.
- [169] de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:748-54.
- [170] 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. *Eur Respir J.* 2009;33:99-106.
- [171] Klijn PH, Terheggen-Lagro SW, Van Der Ent CK, Van Der Net J, Kimpfen JL, Helden PJ. Anaerobic exercise in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:223-9.
- [172] Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci.* 2000;99:309-14.
- [173] Dunnink MA, Doleman WR, Trappenburg JC, de Vries WR. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8:31-6.

- [174] Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:147-56.
- [175] Barry PJ, Waterhouse DF, Reilly CM, McKenna TJ, McKone EF, Gallagher CG. Androgens, exercise capacity, and muscle function in cystic fibrosis. *Chest.* 2008;134:1258-64.
- [176] Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:30-5.
- [177] Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2004;89:928-33.
- [178] Aznar S, Gallardo C, Fiuza-Luces C, Santana-Sosa E, Lopez-Mojares LM, Santalla A, et al. Levels of moderate--vigorous physical activity are low in Spanish children with cystic fibrosis: a comparison with healthy controls. *J Cyst Fibros.* 2014;13:335-40.
- [179] Britto MT, Garrett JM, Konrad TR, Majure JM, Leigh MW. Comparison of physical activity in adolescents with cystic fibrosis versus age-matched controls. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:86-91.
- [180] Vallerand RJ. Towards Transcultural Validation Methodology of Psychological Questionnaires: Implications for French Research. *Canadian Psychology. Can Psychol.* 1989;30:662-89.
- [181] Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48:2228-38.
- [182] Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80:409-16.
- [183] Krupp L, Larocca N, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-3.
- [184] Glynn NW, Santanasto AJ, Simonsick EM, Boudreau RM, Beach SR, Schulz R, et al. The Pittsburgh Fatigability scale for older adults: development and validation. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:130-5.
- [185] Simonsick EM, Glynn NW, Jerome GJ, Shardell M, Schrack JA, Ferrucci L. Fatigued, but Not Frail: Perceived Fatigability as a Marker of Impending Decline in Mobility-Intact Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1287-92.
- [186] Simonsick EM, Schrack JA, Santanasto AJ, Studenski SA, Ferrucci L, Glynn NW. Pittsburgh Fatigability Scale: One-Page Predictor of Mobility Decline in Mobility-Intact Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:2092-6.
- [187] Gruet M. Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. *Front Physiol.* 2018;9:1285.
- [188] Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: a systematic review. *Chest.* 2015;147:673-84.
- [189] Ribeiro F, Lepine PA, Garceau-Bolduc C, Coats V, Allard E, Maltais F, et al. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: A comparison of angular velocities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1163-72.
- [190] Wshah A, Guilcher SJ, Goldstein R, Brooks D. Prevalence of osteoarthritis in individuals with COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1207-16.
- [191] Machado Rodrigues F, Demeyer H, Hornikx M, Camillo CA, Calik-Kutukcu E, Burtin C, et al. Validity and reliability of strain gauge measurement of volitional quadriceps force in patients with COPD. *Chronic Respir Dis.* 2017;14:289-97.
- [192] Ju C, Chen R. Factors associated with impairment of quadriceps muscle function in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014;9:e84167.

- [193] Miranda EF, Malaguti C, Marchetti PH, Dal Corso S. Upper and lower limb muscles in patients with COPD: similarities in muscle efficiency but differences in fatigue resistance. *Respir Care*. 2014;59:62-9.
- [194] Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve*. 1995;18:495-502.
- [195] Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol*. 2010;67:802-8.
- [196] Micklewright D, St Clair Gibson A, Gladwell V, Al Salman A. Development and Validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Med*. 2017;47:2375-93.
- [197] Cheung JC, Kim Chiaw P, Pasyk S, Bear CE. Molecular basis for the ATPase activity of CFTR. *Arch Biochem Biophys*. 2008;476:95-100.
- [198] Li C, Ramjeesingh M, Wang W, Garami E, Hewryk M, Lee D, et al. ATPase activity of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem*. 1996;271:28463-8.
- [199] Valdivieso AG, Santa-Coloma TA. CFTR activity and mitochondrial function. *Redox Biol*. 2013;1:190-202.
- [200] Place N, Bruton JD, Westerblad H. Mechanisms of fatigue induced by isometric contractions in exercising humans and in mouse isolated single muscle fibres. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:334-9.
- [201] Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol*. 1954;123:553-64.
- [202] Bachasson D, Guinot M, Wuyam B, Favre-Juvin A, Millet GY, Levy P, et al. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:432-40.
- [203] Bachasson D, Temesi J, Bankole C, Lagrange E, Boutte C, Millet GY, et al. Assessment of quadriceps strength, endurance and fatigue in FSHD and CMT: benefits and limits of femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:396-405.
- [204] Bachasson D, Decorte N, Wuyam B, Millet GY, Verges S. Original Research: Central and peripheral quadriceps fatigue in young and middle-aged untrained and endurance-trained men: A comparative study. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241:1844-52.
- [205] Decorte N, Gruet M, Camara B, Quetant S, Mely L, Vallier JM, et al. Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017;16:98-106.
- [206] Ratel S, Tonson A, Cozzzone PJ, Bendahan D. The rate of PCr resynthesis is not a reliable index of skeletal muscle oxidative capacity. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:217-8.
- [207] de Meer K, Jeneson JA, Gulmans VA, van der Laag J, Berger R. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1995;50:980-3.
- [208] Erickson ML, Seigler N, McKie KT, McCully KK, Harris RA. Skeletal muscle oxidative capacity in patients with cystic fibrosis. *Exp Physiol*. 2015;100:545-52.
- [209] Ruf K, Beer M, Kostler H, Weng AM, Neubauer H, Klein A, et al. Size-adjusted muscle power and muscle metabolism in patients with cystic fibrosis are equal to healthy controls - a case control study. *BMC Pulm Med*. 2019;19:269.
- [210] Pesta D, Paschke V, Hoppel F, Kobel C, Kremser C, Esterhammer R, et al. Different metabolic responses during incremental exercise assessed by localized <sup>31</sup>P MRS in sprint and endurance athletes and untrained individuals. *Int J Sports Med*. 2013;34:669-75.
- [211] Augarten A, Paret G, Avneri I, Akons H, Aviram M, Bentur L, et al. Systemic inflammatory mediators and cystic fibrosis genotype. *Clin Exp Med*. 2004;4:99-102.
- [212] Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27:424-33.

- [213] Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:762-5.
- [214] Radtke T, Hebestreit H, Gallati S, Schneiderman JE, Braun J, Stevens D, et al. CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:209-16.
- [215] McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130:1441-7.
- [216] Ruiz-Cardenas JD, Rodriguez-Juan JJ, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Validity and reliability of an iPhone App to assess time, velocity and leg power during a sit-to-stand functional performance test. *Gait Posture.* 2018;59:261-6.
- [217] Rodriguez-Miguel P, Erickson ML, McCully KK, Harris RA. CrossTalk proposal: Skeletal muscle oxidative capacity is altered in patients with cystic fibrosis. *J Physiol.* 2017;595:1423-5.
- [218] Hulzebos HJ, Jeneson JA, van der Ent CK, Takken T. CrossTalk opposing view: Skeletal muscle oxidative capacity is not altered in cystic fibrosis patients. *J Physiol.* 2017;595:1427-8.
- [219] Heinzmann-Filho JP, Marostica PJ, Donadio MV. Ventilatory muscle strength in cystic fibrosis patients: a literature review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;77:134-8.
- [220] Dunnink MA, Doeleman WR, Trappenburg JCA, de Vries WR. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8:31-6.
- [221] Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:989-94.
- [222] Divangahi M, Balghi H, Danialou G, Comtois AS, Demoule A, Ernest S, et al. Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000586.
- [223] Bachasson D, Wuyam B, Pepin J-L, Tamisier R, Levy P, Verges S. Quadriceps and respiratory muscle fatigue following high-intensity cycling in COPD patients. *PLoS One.* 2013;8.
- [224] Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR, Folgering HT. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest.* 2006;129:886-92.
- [225] Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:797-805.
- [226] Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, Imhof E, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1709-14.
- [227] Asher MI, Pardy RL, Coates AL, Thomas E, Macklem PT. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:855-9.
- [228] Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:331-6.
- [229] de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J, Koeter GH, van der Schans CP. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2001;95:31-6.
- [230] Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Piva TC, Marostica PJ, Donadio MV. Inspiratory Muscle Strength and Endurance in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2016;61:184-91.
- [231] Keens TG, Krastins IR, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan AC. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:853-60.

- [232] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53.
- [233] Vincent M, Court-Fortune I, Brun C, Camdessanche JP, Verges S, Costes F. Determination of normal values for an isocapnic hyperpnea endurance test in healthy individuals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;230:5-10.
- [234] Bernardi E, Pomidori L, Bassal F, Contoli M, Cogo A. Respiratory muscle training with normocapnic hyperpnea improves ventilatory pattern and thoracoabdominal coordination, and reduces oxygen desaturation during endurance exercise testing in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1899-906.
- [235] Sheppard E, Chang K, Cotton J, Gashgarian S, Slack D, Wu K, et al. Functional Tests of Leg Muscle Strength and Power in Adults With Cystic Fibrosis. *Respir Care*. 2019;64:40-7.
- [236] Gruet M, Saynor Z. Assessment of Peripheral Muscle Function in Cystic Fibrosis: Why and How? *Respir Care*. 2019;64:238-40.
- [237] Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1476-80.
- [238] Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*. 1997;145:794-803.
- [239] McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:692-7.
- [240] Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (2002)*. 2014;23:1012-20.
- [241] Swezey NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:309-17.
- [242] Guo Y, Su M, McNutt MA, Gu J. Expression and distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in neurons of the human brain. *J Histochem Cytochem*. 2009;57:1113-20.
- [243] Tanaka M, Watanabe Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:727-34.
- [244] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-7.
- [245] Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin*. 2006;36:117-24.
- [246] Baeken C, Brem AK, Arns M, Brunoni AR, Filipčić I, Ganho-Ávila A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32:409-15.
- [247] Tokuno CD, Taube W, Cresswell AG. An enhanced level of motor cortical excitability during the control of human standing. *Acta Physiol*. 2009;195:385-95.
- [248] Iglesias C, Lourenco G, Marchand-Pauvert V. Weak motor cortex contribution to the quadriceps activity during human walking. *Gait Posture*. 2012;35:360-6.
- [249] Weier AT, Pearce AJ, Kidgell DJ. Strength training reduces intracortical inhibition. *Acta Physiol*. 2012;206:109-19.
- [250] Beaulieu LD, Milot MH. Changes in transcranial magnetic stimulation outcome measures in response to upper-limb physical training in stroke: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Phys Rehabil Med*. 2018;61:224-34.
- [251] Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81:1725-89.
- [252] Noakes TD. 1996 J.B. Wolfe Memorial Lecture. Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:571-90.



- [253] Taylor JL. Point: the interpolated twitch does/does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107:354-5.
- [254] de Haan A, Gerrits KH, de Ruiter CJ. Counterpoint: the interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107:355-7; discussion 7-8.
- [255] Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol*. 1996;490:529-36.
- [256] Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY, Verges S. Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience*. 2013;231:384-99.
- [257] Gruet M, Temesi J, Brisswalter J, Millet GY, Vergès S. Stimulation magnétique transcrânienne : application à la physiologie de l'exercice. *Science & Sports*. 2014;29:173-87.
- [258] Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*. 1991;76:159-200.
- [259] Darling WG, Wolf SL, Butler AJ. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Exp Brain Res*. 2006;174:376-85.
- [260] Gruet M, Temesi J, Rupp T, Millet GY, Verges S. Effect of different approaches to target force on transcranial magnetic stimulation responses. *Muscle Nerve*. 2013;48:430-2.
- [261] Milner-Brown HS, Stein RB, Yemm R. Changes in firing rate of human motor units during linearly changing voluntary contractions. *J Physiol*. 1973;230:371-90.
- [262] Hunter SK, Butler JE, Todd G, Gandevia SC, Taylor JL. Supraspinal fatigue does not explain the sex difference in muscle fatigue of maximal contractions. *J Appl Physiol*. 2006;101:1036-44.
- [263] Sogaard K, Gandevia SC, Todd G, Petersen NT, Taylor JL. The effect of sustained low-intensity contractions on supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Physiol*. 2006;573:511-23.
- [264] Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp Brain Res*. 1992;89:649-54.
- [265] Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76:509-19.
- [266] de Noordhout AM, Rapisarda G, Bogacz D, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, et al. Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man: an electrophysiological study. *Brain*. 1999;122:1327-40.
- [267] Enoka RM, Fuglevand AJ. Motor unit physiology: some unresolved issues. *Muscle Nerve*. 2001;24:4-17.
- [268] Burnley M, Vanhatalo A, Jones AM. Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *J Appl Physiol*. 2012;113:215-23.
- [269] Froyd C, Millet GY, Noakes TD. The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity exercise. *J Physiol*. 2013;591:1339-46.
- [270] Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2003;551:661-71.
- [271] Szubski C, Burtscher M, Loscher WN. Neuromuscular fatigue during sustained contractions performed in short-term hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:948-54.
- [272] Martin PG, Smith JL, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL. Fatigue-sensitive afferents inhibit extensor but not flexor motoneurons in humans. *J Neurosci*. 2006;26:4796-802.
- [273] Goodall S, Ross EZ, Romer LM. Effect of graded hypoxia on supraspinal contributions to fatigue with unilateral knee-extensor contractions. *J Appl Physiol*. 2010;109:1842-51.
- [274] Goodall S, Romer LM, Ross EZ. Voluntary activation of human knee extensors measured using transcranial magnetic stimulation. *Exp Physiol*. 2009;94:995-1004.

- [275] Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106:556-65.
- [276] Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S, et al. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:2243-53.
- [277] Temesi J, Rupp T, Martin V, Arnal PJ, Féasson L, Verges S, et al. Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46:1166-75.
- [278] Goodall S, Gonzalez-Alonso J, Ali L, Ross EZ, Romer LM. Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol.* 2012;590:2767-82.
- [279] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:858-82.
- [280] Liepert J, Schoser BG, Weiller C. Motor excitability in myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:85-9.
- [281] Sammut R, Thickbroom GW, Wilson SA, Mastaglia FL. The origin of the soleus late response evoked by magnetic stimulation of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;97:164-8.
- [282] Baumer T, Munchau A, Weiller C, Liepert J. Fatigue suppresses ipsilateral intracortical facilitation. *Exp Brain Res.* 2002;146:467-73.
- [283] del Olmo MF, Reimunde P, Viana O, Acero RM, Cudeiro J. Chronic neural adaptation induced by long-term resistance training in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96:722-8.
- [284] Hilty L, Lutz K, Maurer K, Rodenkirch T, Spengler CM, Boutellier U, et al. Spinal opioid receptor-sensitive muscle afferents contribute to the fatigue-induced increase in intracortical inhibition in healthy humans. *Exp Physiol.* 2011;96:505-17.
- [285] Levenez M, Garland SJ, Klass M, Duchateau J. Cortical and spinal modulation of antagonist coactivation during a submaximal fatiguing contraction in humans. *J Neurophysiol.* 2008;99:554-63.
- [286] Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Perrey S, Levy P, Millet GY, et al. Time-dependent effect of acute hypoxia on corticospinal excitability in healthy humans. *J Neurophysiol.* 2012;108:1270-7.
- [287] McKay WB, Tuel SM, Sherwood AM, Stokic DS, Dimitrijevic MR. Focal depression of cortical excitability induced by fatiguing muscle contraction: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res.* 1995;105:276-82.
- [288] Hollge J, Kunkel M, Ziemann U, Tergau F, Geese R, Reimers CD. Central fatigue in sports and daily exercises. A magnetic stimulation study. *Int J Sports Med.* 1997;18:614-7.
- [289] Klass M, Roelands B, Lévénez M, Fontenelle V, Pattyn N, Meeusen R, et al. Effects of noradrenaline and dopamine on supraspinal fatigue in well-trained men. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44:2299-308.
- [290] Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY. Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11.
- [291] Sidhu SK, Bentley DJ, Carroll TJ. Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve.* 2009;39:186-96.
- [292] Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci.* 1996;16:785-807.

- [293] Vernillo G, Temesi J, Martin M, Millet GY. Mechanisms of Fatigue and Recovery in Upper versus Lower Limbs in Men. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:334-43.
- [294] Temesi J, Vernillo G, Martin M, Kruger RL, McNeil CJ, Millet GY. Sustained Maximal Voluntary Contractions Elicit Different Neurophysiological Responses in Upper- and Lower-Limb Muscles in Men. *Neuroscience.* 2019;422:88-98.
- [295] Mira J, Lapole T, Souron R, Messonnier L, Millet GY, Rupp T. Cortical voluntary activation testing methodology impacts central fatigue. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117:1845-57.
- [296] Doyle-Baker D, Temesi J, Medysky ME, Holash RJ, Millet GY. An Innovative Ergometer to Measure Neuromuscular Fatigue Immediately after Cycling. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:375-87.
- [297] Place N, Millet GY. Quantification of Neuromuscular Fatigue: What Do We Do Wrong and Why? *Sports Med.* 2019.
- [298] Spilling CA, Bajaj MK, Burrage DR, Ruickbie S, Thai NJ, Baker EH, et al. Contributions of cardiovascular risk and smoking to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-related changes in brain structure and function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1855-66.
- [299] Yin M, Wang H, Hu X, Li X, Fei G, Yu Y. Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits. *BMC Pulm Med.* 2019;19:203.
- [300] Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T, et al. Reduced regional gray matter volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:334-9.
- [301] Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:240-5.
- [302] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1419-26.
- [303] Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008;31:967-77.
- [304] Hill T, Polk JD. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *Am J Phys Anthropol.* 2019;168:47-62.
- [305] Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes.* 2019;10.
- [306] Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:913-22.
- [307] Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration.* 2010;80:212-9.
- [308] Torres-Sánchez I, Rodríguez-Alzueta E, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2015;41:182-90.
- [309] Krysta K, Bratek A, Zawada K, Stepańczak R. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:187-201.
- [310] Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, Vanfleteren L, Franssen FME, Gijzen C, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir Dis.* 2018;15:91-102.
- [311] Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, Dijkstra JB, Franssen FME, Wouters EFM, et al. Cognitive functioning in obstructive lung disease: results from the United Kingdom biobank. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:214-9.

- [312] Alexandre F, Heraud N, Oliver N, Varray A. Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients. *PLoS One*. 2014;9:e100961.
- [313] Alexandre F, Heraud N, Tremey E, Oliver N, Bourgouin D, Varray A. Specific motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness. *BMC Pulm Med*. 2020;20:1.
- [314] Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35:373-80.
- [315] Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, Maimo A, Palou A, Agusti AG. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2003;97:804-10.
- [316] Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015;3:404-14.
- [317] Joo EY, Kim HJ, Lim YH, Koo DL, Hong SB. Altered cortical excitability in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2010;11:857-61.
- [318] Grippo A, Carrai R, Romagnoli I, Lanini B, Bianchi R, Gigliotti F, et al. Cortical excitability in obstructive sleep apnea syndrome: transcranial magnetic stimulation study. *Sleep*. 2005;28:1547-53.
- [319] Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34:111-9.
- [320] McMillan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies RJ, et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:804-12.
- [321] Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, Kempton MJ, Milosevic M, McMillan A, et al. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *EBioMedicine*. 2016;7:221-9.
- [322] Dalmases M, Sole-Padullés C, Torres M, Embid C, Nunez MD, Martinez-Garcia MA, et al. Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study. *Chest*. 2015;148:1214-23.
- [323] McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2006;173:86-93.
- [324] Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, et al. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol*. 2005;564:661-8.
- [325] Vivodtzev I, Flore P, Levy P, Wuyam B. Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve*. 2008;37:27-35.
- [326] Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:102-8.
- [327] Seymour JM, Ward K, Raffique A, Steier JS, Sidhu PS, Polkey MI, et al. Quadriceps and ankle dorsiflexor strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve*. 2012;46:548-54.
- [328] Alexandre F, Heraud N, Sanchez AM, Tremey E, Oliver N, Guerin P, et al. Brain Damage and Motor Cortex Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication of Nonrapid Eye Movement Sleep Desaturation. *Sleep*. 2016;39:327-35.
- [329] O'Leary TJ, Collett J, Howells K, Morris MG. Endurance capacity and neuromuscular fatigue following high- vs moderate-intensity endurance training: A randomized trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27:1648-61.

- [330] Dergacheva O. Chronic intermittent hypoxia alters neurotransmission from lateral paragigantocellular nucleus to parasympathetic cardiac neurons in the brain stem. *J Neurophysiol.* 2015;113:380-9.
- [331] Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2007;62:1095-101.
- [332] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep.* 2014;37:1465-75.
- [333] Chen HL, Lin HC, Lu CH, Chen PC, Huang CC, Chou KH, et al. Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2017;26:789-98.
- [334] Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, Combs D, Gilbert M, Parthasarathy S. Cerebrovascular Reactivity in Young Subjects with Sleep Apnea. *Sleep.* 2015;38:241-50.
- [335] Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EMV, Neder JA. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32:52-8.
- [336] Fu T-C, Wang C-H, Hsu C-C, Cherng W-J, Huang S-C, Wang J-S. Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H1545-H55.
- [337] Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res.* 2012;90:2043-52.
- [338] Yadav SK, Kumar R, Macey PM, Richardson HL, Wang DJJ, Woo MA, et al. Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett.* 2013;555:159-64.
- [339] Verges S, Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Esteve F, Levy P, et al. Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302:R903-16.
- [340] Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods (San Diego, Calif).* 2008;45:289-99.
- [341] Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol.* 2001;90:1657-62.
- [342] Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004;29:463-87.
- [343] Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C. An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep Med.* 2014;15:892-8.
- [344] Robertson CV, Marino FE. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol.* 2016;120:464-6.
- [345] Barnes JN, Taylor JL, Kluck BN, Johnson CP, Joyner MJ. Cerebrovascular reactivity is associated with maximal aerobic capacity in healthy older adults. *J Appl Physiol.* 2013;114:1383-7.
- [346] Peppard PE, Young T. Exercise and Sleep-Disordered Breathing: an Association Independent of Body Habitus. *Sleep.* 2004;27:480-4.
- [347] Ozturk LM, Metin G, Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Tutluoglu B. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberkuloz ve toraks.* 2005;53:10-9.
- [348] Goldman-Rakic PS. Motor control function of the prefrontal cortex. *Ciba Found Symp.* 1987;132:187-200.
- [349] Drigny J, Gremeaux V, Dupuy O, Gayda M, Bherer L, Juneau M, et al. Effect of interval training on cognitive functioning and cerebral oxygenation in obese patients: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2014;46:1050-4.

- [350] Sidhu SK, Lauber B, Cresswell AG, Carroll TJ. Sustained cycling exercise increases intracortical inhibition. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:654-62.
- [351] Kidgell DJ, Pearce AJ. Corticospinal properties following short-term strength training of an intrinsic hand muscle. *Hum Mov Sci.* 2010;29:631-41.
- [352] Kidgell DJ, Pearce AJ. What has transcranial magnetic stimulation taught us about neural adaptations to strength training? A brief review. *J Strength Cond Res.* 2011;25:3208-17.
- [353] Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2016;42:457-64.
- [354] Hasegawa H, Piacentini MF, Sarre S, Michotte Y, Ishiwata T, Meeusen R. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. *J Physiol.* 2008;586:141-9.
- [355] Meeusen R, Roelands B. Fatigue: Is it all neurochemistry? *Eur J Sport Sci.* 2018;18:37-46.
- [356] Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, et al. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50:e6432.
- [357] Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med.* 2006;36:881-909.
- [358] Kavanagh JJ, McFarland AJ, Taylor JL. Enhanced availability of serotonin increases activation of unfatigued muscle but exacerbates central fatigue during prolonged sustained contractions. *J Physiol.* 2019:319-32.
- [359] Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992;72:165-229.
- [360] Fischer AG, Ullsperger M. An Update on the Role of Serotonin and its Interplay with Dopamine for Reward. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:484.
- [361] Minelli A, Bortolomasi M, Scassellati C, Salvoro B, Avesani M, Manganotti P. Effects of intravenous antidepressant drugs on the excitability of human motor cortex: a study with paired magnetic stimulation on depressed patients. *Brain Stimul.* 2010;3:15-21.
- [362] Kluger BM, Palmer C, Shattuck JT, Triggs WJ. Motor evoked potential depression following repetitive central motor initiation. *Exp Brain Res.* 2012;216:585-90.
- [363] Lee W, Reeve J. Self-determined, but not non-self-determined, motivation predicts activations in the anterior insular cortex: an fMRI study of personal agency. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013;8:538-45.
- [364] Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol.* 2009;106:857-64.
- [365] Brown DMY, Graham JD, Innes KI, Harris S, Flemington A, Bray SR. Effects of Prior Cognitive Exertion on Physical Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med.* 2019.
- [366] Van Cutsem J, Marcora S, De Pauw K, Bailey S, Meeusen R, Roelands B. The Effects of Mental Fatigue on Physical Performance: A Systematic Review. *Sports Med.* 2017;47:1569-88.
- [367] Grobe S, Kakar RS, Smith ML, Mehta R, Baghurst T, Boolani A. Impact of cognitive fatigue on gait and sway among older adults: A literature review. *Prev Med Rep.* 2017;6:88-93.
- [368] Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2013;144:119-27.
- [369] Lopez-Torres I, Valenza MC, Torres-Sanchez I, Cabrera-Martos I, Rodriguez-Torres J, Moreno-Ramirez MP. Changes in Cognitive Status in COPD Patients Across Clinical Stages. *COPD.* 2016;13:327-32.
- [370] Poot B, Travers J, Weatherall M, McGinty M. Cognitive function during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2019;49:1307-12.

- [371] Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd005305.
- [372] Behrens M, Mau-Moeller A, Lischke A, Katlun F, Gube M, Zschorlich V, et al. Mental Fatigue Increases Gait Variability During Dual-task Walking in Old Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73:792-7.
- [373] Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008;23:329-42; quiz 472.
- [374] Smith-Ray RL, Hughes SL, Prohaska TR, Little DM, Jurivich DA, Hedeker D. Impact of Cognitive Training on Balance and Gait in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015;70:357-66.
- [375] Yoon T, Keller ML, De-Lap BS, Harkins A, Lepers R, Hunter SK. Sex differences in response to cognitive stress during a fatiguing contraction. *J Appl Physiol*. 2009;107:1486-96.
- [376] Keller-Ross ML, Pereira HM, Pruse J, Yoon T, Schlinder-DeLap B, Nielson KA, et al. Stressor-induced increase in muscle fatigability of young men and women is predicted by strength but not voluntary activation. *J Appl Physiol*. 2014;116:767-78.
- [377] Mehta RK, Agnew MJ. Effects of concurrent physical and mental demands for a short duration static task. *Int J Ind Ergon*. 2011;41:488-93.
- [378] Heraud N, Alexandre F, Gueugnon M, Davy C, Tremey E, Oliver N, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Cognitive and Motor Performances in Dual-Task Walking. *COPD*. 2018;15:277-82.
- [379] Molteni E, Butti M, Bianchi AM, Reni G. Activation of the prefrontal cortex during a visual n-back working memory task with varying memory load: a near infrared spectroscopy study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:4024-7.
- [380] Verner M, Herrmann M, Troche S, Roebbers C, Rammsayer T. Cortical oxygen consumption in mental arithmetic as a function of task difficulty: a near-infrared spectroscopy approach. *Front Hum Neurosci*. 2013;7.
- [381] Andrianopoulos V, Gloeckl R, Vogiatzis I, Kenn K. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? *Breathe (Sheff)*. 2017;13:e1-e9.
- [382] Shortz AE, Mehta RK. Cognitive challenges, aging, and neuromuscular fatigue. *Physiol Behav*. 2017;170:19-26.
- [383] Mehta RK, Parasuraman R. Effects of mental fatigue on the development of physical fatigue: a neuroergonomic approach. *Hum Factors*. 2014;56:645-56.
- [384] Shortz AE, Pickens A, Zheng Q, Mehta RK. The effect of cognitive fatigue on prefrontal cortex correlates of neuromuscular fatigue in older women. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12:115.
- [385] Chatain C, Radel R, Verduyssen F, Rabahi T, Vallier JM, Bernard T, et al. Influence of cognitive load on the dynamics of neurophysiological adjustments during fatiguing exercise. *Psychophysiology*. 2019;56:e13343.
- [386] Dietrich A, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1305-25.
- [387] Chen J, Lin IT, Zhang H, Lin J, Zheng S, Fan M, et al. Reduced cortical thickness, surface area in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a surface-based morphometry and neuropsychological study. *Brain Imaging Behav*. 2016;10:464-76.
- [388] Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural effect of mental fatigue on physical fatigue: a magnetoencephalography study. *Brain Res*. 2014;1542:49-55.
- [389] Lorist MM, Boksem MAS, Ridderinkhof KR. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;24:199-205.
- [390] Fontes EB, Okano AH, De Guio F, Schabort EJ, Min LL, Basset FA, et al. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br J Sports Med*. 2015;49:556-60.

- [391] Floresco SB, Ghods-Sharifi S. Amygdala-prefrontal cortical circuitry regulates effort-based decision making. *Cereb Cortex*. 2007;17:251-60.
- [392] Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90:1392-9.
- [393] Pageaux B, Lepers R, Dietz KC, Marcora SM. Response inhibition impairs subsequent self-paced endurance performance. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:1095-105.
- [394] Pageaux B, Marcora SM, Lepers R. Prolonged mental exertion does not alter neuromuscular function of the knee extensors. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:2254-64.
- [395] Herigstad M, Hayen A, Evans E, Hardinge FM, Davies RJ, Wiech K, et al. Dyspnea-related cues engage the prefrontal cortex: Evidence from functional brain imaging in COPD. *Chest*. 2015.
- [396] Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Matsuoka T, Maeda K, Satoh R, et al. Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;82:492-500.
- [397] Kantz H, Schreiber T. *Nonlinear Time Series Analysis*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
- [398] Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992;267:1806-9.
- [399] Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 Suppl 1:2466-72.
- [400] Sleimen-Malkoun R, Temprado JJ, Hong SL. Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:140.
- [401] Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J*. 1991;59:945-9.
- [402] Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puukka P, Skytta J, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. 1999;100:393-9.
- [403] Chen C, Jin Y, Lo IL, Zhao H, Sun B, Zhao Q, et al. Complexity Change in Cardiovascular Disease. *Int J Biol Sci*. 2017;13:1320-8.
- [404] Ramdani S, Tallon G, Bernard PL, Blain H. Recurrence quantification analysis of human postural fluctuations in older fallers and non-fallers. *Ann Biomed Eng*. 2013;41:1713-25.
- [405] Peterka RJ. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*. 2002;88:1097-118.
- [406] Zhou J, Habtemariam D, Iloputaife I, Lipsitz LA, Manor B. The Complexity of Standing Postural Sway Associates with Future Falls in Community-Dwelling Older Adults: The MOBILIZE Boston Study. *Sci Rep*. 2017;7:2924.
- [407] Vaillancourt DE, Newell KM. Aging and the time and frequency structure of force output variability. *J Appl Physiol*. 2003;94:903-12.
- [408] Chow JW, Stokic DS. Variability, frequency composition, and complexity of submaximal isometric knee extension force from subacute to chronic stroke. *Neuroscience*. 2014;273:189-98.
- [409] Pethick J, Winter SL, Burnley M. Fatigue reduces the complexity of knee extensor torque fluctuations during maximal and submaximal intermittent isometric contractions in man. *J Physiol*. 2015;593:2085-96.
- [410] Pethick J, Whiteaway K, Winter SL, Burnley M. Prolonged depression of knee-extensor torque complexity following eccentric exercise. *Exp Physiol*. 2019;104:100-11.



- [411] Pethick J, Winter SL, Burnley M. Fatigue reduces the complexity of knee extensor torque during fatiguing sustained isometric contractions. *Eur J Sport Sci.* 2019;19:1349-58.
- [412] Pethick J, Winter SL, Burnley M. Caffeine Ingestion Attenuates Fatigue-induced Loss of Muscle Torque Complexity. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:236-45.
- [413] Xiong W, Faes L, Ivanov PC. Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations. *Phys Rev E.* 2017;95:062114.
- [414] Magagnin V, Bassani T, Bari V, Turiel M, Maestri R, Pinna GD, et al. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. *Physiol Meas.* 2011;32:1775-86.
- [415] Bilodeau M, Cincera M, Arsenault AB, Gravel D. Normality and stationarity of EMG signals of elbow flexor muscles during ramp and step isometric contractions. *J Electromyogr Kinesiol.* 1997;7:87-96.
- [416] Ivanov PC, Rosenblum MG, Peng CK, Mietus J, Havlin S, Stanley HE, et al. Scaling behaviour of heartbeat intervals obtained by wavelet-based time-series analysis. *Nature.* 1996;383:323-7.
- [417] Klonowski W. Everything you wanted to ask about EEG but were afraid to get the right answer. *Nonlinear Biomed Phys.* 2009;3:2.
- [418] Chatain C, Gruet M, Vallier JM, Ramdani S. Effects of Nonstationarity on Muscle Force Signals Regularity During a Fatiguing Motor Task. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2020;28:228-37.
- [419] Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired Pulmonary V O<sub>2</sub> Kinetics in Cystic Fibrosis Depend on Exercise Intensity. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48:2090-9.
- [420] Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in FEV<sub>1</sub> in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:405-11.
- [421] Segal TY. Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know. *J R Soc Med.* 2008;101 Suppl 1:S15-27.
- [422] Engelen MPKJ, Schroder R, Van der Hoorn K, Deutz NEP, Com G. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2012;31:927-33.
- [423] Williams CA, Stevens D. Physical activity and exercise training in young people with cystic fibrosis: Current recommendations and evidence. *J Sport Health Sci.* 2013;2:39-46.
- [424] Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8:91-6.
- [425] Ratel S, Kluka V, Vicencio SG, Jegu AG, Cardenoux C, Morio C, et al. Insights into the Mechanisms of Neuromuscular Fatigue in Boys and Men. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:2319-28.
- [426] Hatzikotoulas K, Patikas D, Ratel S, Bassa E, Kotzamanidis C. Central and peripheral fatigability in boys and men during maximal contraction. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46:1326-33.
- [427] Balsalobre-Fernandez C, Glaister M, Lockey RA. The validity and reliability of an iPhone app for measuring vertical jump performance. *J Sports Sci.* 2015;33:1574-9.
- [428] Morin JB, Jimenez-Reyes P, Brughelli M, Samozino P. When Jump Height is not a Good Indicator of Lower Limb Maximal Power Output: Theoretical Demonstration, Experimental Evidence and Practical Solutions. *Sports Med.* 2019;49:999-1006.



# Abstract

This post-doctoral dissertation (habilitation) aims to provide a detailed synthesis of my research activities performed after my PhD, across the 2011-2019 period. I have gathered and presented some works with the intention to better describe and understand the limitations to physical exercise in chronic respiratory disorders (CRD). My approach suggests a complementary between whole-body exercise tests and isolated muscle assessments. The usefulness of these tests is exemplified through the presentation of several studies conducted in people with cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea.

Collectively, some of our results suggest that each maximal and submaximal whole-body exercise test has its own interests and limitations. These tests should be viewed as complementary rather than interchangeable. The choice and frequency for the use of these tests should be considered with an individualized approach, taking into consideration the nature of the disease, its severity, some events modulating disease progression and hospital resources. Whole-body exercise tests, albeit useful to detect and quantify exercise intolerance, are often less adapted to identify some of the underlying physiological mechanisms. In particular, the various neuromuscular abnormalities observed in people with CRD legitimize the evaluation of physical abilities using tests that isolate peripheral muscle function.

Despite arguments supporting peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis, our studies suggest a preserved muscle metabolic function and contractility during local fatiguing exercises in individuals with mild to moderate lung disease. Some of our recent works now investigate the potential influence of CFTR genotype severity on peripheral muscle function in people with cystic fibrosis. Beyond peripheral factors, there are strong evidences supporting corticospinal abnormalities in CRD, especially in severe phenotypes, possibly linked with peripheral muscle dysfunction in these individuals. We found that cerebrovascular and corticospinal abnormalities observed at rest in people with severe obstructive sleep apnea persisted during physical exercise, with a potential contribution to reduced muscle strength, increased muscle fatigability or reduced maximal aerobic capacities.

The last part of this dissertation is dedicated to the presentation of future research perspectives. I propose a rationale that legitimates the examination of limitations to physical exercise in aging individuals with CRD in demanding cognitive-motor contexts. We are currently investigating the hypothesis of a particular increase in muscle fatigability in people with COPD during cognitive-motor dual-tasks, related with abnormalities in central command. The traditional neuromuscular indicators are, however, somewhat limited for the understanding of such a complex phenomenon, which is influenced by several interconnected components (*i.e.* cortical, spinal, muscular). We are currently developing a methodology for facilitating the use of various indicators of neuromuscular complexity derived from nonlinear dynamics, in the specific context of muscle fatigability. The use of such indicators adapted to the study of the complexity of the neuromuscular system will allow shedding light on the psychophysiological limitations experienced by the individuals with CRD in demanding cognitive-motor contexts. Such investigations will favor the development of new treatment modalities in these specific populations.

**Keywords :** cognitive-motor interactions, COPD, cystic fibrosis, exercise testing, fatigue, motor cortex, neuromuscular complexity, psychophysiology, quadriceps, OSA

## Résumé

Ce mémoire d'habilitation à diriger des recherches a pour objectif de présenter une synthèse détaillée de mes activités de recherche post-thèse, sur la période 2011-2019. Ces travaux ont été regroupés et présentés dans l'objectif général d'une meilleure caractérisation et compréhension des limitations à l'effort dans les maladies respiratoires chroniques (MRC). L'approche que je développe ici suggère une complémentarité des évaluations de la tolérance à l'effort global d'une part, et de la fonction musculaire périphérique d'autre part. L'intérêt de ces tests est illustré ici au travers de plusieurs études conduites chez des personnes atteintes de mucoviscidose, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et du syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Collectivement, certains de nos résultats suggèrent que les tests d'effort globaux, qu'ils soient maximaux ou sous-maximaux, présentent tous leur propres limites et intérêts. Ces tests ne sont pas interchangeables mais plutôt complémentaires. Le choix et la fréquence d'utilisation de ces tests doivent se faire selon une approche individualisée, en fonction de la pathologie considérée, de sa sévérité, de certains événements conditionnant l'évolution de la maladie, et des ressources du centre hospitalier. Ces tests globaux, utiles pour détecter une intolérance à l'effort, restent peu adaptés pour identifier certains mécanismes physiologiques sous-jacents. En particulier, les différentes anomalies neuromusculaires retrouvées dans les MRC justifient une évaluation des aptitudes physiques sur des efforts isolant la fonction neuromusculaire.

Malgré la présence d'un rationnel élevé en faveur d'anomalies périphériques dans la mucoviscidose, nos travaux suggèrent une fonction contractile et métabolique normale au cours d'efforts fatigants localisés chez des personnes avec atteinte légère à modérée. Certains de nos travaux actuels visent maintenant à déterminer si la sévérité de la mutation CFTR pourrait jouer un rôle sur la présence d'anomalies musculaires dans cette maladie. Au-delà d'arguments périphériques, il existe un rationnel élevé en faveur d'anomalies corticospinales en lien avec la dysfonction musculaire dans les phénotypes les plus sévères de certaines MRC. Certains de nos travaux ont notamment montré que les anomalies corticospinales et cérébrovasculaires présentes au repos chez des individus apnéiques sévères persistaient au cours de l'exercice, pouvant contribuer à la réduction de force musculaire, à l'augmentation de la fatigabilité musculaire ou encore à une réduction des capacités maximales aérobies.

La dernière partie de ce mémoire est dédiée à la présentation de différentes perspectives de recherche. Je propose un rationnel justifiant de s'intéresser aux limitations à l'effort des individus MRC âgés dans des contextes cognitivo-moteur exigeants. Nous testons actuellement l'hypothèse d'une fatigabilité musculaire particulièrement accrue chez des personnes BPCO en condition de double tâche cognitivo-motrice, en lien notamment avec des anomalies de la commande centrale. Les indicateurs neuromusculaires classiques sont cependant limités pour la compréhension d'un phénomène aussi complexe, sous l'influence de différentes interactions corticales, spinales et musculaires. Ainsi, nous développons actuellement une méthodologie afin de faciliter l'utilisation de différents indicateurs de complexité neuromusculaire, issus de la dynamique non-linéaire, en condition de fatigabilité musculaire. L'utilisation d'indicateurs adaptés à l'étude de la complexité du système neuromusculaire permettra une meilleure compréhension des limitations psychophysiologiques éprouvées par les individus MRC dans des contextes cognitivo-moteurs exigeants, pouvant favoriser à terme le développement de nouvelles modalités de prise en charge pour ces populations spécifiques.

**Mots clés :** BPCO, complexité neuromusculaire, cortex moteur, fatigue, interactions cognitivo-motrices, mucoviscidose, psychophysiologie, quadriceps, SAOS, tests d'efforts