



HAL
open science

Endurance des muscles respiratoires chez le patient adulte atteint de mucoviscidose

Julie Larribaut

► **To cite this version:**

Julie Larribaut. Endurance des muscles respiratoires chez le patient adulte atteint de mucoviscidose. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2019. Français. NNT : 2019GREAS029 . tel-02893321

HAL Id: tel-02893321

<https://theses.hal.science/tel-02893321>

Submitted on 8 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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE
GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Mouvement et Comportement pour la Santé et l'Autonomie**
Arrêté ministériel : le 6 janvier 2005 – 25 mai 2016

Présentée par

Julie LARRIBAUT

Thèse dirigée par **Samuel Verges**
codirigée par **Melitta McNarry**

préparée au sein du **Laboratoire Hypoxie Physiopathologie**,
Inserm U1042, Grenoble, France

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la
Cognition et l'Environnement**

Endurance des muscles respiratoires chez le patient adulte atteint de mucoviscidose

Thèse soutenue publiquement le **10 juillet 2019**
devant le jury composé de :

Mme. Pascale Duché

Professeur des Universités, Toulon (Rapporteur)

M. Alain Varray

Professeur des Universités, Montpellier (Rapporteur)

M. Mathieu Gruet

Maître de Conférences, Université de Toulon (Membre)

M. Jean-Marc Vallier

Professeur des Universités, (Président)

Mme Melitta McNarry

Associate Professor, Swansea University (co-Directrice)

M. Samuel Verges

Chargé de Recherche, Inserm, Université Grenoble Alpes (Directeur)



Remerciements

En premier lieu, je remercie Thibaut Guiraud, avec qui j'ai effectué mes premiers pas d'expérimentatrice en physiologie humaine, mais aussi animale à Toulouse. Merci de m'avoir mis sur les rails. L'aventure de ce projet est également passé par Paris et le laboratoire de Jean-Paul Richalet, avec qui j'ai eu la chance de m'initier à la physiologie respiratoire ainsi qu'au monde de l'hypoxie, ce qui m'a conduit à Grenoble pour rejoindre le laboratoire HP2 et rencontrer mon directeur de thèse.

Je remercie vivement Samuel Verges, qui m'a offert l'opportunité de réaliser un doctorat et ainsi de concrétiser ce que j'étais parti chercher en quittant Toulouse. Merci pour la confiance que tu m'as accordée et la liberté d'action dont j'ai bénéficié.

L'équipe « exercice » d'HP2 fut une famille durant ces 3 années grenobloise, aussi, j'ai une pensée pour mes collègues doctorants et notre galère commune : Marion, Thibaut, Mathieu, Anna, Samarmar et Léa. Merci pour votre solidarité, vos soutiens sans condition, nos marades et partages de larmes. Ce fut une chance de tomber sur vous, aujourd'hui un bonheur d'avoir rencontré des amis. À Bernard Wuyam, une rencontre importante, jamais avare de temps pour expliquer et discuter de physiologie ventilatoire, mais aussi de bande-dessinées et de voyages. Merci pour votre temps, votre bienveillance et nos échanges, à bientôt, à vélo peut-être !

Un mot évidemment pour saluer et remercier Patrice (La Pate aka Bonne ambiance), Monica, Véronique, Sébastien, Michel, Stéphane & Sabine, toujours disponible pour faire quelques « abdos de boucher », discuter, éclairer et rassurer aussi. Très bon travail.

Une mention spéciale à notre hébergeur de laboratoire et surtout aux filles (désolée Julien) de l'UM Sport et Pathologie de l'hôpital Sud. Caroline, Cécile, Monique, Maud, Nathalie, Amina, et Emilie. Merci pour vos prêts de matériel non consentis, vos dons de stylos forcés, votre aide technique et précieuse, vos soutiens et encouragements qui m'ont accompagné jusqu'au bout.

Une distinction particulière pour l'équipe de Toulon, sans qui ce projet de thèse n'aurait pas pu être possible. Merci pour votre aide, votre accueil toujours chaleureux, votre confiance et votre contribution au projet. Merci à Mathieu Gruet, Jean-Marc Vallier, Laurent Mely et Nadège Goriot-Raynaud. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Bien évidemment, un grand merci à tous les patients sans qui cette recherche n'aurait jamais vu le jour. Merci pour votre engagement, votre confiance et votre détermination.

À mes amis, ceux qui comprennent toujours. Ceux avec qui on ne vieillit pas, ceux avec qui on grandit, ceux qui font pousser droit, à la famille qu'on choisit :

Ma team du 4 allée des Grenadines, mon mari Pier-Luigi, ma femme Charlotte et notre enfant Paul, ainsi que sa sœur Stéphanie. Merci. Sans vous, notre chat et notre petite vie, ces années n'auraient jamais eu la couleur de l'amitié précieuse. Je vous aime fort, venez voir maman docteur en Cagolie, vite. Prenez Emmanuel Maracas et son V12 pour + de vitesse.

La belle équipe du GP14 (bataillez pas pour savoir qui est le préféré, je vous ai rangé par ordre alphabétique.) : Anouk, Antoine, Aurélien, Charlotte, Claire, François, Jean, Jean-Jacques, Jules, Julia, Justin, Kévin, Lucie, Maxime, Rémi, Rim, Simon. Sans oublier la relève : Mila & Thelma. Merci pour toutes ces belles années de grosse marrade, de serrage de coude et d'engueulade. Merci d'être toujours là. À tout ce qui nous attend, à notre bonheur et notre réussite. Amour sur vous.

Au cercle des filles 4*4 Marie, Marine, Mathilde, Camille, mais aussi Sophie et Caroline. Merci, d'être inspirantes et libres. Merci d'être là. Merci de me rappeler qu'il ne faut jamais lâcher, que la sensibilité est une force et l'indépendance un but. Je suis fière et honorée d'être à vos côtés.

À ma superbe famille patchwork, pour le refuge qu'elle m'offre depuis toujours. Merci de m'avoir montré qu'il n'y a rien à perdre à oser :

À Mme Monique & René Larribaut, mes grands-parents adorés. A la modernité de ma grand-mère, son indépendance et sa curiosité aiguës. A la patience, l'humour et l'ingéniosité de mon grand-père que j'admire toujours.

À Mme Denise & Jean Massé, mes grands-parents.

À Claude, ma maman. Qui ne m'a jamais appris à me battre qu'avec des mots. Merci, pour ton amour, ta confiance et ton optimisme.

À Yves, mon père. Merci pour ton amour, ton sens pragmatique qui empêche le dramatique d'advenir.

À Sarah, pour nos moments de solidarité, pour toujours garder la porte ouverte et m'avoir simplement accueilli dans ta vie, merci.

À Daniel Noyes, qui signe ici sa dernière *direction* de thèse, sa première en physiologie. Merci pour m'avoir accueilli dans ta vie. Merci de m'avoir guidé, et bien plus qu'épaulé pendant ces mois de rédaction. Avec du recul, ce moment particulier fut certes épuisant, mais un beau souvenir, une chouette aventure. De tout mon cœur, merci.

À Frédéric, qui ne m'a jamais lâché la main, même lorsque le wagon de la montagne russe était dans le creux,

Merci pour ton amour.

RESUME

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente des populations caucasiennes. Chez les personnes atteintes, la protéine CFTR est anormale et les sécrétions acheminées vers l'extérieur ou un organe creux, ne contiennent pas assez d'eau. Peu fluides, elles s'épaississent et sont difficilement évacuées, dégradant le fonctionnement des organes concernés (pancréas, poumons, foie et voies biliaires, glandes sudoripares, glandes sexuelles). A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose et les soins s'organisent selon le traitement symptomatologique de la maladie, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire où la réhabilitation à l'exercice et les activités physiques ont une place croissante.

Dans cette pathologie, le travail des muscles respiratoire est augmenté du fait des anomalies bronchiques auxquelles ils font face quotidiennement, pouvant engendrer une fatigabilité accrue voire une dysfonction. Dans les premiers temps de la maladie, la force des muscles respiratoires est inchangée voire augmentée et, lorsqu'un déclin est identifié, l'ensemble des paramètres cliniques le sont aussi.

Dans ce sens, la force des muscles respiratoires ne semble pas être un marqueur physiologique suffisamment sensible aux changements discrets et ne permet pas de détecter de façon précoce le déclin de la fonction musculaire respiratoire. De plus, évaluée de façon ponctuelle, elle ne permet pas de caractériser la fatigabilité des muscles respiratoires.

Les caractéristiques de force et d'endurance des muscles respiratoires étant susceptibles d'évoluer distinctement, il paraît intéressant d'examiner si l'endurance ne serait pas un marqueur plus sensible que la force pour détecter précocement le déclin de la fonction respiratoire de ces patients ainsi que de leur statut fonctionnel. A ce jour, il n'existe pas d'évaluation standard de l'endurance des muscles respiratoires et les quelques travaux ayant dans lesquels cette caractéristique a été étudiée présentent beaucoup d'hétérogénéité.

Dans ce contexte, nos objectifs de recherche sont d'étudier les caractéristiques cliniques et les mécanismes de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose sous l'angle de la fonction musculaire respiratoire et, plus particulièrement, de l'endurance musculaire respiratoire.

Dans ce travail, nous avons tout d'abord étudié et comparé la reproductibilité de deux méthodes d'évaluation distinctes de l'endurance des muscles respiratoires à partir d'un groupe de sujets en bonne santé. Nous avons ensuite caractérisé l'ensemble de la fonction musculaire respiratoire de patients atteints de mucoviscidose afin d'établir et comparer les significations cliniques de l'endurance et de la force des muscles respiratoires avec la fonction pulmonaire, la tolérance à l'exercice, la force périphérique et la qualité de vie des patients. Enfin nous avons étudié les effets d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires.

Nous avons montré que l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose pouvait être diminuée indépendamment de la force des muscles respiratoires. Nous soulignons aussi que l'endurance des muscles respiratoire est un indicateur pertinent pour caractériser la tolérance à l'effort global de ces patients. Cependant, le choix du test retenu pour mesurer l'endurance est déterminant afin de pouvoir détecter les changements potentiels de la fonction musculaire respiratoire au cours de la mucoviscidose. Par ailleurs nous avons montré qu'un entraînement spécifique des muscles respiratoires améliorerait la force des muscles respiratoires, sans pouvoir conclure sur d'autres effets significatifs sur le plan de la fonction pulmonaire, de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie des patients.

Mots-clés : mucoviscidose, tolérance à l'exercice, muscles respiratoires, endurance, force, entraînement.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common genetic disorder in Caucasian populations. In affected patients, the CFTR protein is abnormal and the secretions carried to the outside or a hollow organ, do not contain enough water. Not very fluid, they thicken and are difficult to evacuate, degrading the functioning of the organs concerned (pancreas, lungs, liver and bile ducts, sweat glands, sexual glands). To date, there is no cure for cystic fibrosis and care is organised according to the symptomatological treatment of the disease, requiring multidisciplinary care where rehabilitation exercise and physical activities have a growing place.

In this pathology, the work of the respiratory muscles is increased because of the bronchial abnormalities they face daily, which can lead to increased fatigue or dysfunction. In the early stages of the disease, the strength of the respiratory muscles is unchanged or even increased and, when a decline is identified, all the clinical parameters are too.

In this sense, the strength of the respiratory muscles does not seem to be a physiological marker sufficiently sensitive to discrete changes and does not allow early detection of the decline in respiratory muscle function. Moreover, evaluated in a punctual way, it does not allow to characterise the fatigability of the respiratory muscles.

Since the strength and endurance characteristics of the respiratory muscles are likely to evolve distinctly, it seems interesting to examine whether endurance would not be a more sensitive marker than force to detect early the decline in respiratory function of these patients. as well as their functional status. To date, there is no standard evaluation of the endurance of the respiratory muscles and the few studies in which this feature has been studied have a great deal of heterogeneity.

In this context, our research objectives are to study the clinical characteristics and mechanisms of exercise tolerance in cystic fibrosis patients in terms of respiratory muscle function and in particular respiratory muscle endurance.

In this work, we first investigated and compared the reproducibility of two separate assessment methods of respiratory muscle endurance from a group of healthy subjects. We then characterised the overall respiratory muscle function of cystic fibrosis patients to establish and compare the clinical significance of endurance and strength of respiratory muscles with lung function, exercise tolerance, peripheral strength and quality of life. Finally, we studied the effects of specific training of the respiratory muscles.

We have shown that the endurance of the respiratory muscles of cystic fibrosis patients can be decreased independently of the strength of the respiratory muscles. We also emphasize that respiratory muscle endurance is a relevant indicator for characterizing the overall exercise tolerance of these patients. However, the choice of the test used to measure endurance is crucial in order to be able to detect the potential changes in respiratory muscle function during cystic fibrosis. Moreover, we have shown that specific training of the respiratory muscles improves the strength of the respiratory muscles, without being able to conclude on other significant effects in terms of lung function, exercise tolerance and quality of life patients.

Keywords: cystic fibrosis, exercise tolerance, respiratory muscles, endurance, strength, training.

ACRONYMES

AQAP : questionnaire d'évaluation de l'activité physique

AP : activité physique

APA : activité physique adaptée

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CASA-Q : questionnaire d'évaluation des symptômes respiratoires

CI : capacité inspiratoire

CCI : coefficient de corrélation intra-classe

CFQ14+ : questionnaire d'évaluation de la qualité de vie

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

CPT : capacité pulmonaire totale

CFTR : *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

COUI : *cough impact*, impact de toux

COUS : *cough symptom*, symptôme de toux

CV_{ET} : coefficient de variation d'écart type

CVF : capacité vitale forcée

EELV : *end expiratory lung volume*, volume pulmonaire de fin d'expiration

EFX : Epreuve d'effort maximale

FC_{max} : fréquence cardiaque maximale d'effort

ICC : intraclass Correlation Coefficient

IHE : Test d'endurance ventilatoire à charge incrémentale
Isocapnic hyperpnea endurance, (IHE)

IMC : indice de masse corporelle

IRB : Test d'endurance en inspiration contre résistance à charge incrémentale,
Inspiratory resistive breathing, (IRB)

MUCOMUREE : MUCOviscidose, Muscle Respiratoire, Evaluation et Entraînement,

P : p-value test de significativité

PE_{max} : pression statique maximale expiratoire
MEP : maximum expiratory pressure

PI_{max} : pression statique inspiratoire maximal MIP :
MIP : maximum inspiratory pressure

PI_{max} : pression inspiratoire maximale (test IRB)

$PI_{\max;pro2}$: pression inspiratoire maximale de référence (test IRB)

r : coefficient de corrélation de Pearson

ρ : coefficient de corrélation de Spearman

SMIP : pression inspiratoire maximale soutenue

SpO_2 : saturation artérielle en oxygène

SPUI : *sputum impact*, impact d'expectorât

SPUS : *sputum symptom*, symptôme d'expectorât

$\dot{V}_{E_{\max}}$: débit ventilatoire maximal (test IHE)

$\dot{V}_{E_{pic}}$: débit maximal ventilatoire d'effort

VE_{MS} : volume expiratoire maximal en une seconde

VMV : ventilation maximale volontaire

$\dot{V}O_{2pic}$: consommation maximale en oxygène

VR : volume résiduel

TABLE DES MATIERES

Resume	4
Abstract	5
Acronymes	6
Table des matières	8
Table des figures	11
Liste des tableaux	12
Introduction Générale	1
CHAPITRE I. Problématique - Revue de littérature	5
I.1 La mucoviscidose, une pathologie multi-facette	5
I.1.1 Histoire et épidémiologie	5
I.1.2 Physiopathologie	7
I.1.3 Diagnostic, prise en charge et traitements	10
I.2 Fonction musculaire du patient atteint de mucoviscidose	12
I.2.1 Fonction musculaire périphérique	13
I.2.2 Fonction musculaire respiratoire	14
I.2.3 Entraînement des muscles respiratoires	16
I.3 Problématique de recherche.....	17
I.4 Conclusion	19
CHAPITRE II. Methodologie – Plan expérimental	21
II.1 Caractérisation des participants.....	22
II.1.1 Exploration fonctionnelle respiratoire	22
II.1.2 Exploration fonctionnelle à l'exercice	23
II.1.3 Evaluations musculaires périphériques.....	26
II.1.4 Questionnaires	28
II.2 Caractérisation de la fonction musculaire respiratoire.....	29
II.2.1 La force	29
II.2.2 L'endurance	31
II.3 Evaluation de l'endurance musculaire respiratoire	32
II.3.1 Test inspiratoire à résistance incrémentale, <i>Inspiratory resistive breathing</i> , (IRB).....	33
II.3.2 Test ventilatoire à charge incrémentale, <i>Isocapnic hyperpnea endurance</i> , (IHE).....	35
II.4 Entraînement des muscles respiratoires.....	38
II.4.1 Présentation et détails de l'entraînement de type « Force »	38
II.4.2 Présentation et détails de l'entraînement de type « Endurance »	39
II.5 Conduite des expérimentations	41
II.6 Conclusion	44

CHAPITRE III. Résultats endurance / force des muscles respiratoires	45
III.1 Caractéristiques des participants	45
III.1.1 Patients atteints de mucoviscidose.....	46
III.1.2 Participants en bonne santé.....	49
III.2 Reproductibilité des tests d'endurance des muscles respiratoires (étude 1).....	49
III.2.1 Cadre expérimental.....	50
III.2.2 Reproductibilité des tests IHE et IRB.....	51
III.2.3 Corrélations des tests d'endurance avec les marqueurs cliniques.	55
III.2.4 Discussion étude 1.....	56
III.3 Endurance des muscles respiratoires au cours de la mucoviscidose (étude 2)	60
III.3.1 Cadre expérimental.....	60
III.3.2 Caractéristiques des patients et des participants en bonne santé	61
III.3.3 Mesures de l'endurance (tests IHE et IRB).....	62
III.3.4 Relations entre endurance des muscles respiratoires et paramètres cliniques	64
III.3.5 Discussion de l'étude 2.....	67
III.4 Force des muscles respiratoires au cours de la mucoviscidose (étude 3)	71
III.4.1 Relations entre la force musculaire respiratoire et les paramètres cliniques des patients IHE	71
III.4.2 Relations entre la force musculaire respiratoire et les paramètres cliniques des patients IRB	73
III.4.3 Discussion de l'étude 3.....	76
III.5 Conclusion	79
CHAPITRE IV. Résultats hyperinflation dynamique / entraînement des muscles respiratoires. 81	81
IV.1 Tolérance a l'effort et hyperinflation dynamique (étude 4)	81
IV.1.1 Tolérance à l'effort.....	83
IV.1.2 Discussion de l'étude 4.....	87
IV.2 Entraînement des muscles respiratoires (étude 5).....	89
IV.2.1 Protocole d'entraînement.....	89
IV.2.2 Discussion de l'étude 5.....	94
IV.3 Conclusion	96
Conclusion générale	97
Publications et communications scientifiques.....	103
Bibliographie	105
Annexes	115
ANNEXE A. Questionnaires.....	116
ANNEXE B. Données expérimentales étude 1 - Reproductibilité.....	118
ANNEXE C. Effectifs des patients.....	119
ANNEXE D. Données expérimentales Etude 2 - Endurance	120

ANNEXE E. Données expérimentales Etude 3 - Force	124
ANNEXE F. Données expérimentales Etude 4 - Hyperinflation Dynamique.....	125
ANNEXE G. Données expérimentales Etude 5 - Entraînement	128

TABLE DES FIGURES

Figure I-1. Pathologie de la mucoviscidose (www.vaincrelamuco.org)	6
Figure I-2. Schéma récapitulatif des classes de mutation (Elborn, 2016)	8
Figure I-3. Composantes principales de la problématique de recherche	19
Figure II-1. Schéma récapitulatif du protocole EFX.....	24
Figure II-2. Mesures répétées de la capacité inspiratoire (Johnson et al. 1999).	25
Figure II-3. Analyseur de pression Micro RPM Micromedical®	30
Figure II-4. Relevé de la Pression d'Inspiration maximale.....	30
Figure II-5. Relevé de la Pression d'Expiration maximale.....	31
Figure II-6. Dispositif PRO2®	33
Figure II-7. Protocole d'essais	34
Figure II-8. Dispositif Spirotiger®	35
Figure II-9. Protocole d'essais	37
Figure II-10. Articulation générale.....	37
Figure II-11. Saisie d'écran de PRO2®	39
Figure II-12. Phases de l'expérimentation d'entraînement	40
Figure II-13. Organisation des travaux	42
Figure III-1. Représentation Bland et Altman des résultats du test IHE.....	53
Figure III-2. Représentation Bland et Altman des résultats du test IRB.....	55
Figure III-3. Représentation graphique des corrélations pour le test IHE.....	55
Figure III-4. Représentation graphique des corrélations pour le test IRB.....	56
Figure III-5. Caractéristiques moyennes des trois sous-groupes de patient (étude 2)	69
Figure IV-1. Cycle respiratoire de patients Non-HD et HD	82
Figure A-1. Diagramme effectif / études.....	119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III-1. Caractéristique des patients atteints de mucoviscidose.....	46
Tableau III-2. Spirométrie et pléthysmographie des patients atteints de mucoviscidose.....	47
Tableau III-3. Qualité de vie des patients. Scores CFQ14 + et CASA-Q	48
Tableau III-4. Caractéristiques moyennes des participants du groupe contrôle	49
Tableau III-5. Caractéristiques du groupe de participants en bonne santé.	51
Tableau III-6. Résultats de la reproductibilité des tests IHE.....	52
Tableau III-7. Résultats de la reproductibilité des tests IRB.....	54
Tableau III-8. Caractéristique des groupes, participants en bonne santé vs. patients.	61
Tableau III-9 Force des muscles respiratoires, participants en bonne santé vs. mucoviscidose	62
Tableau III-10 Résultats test d'endurance IHE, participants en bonne santé vs. patients.....	63
Tableau III-11 Résultats test d'endurance IRB, participants en bonne santé vs. patients.....	63
Tableau III-12 Matrices de corrélation pour les résultats du test IHE (26 patients)	65
Tableau III-13 Matrices de corrélation pour les résultats du test IRB (32 patients)	66
Tableau III-14 Matrice de corrélation de la pression expiratoire maximale (sous-groupe IHE)	72
Tableau III-15 Corrélation entre les pressions respiratoires maximales (sous-groupe IHE)	73
Tableau III-16 Matrices de corrélation de la pression inspiratoire maximale (sous-groupe IRB)....	74
Tableau III-17 Matrices de corrélation de la pression expiratoire maximale (sous-groupe IRB).....	75
Tableau III-18 Corrélation entre les pressions respiratoires maximales (sous-groupe IRB)	76
Tableau III-19 Pressions respiratoires maximales (comparaison).....	77
Tableau IV-1. Résultats EFX et fonction pulmonaire des sous-groupes de patients.....	83
Tableau IV-2. Caractéristiques de la fonction musculaire respiratoire.....	86
Tableau IV-3. Caractéristiques anthropométriques et pulmonaires pré et post-entraînement	90
Tableau IV-4. Caractéristiques musculaires respiratoires pré et post entraînement	91
Tableau IV-5. Résultats EFX avant et après entraînement des muscles respiratoires.....	92
Tableau IV-6. Force périphérique avant et après entraînement des muscles respiratoires.....	93
Tableau IV-7. Scores de qualité de vie (questionnaire CFQ14+) avant et après entraînement	93
Tableau IV-8. Scores des habitudes de pratique d'activité physique (questionnaire AQAP)	94
Tableau A-1. Questionnaire CFQ14+ (Patients)	116
Tableau A-2. Questionnaire AQAP - Patients	117
Tableau A-3. Relevés expérimentaux reproductibilité test-retest IHE.....	118
Tableau A-4. Relevés expérimentaux reproductibilité test-retest IRB.....	118
Tableau A-5. Répartition de l'effectif des patients	119
Tableau A-6. Relevés expérimentaux endurance - patients test IHE	120
Tableau A-7. Relevés expérimentaux endurance - patients test IHE (suite).....	121

Tableau A-8. Relevés expérimentaux endurance - patients test IRB	122
Tableau A-9. Relevés expérimentaux endurance - patients test IRB (suite).....	123
Tableau A-10. Relevés expérimentaux force - patients tests IHE et IRB.....	124
Tableau A-11. Relevés expérimentaux sous-groupe patients HD.....	125
Tableau A-12. Relevés expérimentaux sous-groupe patients HD (suite).....	126
Tableau A-13. Relevés expérimentaux sous-groupe patients Non-HD	127
Tableau A-14. Carnet d'entraînement	128
Tableau A-15. Relevés expérimentaux entraînement -Fonction respiratoire	129
Tableau A-16. Relevés expérimentaux entraînement - Force respiratoire.....	129
Tableau A-17. Relevés expérimentaux entraînement - Endurance respiratoire IHE	130
Tableau A-18. Relevés expérimentaux entraînement - Endurance respiratoire IRB	130
Tableau A-19. Relevés expérimentaux entraînement - Test d'effort maximal.....	131

INTRODUCTION GENERALE

La mucoviscidose est une pathologie génétique héréditaire. Diagnostiquée souvent dès la naissance, elle est de gravité variable selon chaque patient concerné et évolue progressivement. Le principal facteur engageant le pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose est la dégradation progressive de la fonction respiratoire.

Cette pathologie rare est due à une mutation d'un gène situé sur le chromosome 7, altérant la fabrication de la protéine membranaire CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Cette protéine régule les transports de chlore à travers les membranes des muqueuses du corps humain. Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, la protéine est anormale et les sécrétions, acheminées vers l'extérieur ou un organe creux, ne contiennent pas assez d'eau. Peu fluides, elles s'épaississent et sont difficilement évacuées, dégradant ainsi le fonctionnement des organes concernés (pancréas, poumons, foie et voies biliaires, glandes sudoripares, glandes sexuelles).

Dans les poumons, le mucus obstrue les voies aériennes, rendant la respiration difficile et accélérant le processus de détérioration des poumons.

Les avancés pharmacologiques et de prise en charge des patients font émerger aujourd'hui des problématiques liées à la greffe, au vieillissement ou encore à la parentalité puisque l'espérance de vie et la moyenne d'âge des patients ne cessent d'évoluer.

L'activité physique représente, dans sa version adaptée, un axe thérapeutique majeur de prise en charge pour les patients atteints de mucoviscidose. En effet, elle permet de lutter efficacement contre les différents facteurs tant physiologiques que psychologiques qui entraînent chez ces patients une limitation de la capacité d'exercice, représentée par une moindre tolérance à l'effort, soutenue par une diminution de la force musculaire périphérique.

Concernant les caractéristiques musculaires respiratoires, la littérature actuelle rapporte que la force musculaire respiratoire est inchangée, voire augmentée, dans les premiers temps de la pathologie. Cependant, lorsqu'un déclin est identifié, c'est généralement l'ensemble des paramètres cliniques relatifs à la mucoviscidose qui le sont aussi. En effet, sur le plan physiologique, une force musculaire respiratoire diminuée est souvent associée à un état de dénutrition, de sévérité des atteintes pulmonaires et du statut infectieux, d'hyperinflation statique, d'inconfort respiratoire maximisé par la dyspnée et d'intolérance à l'exercice.

La force respiratoire est souvent considérée comme un marqueur pouvant avertir d'un déclin des fonctions concernées par l'aggravation de la pathologie. Cependant, cette idée nous semble à reconsidérer du fait que la sensibilité de ce marqueur est imparfaite. En effet, les muscles respiratoires présentent des adaptations face aux contraintes mécaniques de la ventilation dans cette pathologie. La toux chronique et la gêne expiratoire liées aux anomalies bronchiques et, en particulier, à l'obstruction semblent participer à « entraîner » les muscles respiratoires dans les premiers temps de la pathologie. Cependant, cette sollicitation musculaire, anormale et excessive, est susceptible de provoquer une fatigabilité précoce des muscles respiratoires lors d'un effort soutenu. Or, la fatigabilité d'un muscle n'est pas détectable par une mesure de force ponctuelle puisque sa particularité est de se développer dans le temps. Dans ce cas, l'endurance de ces muscles est, peut-être, un marqueur plus sensible que la force pour prévenir un déclin des fonctions physiologiques, notamment, celles de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose.

L'objectif de ce travail est d'étudier différents aspects de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose sous l'angle de la fonction musculaire respiratoire et, plus particulièrement, de l'endurance musculaire respiratoire.

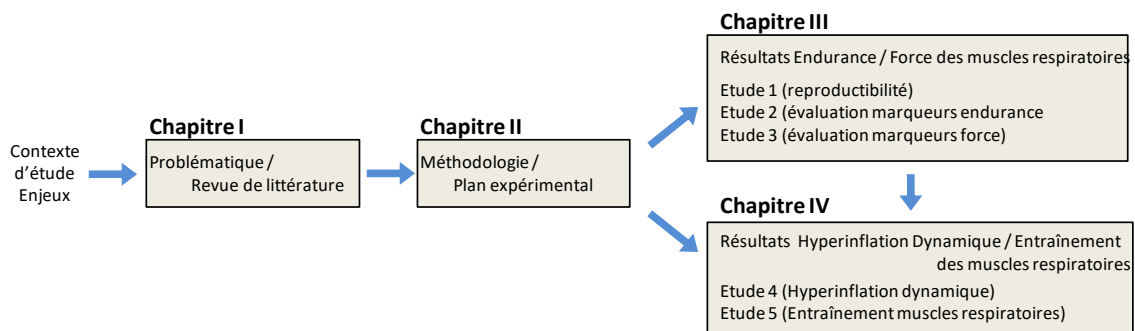
Plusieurs aspects seront développés :

- l'analyse de deux tests d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires se distinguant par les dispositifs, les méthodes et modes de sollicitation musculaire qui les caractérisent et les grandeurs appréhendées,
- l'étude des caractéristiques d'endurance des muscles respiratoires des patients et la comparaison à celles de la force de ces muscles ainsi que la recherche de relations significatives entre ces caractéristiques et les principales variables cliniques pulmonaires et de tolérance à l'effort,
- l'étude de la relation entre la fonction musculaire respiratoire et le développement d'une hyperinflation dynamique pulmonaire au cours de l'effort,
- les effets potentiels d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires sur la fonction respiratoire et l'état de santé des patients, ceci suivant deux protocoles qui, comme pour l'évaluation de l'endurance, se distinguent par les appareils et les méthodes et modes de sollicitation musculaire associées.

Par ce travail, nous visons une connaissance plus fine des caractéristiques des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose afin de pouvoir impliquer davantage celles-ci dans le suivi de cette pathologie et les améliorations, par les activités physiques adaptées, de la prise en charge de ces patients.

Cette thèse a été réalisée dans le cadre du projet de recherche clinique MUCOMUREE : **MUCO**viscidose, **Muscle** Respiratoire, **E**valuation et **E**ntraînement (*Respiratory Muscle Training in CF Patients*) - DRCl, CHU Grenoble Alpes, CPP SUD-EST V (n° CHU promoteur : 38RC16.243, date première inclusion 01/02/2017).

Pour répondre à cette problématique, nos travaux sont organisés en quatre chapitres et peuvent être synthétisés selon l'organisation suivante.



Dans le chapitre I, nous présentons le contexte général d'étude et la problématique de recherche. Nous décrivons d'abord la pathologie de la mucoviscidose et ses caractéristiques générales. Nous présentons ensuite les principaux travaux de recherche qui traitent des réponses physiologiques à l'exercice physique chez ces patients, allant de la tolérance à l'effort jusqu'aux caractéristiques des muscles respiratoires.

Cet état de l'art des travaux sur la mucoviscidose nous permet d'argumenter sur les éléments d'intérêt scientifique que nous souhaitons aborder dans notre recherche. Nous exposons enfin notre problématique de recherche.

Le chapitre II est consacré à la présentation de notre démarche de recherche.

Basés sur une approche d'expérimentations auprès de patients adultes atteints de mucoviscidose, nos travaux vont nous conduire à engager plusieurs campagnes d'évaluation des marqueurs cliniques de ces patients dans différentes situations de mesure.

Nous présentons donc les méthodes et les moyens associés que nous utiliserons pour conduire les explorations fonctionnelles respiratoires et à l'exercice, les évaluations des muscles périphériques, les tests d'endurance et de force et les spécificités d'entraînement des muscles respiratoires.

Nous organisons ensuite notre démarche d'investigation et la conduite de nos expérimentations.

Dans le chapitre III, nous présentons les principaux résultats de nos expérimentations.

Après avoir décrit les caractéristiques des participants à notre programme d'étude : le groupe de patients atteints de la mucoviscidose - au centre même de nos travaux - et un groupe contrôle de participants en bonne santé, nous présentons les résultats du protocole de reproductibilité des deux méthodes que nous préconisons pour l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires. Cette étude, menée à partir des participants en bonne santé, nous permet de statuer sur la pertinence des deux méthodes.

Nous donnons et discutons ensuite les résultats comparés de l'application des deux méthodes d'évaluation aux patients atteints de mucoviscidose. Nous analysons enfin les corrélations entre les marqueurs d'endurance et ceux de la force des muscles respiratoires ainsi qu'avec les autres caractéristiques cliniques des patients.

Nous poursuivons dans le chapitre IV la présentation des résultats consacrés à :

- l'effet potentiel sur la fonction musculaire respiratoire de la survenue du développement d'hyperinflation dynamique pulmonaire au cours de l'effort, facteur connu de limitation à l'exercice chez les patients atteints de pathologies respiratoires obstructives,
- l'application de deux protocoles d'entraînement spécifiques des muscles respiratoires dans le but de confronter bien sûr, ces deux protocoles mais surtout d'étudier les effets potentiels de cet entraînement par la comparaison pré/post-entraînement des variables caractérisant la tolérance à l'effort, les marqueurs spécifiques musculaires respiratoires et de santé pulmonaire et de qualité de vie des patients.

Nous terminons le mémoire par une conclusion générale dans laquelle nous rapportons les faits saillants des développements que nous avons exposés et les principaux résultats auxquels ils ont abouti. Nous présentons enfin les pistes de recherche à suivre pour approfondir et prolonger ces résultats.

CHAPITRE I.

PROBLEMATIQUE - REVUE DE LITTERATURE

Nous présentons dans ce premier chapitre le cadre global de nos développements : l'endurance des muscles respiratoires dans la pathologie de la mucoviscidose.

Ce cadre est formé de trois domaines principaux au croisement desquels est positionnée notre problématique : la mucoviscidose et sa pathologie, la fonction respiratoire vue essentiellement sous l'angle des muscles respiratoires, l'exercice physique orienté entraînement des muscles respiratoires.

Après avoir introduit les principales notions caractérisant ces trois domaines, nous analysons les préoccupations actuelles des travaux scientifiques à l'intersection de ceux-ci. Nous resituons nos travaux dans ce cadre et formulons la problématique de notre recherche.

Le chapitre comprend quatre sections.

Dans la première section, nous présentons brièvement la mucoviscidose et rappelons les caractéristiques saillantes de cette pathologie sur le plan des atteintes physiologiques, du diagnostic et des traitements.

Nous présentons dans la section suivante les particularités de la fonction musculaire respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose en insistant sur les aspects ventilatoires de la pathologie et la tolérance à l'effort. Nous discutons des caractéristiques de force et endurance des muscles respiratoires et de leur entraînement.

Nous reprenons certains de ces points dans la troisième section consacrée à un état de l'art sur les travaux scientifiques afférents.

Nous formulons dans la dernière section la problématique de recherche que nous abordons dans nos travaux de thèse.

I.1 LA MUCOVISCIDOSE, UNE PATHOLOGIE MULTI-FACETTE

I.1.1 Histoire et épidémiologie

“Woe to that child who tastes salty when kissed on the forehead. He is bewitched and soon must die”

« Malheur à cet enfant qui a le gout salé lorsqu'il est embrassé sur le front, il est ensorcelé et bientôt doit mourir ».

Datant du XV^{ème} siècle, cet adage irlandais fait référence à la première trace historique de la mucoviscidose. D'un point de vue empirique, même si l'explication de ce mal a été longtemps attribuée à de mystiques raisons, la description du caractère salé de la peau associée à la faible probabilité de survie était juste. Par la suite, en 1595, le rapport d'autopsie d'une jeune patiente hollandaise, supposée avoir succombé pour cause « d'ensorcellement », établira pour la première fois la caractéristique entre la peau salée et les atteintes pancréatiques causées par cette maladie. Cependant, il faudra attendre 1936 pour voir apparaître pour la première fois le terme « *cystic fibrosis* » (nom d'usage anglais pour « mucoviscidose ») afin de décrire une

pathologie pédiatrique associant une insuffisance pancréatique avec une atteinte pulmonaire chronique

Dix ans plus tard, la pathologiste Dorothy H. Andersen avancera que la mucoviscidose est une pathologie génétique et ce n'est qu'au début des années 90 que le gène « *cystic fibrosis conductance regulator* » (CFTR) et sa protéine associée seront identifiés par une équipe canado-américaine. Dès lors, les relations entre les mutations de ce gène et les expressions cliniques de la maladie sont établies (Navarro, 2016).

La mucoviscidose est une pathologie systémique ; la mutation du gène CFTR, à l'origine des expressions de la pathologie, entrave l'homéostasie des mucus du patient, rendant ceux-ci visqueux et inefficaces dans leur fonction excrétoire. Ce dysfonctionnement corrompt principalement la fonction pulmonaire et digestive des patients et, avec plus des 2/3 de cause de mortalité (maladie respiratoire et défaillance post greffe confondues), l'aspect respiratoire de la pathologie est le plus meurtrier (Elborn, 2016).

Les complications bactériologiques et la colonisation par de nombreux germes respiratoires comme *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore les *Staphylocoques* sont fréquentes et caractérisent la maladie dans son aspect pulmonaire en lui promulguant un statut infectieux évolutif et chronique. Par ailleurs, de nombreux éléments de morbidité, d'origine respiratoire (exacerbation, infections, hémoptysie), hépatique (cirrhose) et digestive, sont associés à la mucoviscidose.

Affectant plus de 75.000 personnes dans le monde, la mucoviscidose est la pathologie génétique autosomique récessive la plus fréquente de la population caucasienne (Farrell, 2008). En Europe, son incidence est d'environ une naissance sur 2500 (McCormick et al., 2010).

Selon le dernier registre européen, le Royaume Uni et la France sont les deux pays qui comptent le plus de patients atteints avec respectivement 10 465 et 6776 patients recensés pour l'année 2015 (European Cystic Fibrosis, 2016).

Aujourd'hui, avec les avancées de traitement et de prise en charge, la mucoviscidose n'est plus une maladie de l'enfant et 50% des personnes atteintes sont des adultes.

Nous donnons sur le schéma de la figure I.1 une illustration des principales atteintes de cette pathologie tirée de (www.vaincrelamuco.org).

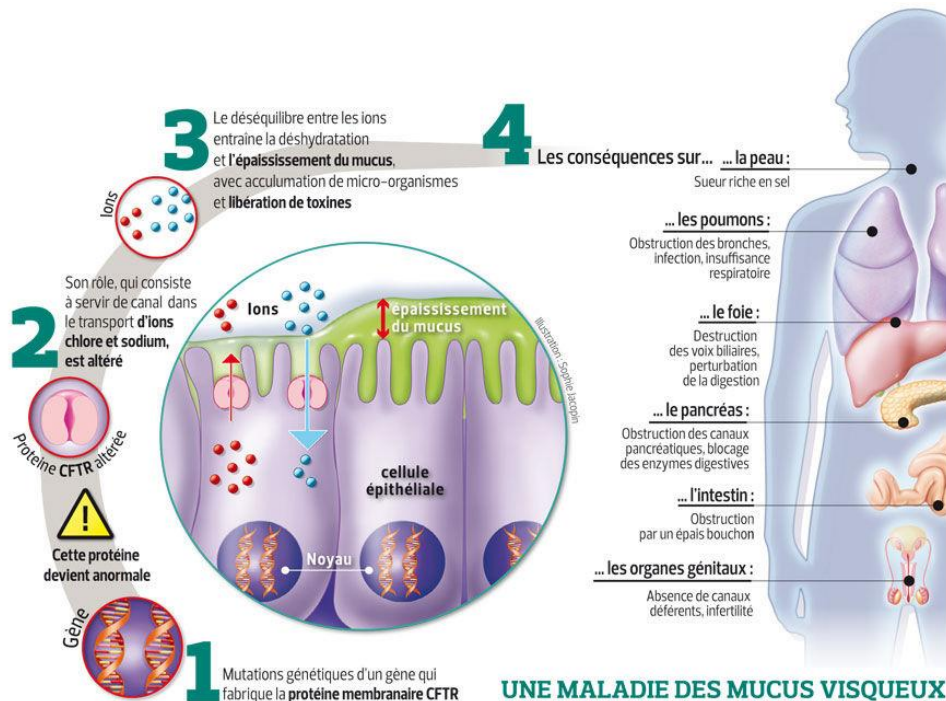


Figure I-1. Pathologie de la mucoviscidose (www.vaincrelamuco.org)

I.1.2 Physiopathologie

Le gène CFTR, situé sur le bras long du chromosome 7, est une protéine membranaire ATP-dépendante située au pôle apical de l'ensemble des cellules épithéliales de l'organisme (voies aériennes, épithélium intestinal, pancréas exocrine, voies biliaires, tractus génital, glandes sudorales). Ses fonctions sont multiples et incomplètement connues. La plus importante est sa fonction de canal chlore permettant la régulation des échanges hydroélectrolytiques à travers la membrane épithéliale.

Lorsqu'il est muté, le gène CFTR fabrique une protéine défailante, entraînant une dysfonction du métabolisme des ions chlorures (Cl⁻), déclenchée notamment par une hyper-absorption des ions sodium (Na⁺) par les canaux ENaC (*epithelial Na channel*) et d'eau par voie paracellulaire. Cette mutation entraîne une déshydratation des épithéliums excrétoires pulmonaires, digestifs et génitaux.

L'expression du gène CFTR est variable selon les tissus et les organes. La gravité du dysfonctionnement de la protéine est fonction de la classe de mutation et détermine la forme clinique de la maladie pour le patient.

I.1.2.1 Génétique

Actuellement, plus de 2000 mutations génétiques différentes ont été identifiées, recensées et organisées en six classes distinctes selon les effets de la mutation sur la synthèse, la maturation et la fonction de la protéine CFTR (Welsh and Smith, 1993; Zielenski and Tsui, 1995) et, pour revue, (Fajac and De Boeck, 2017; Castellani and Assael, 2017).

Ces six classes sont :

- *classe I* : mutation altérant la production de la protéine. Ces altérations, présentes chez environ 10% des patients, entraînent une absence totale ou partielle de la protéine. Cette classe comprend les mutations non-sens, des insertions/délétions et des altérations au niveau des sites qui entraînent un codon-stop prématuré. Les ARN messagers et les protéines produites sont tronqués, instables et donc rapidement dégradés,
- *classe II* : mutation perturbant le processus de maturation. Présente sur au moins un des allèles chez 90% des patients, la mutation F508del appartient à cette classe de mutation. La protéine CFTR est dégradée prématurément. Les protéines produites présentent un défaut de repliement et un défaut fonctionnel ; elles sont retenues dans le réticulum endoplasmique avant d'être dégradées dans le cytoplasme par le protéasome,
- *classe III* : mutation perturbant la régulation du canal CFTR. Le canal CFTR est exprimé à la membrane mais très peu fonctionnel, présentant des défauts de motricité d'ouverture du principalement provoqué par des mutations faux-sens. Plus rare, cette classe concerne 4 à 5 % des patients dans le monde avec pour mutation la plus fréquence G551D (environ 3% des patients),
- *classe IV* : mutation altérant la conductance et la sélectivité du canal CFTR. Le plus souvent exprimée sous forme de mutation faux-sens dans les domaines transmembranaires formant le pore du canal CFTR, cette mutation entraîne une diminution de flux d'ions et un défaut de sélectivité protéique,
- *classe V* : mutation altérant la stabilité de l'ARN messager du CFTR. Ces altérations produisent une protéine CFTR normale mais impactent l'intégrité des transcrits. La principale conséquence est une diminution du trafic et de la synthèse protéique de CFTR qui entraîne une moindre disponibilité en état de fonction pour la membrane,

- *classe VI* : mutation altérant la stabilité de la protéine CFTR mature et sa fonction régulatrice. Impactant d'autres canaux et transporteurs, ces mutations entraînent une élévation du *turn-over* de la protéine CFTR à la surface apicale.

Pour les patients, l'identification génétique de la classe de mutation est importante pour la mise en place de traitement adapté, notamment depuis les possibilités offertes de la génothérapie qui permettent une action ciblée de correction ou de potentialisation du rôle de la protéine CFTR.

Nous donnons sur le schéma de la figure I.2 une représentation de ces classes de mutation tirée de Elborn (2016).

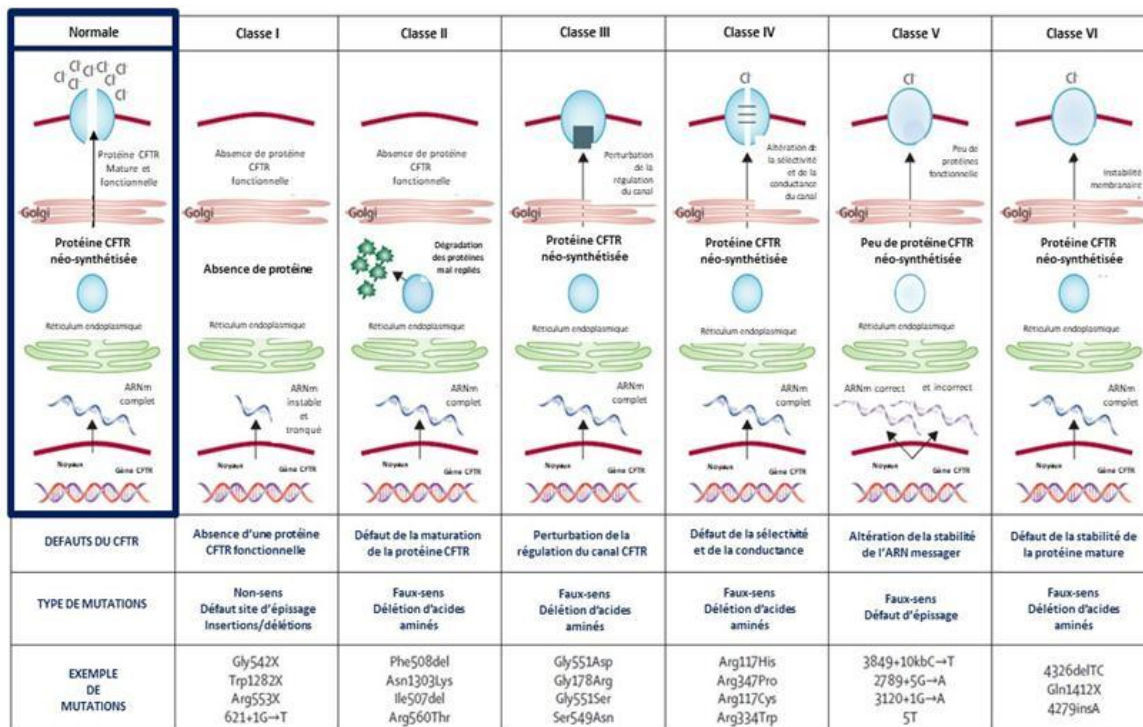


Figure I-2. Schéma récapitulatif des classes de mutation (Elborn, 2016)

Au regard de la diversité des mutations CFTR, différents phénotypes sont exprimés et induisent des tableaux cliniques variables selon les organes touchés. Les classes de mutations I, II et III sont associées à une insuffisance pancréatique et une maladie qualifiée de « sévère ». Les classes IV, V et VI sont associées à une fonction du pancréas normale et un phénotype moins sévère quant à l'expression de la pathologie.

I.1.2.2 Atteintes respiratoires

Le principal facteur compromettant le pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose est la dégradation progressive de la fonction respiratoire (Salvatore et al., 2011). En effet, un tiers des patients présente une imagerie médicale pulmonaire anormale dès les premiers mois de vie (Collawn and Matalon, 2014) soutenu par un tableau clinique inflammatoire et infectieux dont l'évolution conduit à l'insuffisance respiratoire chronique avec, pour dernier recours actuel, la greffe (Elborn, 2016).

L'état de santé respiratoire des patients porteurs de mucoviscidose est conceptualisé selon deux processus qui se superposent. Il s'agit d'abord du processus d'évolution chronique de la maladie au cours de laquelle la santé du patient décline progressivement au fil des années auquel s'ajoutent, dans un second temps, les exacerbations : phases aiguës transitoires de

décompensation respiratoire soutenues par une crise infectieuse et inflammatoire nécessitant le recours aux antibiothérapies. Le pronostic de la survenue du décès ou de la greffe est fonction de la fréquence des exacerbations qui contribuent à conduire l'état de santé du patient en dessous d'un certain seuil (Aaron et al., 2015). Aujourd'hui encore, l'impact de la maladie sur les fonctions respiratoires reste le plus meurtrier avec 72% des décès attribués à la maladie respiratoire et aux suites de greffe du poumon confondus (European Cystic Fibrosis, 2016).

L'atteinte respiratoire causée par le défaut d'expression et/ou de fonction du canal CFTR chez les patients atteints de mucoviscidose déclenche une hyper-absorption des ions Na^+ et réduit l'hydratation du liquide de surface des voies aériennes (Gadsby et al., 2006). Le mucus rendu hyper visqueux diminue le battement ciliaire et la clairance mucociliaire (Tang et al., 2014), ce qui rend le milieu propice aux colonisations microbiennes (Pezzulo et al., 2012).

Evoluant avec l'âge des patients, la principale colonisation microbienne au cours des dix premières années de vie est celle du *Staphylococcus Aureus* et du *Haemophilus influenza* laissant progressivement la *Pseudomonas aeruginosa* devenir la principale colonisation lors de l'avancée en années (Lane and Doe, 2014). Les différentes colonisations engendrent des souches microbiennes résistantes aux antibiotiques qui peuvent conduire les patients à présenter une infection chronique causant une inflammation exacerbée de l'épithélium bronchique ainsi que la dégradation progressive de la fonction respiratoire et des tissus pulmonaires (Mall and Hartl, 2014).

De plus, cette densification mucine engendre un mucus plus statique et, par conséquent, prolonge le contact entre des micro-organismes et le parenchyme pulmonaire promouvant un micro-environnement local pro-inflammatoire (Cutting, 2015; Houtmeyers et al., 1999).

Les principales colonies d'agents pathogènes responsables du statut infectieux des patients en France sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Aspergillus* (mucoviscidose, 2016). Cette flore colonisatrice prolifère dans le mucus, offrant un milieu de culture idéal et évolue vers une chronicité en développant notamment des qualités multi-résistantes aux antibiothérapies au cours du temps (Jain and Smyth, 2012). Témoin du tableau clinique inflammatoire et infectieux, l'apparition de bronchectasies, phénomène de dilatation bronchique, est associée à une forte concentration leucocytaire. Cette activation excessive des neutrophiles, prolongée par l'aspect infectieux chronique de la pathologie, traduit une réponse immunitaire corrompue (Doring and Gulbins, 2009) et participe à la dégradation de la matrice extracellulaire des tissus pulmonaires (Gehrig et al., 2014) jusqu'à l'apparition de tissus emphysémateux.

I.1.2.3 Atteintes digestives

Le gène CFTR est exprimé le long du tractus intestinal ; son dysfonctionnement au cours de la mucoviscidose se manifeste en fonction de sa gravité phénotypique et peut affecter, dès la vie néonatale, le pancréas et les intestins (De Lisle and Borowitz, 2013).

L'atteinte pancréatique touche tant la fonction digestive qu'exocrine qui, seule, atteint 90% des patients à la naissance (Davies et al., 2007). L'épaississement des parois de ce dernier et le manque de fluidité des sécrétions provoquent la stagnation des enzymes pancréatiques sensées être délivrées au tube digestif.

Ainsi, il existe un double impact de la maladie sur la fonction pancréatique :

- d'une part, l'obstruction des canaux provoque une dégradation des tissus pancréatiques qui conduit progressivement au développement d'une fibrose (Gibson-Corley et al., 2016; Wilschanski and Novak, 2013),
- d'autre part, la non-délivrance des enzymes pancréatiques au tube digestif conduit à un état de dénutrition par une mauvaise capacité d'assimilation des macronutriments, comme les

protéines et les lipides, mais aussi des micro-nutriments telles vitamines et les minéraux (Gelfond and Borowitz, 2013).

L'atteinte de la fonction exocrine pancréatique concerne environ 50 % des patients (Moran et al., 2009). Un diabète de type mixte peut alors se développer présentant un caractère insulino-dépendant pouvant être associé à un caractère insulino-résistant (Gibson-Corley et al., 2016).

Selon le même principe obstructif que pour le pancréas, les canaux hépatobiliaires peuvent être obstrués. Cette dysfonction hépatique qui compromet les fonctions digestives et métaboliques du foie a pour point de départ une cirrhose biliaire pouvant s'étendre à une hypertension portale. Cependant, l'aspect le plus grave de cette atteinte affecte environ 5% des patients et nécessite une transplantation hépatique (Wilschanski and Durie, 2007). De plus, l'atteinte intestinale est présente à la naissance (Iléus méconial) chez environ 15% des patients et accompagne souvent une forme sévère de la pathologie (Scotet et al., 2012). Plus tard, au cours de leur vie, les patients peuvent présenter des troubles de paresse intestinale, souvent exprimée par des épisodes de constipation, voire le développement d'un syndrome d'occlusion intestinal distal. Un état inflammatoire intestinal local (Raia et al., 2000) ainsi qu'un microbiome altéré (Manor et al., 2016) ont également rapportés.

I.1.2.4 Autres atteintes

La compromission des mucus atteint aussi l'appareil génital des patients qui en sont porteurs. Ainsi, les hommes présentent dans 90% des cas une atteinte des canaux déférents, ce qui compromet l'excrétion de spermatozoïdes et la fertilité des patients (Yu et al., 2012). Chez la femme, une moindre fertilité peut être observée parallèlement à l'observation d'une glaire cervicale épaissie qui forme alors une barrière moins perméable aux passages des spermatozoïdes (Kopito et al., 1973).

Par ailleurs, les patients atteints de mucoviscidose présentent une atteinte osseuse caractérisée par une faible densité minérale osseuse qui les expose davantage au risque d'ostéoporose, d'ostéopénie ou de fracture vertébrale. Si on ne peut exclure l'aspect intrinsèque de la pathologie sur l'existence de ces atteintes osseuses du fait que le gène CFTR soit exprimé dans les cellules osseuses, il semble que le statut minéral osseux des patients soit lié à la malnutrition et au statut pondéral mais aussi à la gravité de la maladie pulmonaire et à l'utilisation de stéroïdes (Aris et al., 2002; Shead et al., 2007).

I.1.3 Diagnostic, prise en charge et traitements

I.1.3.1 Diagnostic et orientation des patients

Pratiqué depuis 1989 en région Bretagne et étendu depuis 2002 à toute la France, le dépistage périnatal est réalisé au cours des premiers jours de vie par le test de Guthrie qui mesure la concentration de trypsine immuno-réactive dans le sang. Après ce premier dépistage, s'il est révélé positif, une confirmation du diagnostic est effectuée par le test de la sueur pour rechercher le taux de concentration en chlore ; le diagnostic est alors confirmé pour une concentration s'élevant à plus de 60 mmol/L. Par la suite, un séquençage génétique pour les 30 mutations les plus fréquentes pourra être recherché afin d'établir le génotype de la pathologie ; l'enquête peut aussi être élargie à la famille proche.

La création des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) par l'arrêté du 12 avril 2002 a permis la prise en charge des patients et de leurs familles en centralisant la coordination et l'accès aux soins dans une unité spécialisée au sein des hôpitaux

publics de régions. C'est ainsi qu'après un primo diagnostic, les patients sont dirigés vers un CRCM afin de promouvoir un suivi spécialisé et individualisé de la santé des patients par des consultations pluridisciplinaires et pluriannuelles de pneumologie et kinésithérapie mais aussi des interventions diététiques et psychologiques.

I.1.3.2 Prise en charge

Plusieurs formes de prise en charge existent :

- au plan respiratoire :
 - . la kinésithérapie spécifique respiratoire intervient dès le diagnostic de pathologie ; son objectif est de permettre le drainage bronchique afin de parvenir au désencombrement des patients,
 - . la prescription de fluidifiant permet de faciliter la clairance mucociliaire tels que les sérums hypertoniques mais aussi la prescription de déoxyribonucléase 1 (rhDNase) permettant de diminuer la viscoélasticité des mucus,
 - . les aérosols et les bronchodilateurs agissant sur la motricité et l'ouverture bronchique font aussi partie de l'éventail pharmaceutique respiratoire prescrit aux patients,
 - . des stratégies d'antibiothérapie sont également mises en place de façon ponctuelle afin d'agir sur les colonisations microbiennes présentes dans les poumons des patients. Leur administration est une modalité propre à chaque stratégie et peut être prescrite par voie d'inhalation (aérosol), orale (comprimé/gélule) ou injectable (perfusion),
 - . la transplantation pulmonaire intervient lorsque l'état respiratoire du patient s'est irrémédiablement dégradé. La greffe est le seul moyen de permettre alors un gain de vie pour le patient sans, pour autant, éliminer la mucoviscidose des autres organes pour lesquels les symptômes afférents demeurent.
- au plan digestif et nutritionnel :
 - la mise en place d'une stratégie de veille des apports permanents hydro-sodés (augmentés en fonction des conditions climatiques) permet de s'assurer de la non-déshydratation des patients,
 - l'application d'une supplémentation en sel, en vitamine A, D, E, K, en bêta-carotène, oligo-éléments et magnésium permet de compenser les carences et déperditions correspondantes,
 - de même, l'application d'une supplémentation en extrait pancréatique permet de pallier une insuffisance pancréatique exocrine,
 - un enrichissement des repas en lipides est proposé ainsi que des compléments nutritionnels oraux,
 - la mise en place d'une nutrition entérale permet de pallier la dénutrition lorsque le patient ne peut plus se nourrir correctement.

Depuis 2012, une nouvelle stratégie pharmacologique permettant la correction de la protéine CFTR (favorisant l'ouverture du canal Cl⁻) est disponible pour les patients porteurs d'une mutation de classe III (produit commercialisé sous le nom de Kalydéco®). De plus, les patients porteurs de la mutation F508del sont concernés par une médication spécifique associant deux molécules (correctrice et potentiatrice) permettant l'acheminement de la protéine CFTR à la membrane cellulaire en plus de favoriser l'ouverture du canal Cl⁻ (commercialisé sous le nom d'Orkambi®). Ces traitements représentent un réel espoir pour la communauté mucoviscidose ; en effet pour la première fois, il s'agit de stratégie médicamenteuse s'attaquant directement à la cause de la pathologie en produisant un effet sur la symptomatologie.

I.1.3.3 Traitements, routine clinique

Les traitements quotidiens de la mucoviscidose sont lourds et contraignants. En période normale, le temps de soin nécessaire aux patients est d'environ 1 à 2 heures par jour et la prise médicamenteuse peut contenir entre 40 et 50 comprimés et gélules. En période d'exacerbation (surinfection), le temps de traitement peut atteindre cinq à six heures par jour (cures d'antibiotique à domicile ou en hospitalisation complète).

Le terme de « poids des traitements » est souvent employé dans la mucoviscidose et fréquemment mis en rapport avec la qualité de vie des patients, notamment par son impact négatif (Quittner et al., 2016).

I.1.3.4 Place des activités physiques adaptées

Les bénéfices à pratiquer une activité physique pour les patients atteints de mucoviscidose sont bien démontrés. En ce sens, les activités physiques adaptées (APA) constituent une thérapie non-médicamenteuse intéressante et complémentaire des thérapies cliniques courantes de la pathologie pour les patients (Rand et al., 2013).

En effet, l'activité physique comme médicament permet d'agir tant sur les dimensions physiologiques (tolérance à l'effort, capacité musculaire), en permettant d'augmenter l'espérance de vie (Hulzebos et al., 2014), que sur les dimensions psychosociologiques, notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients (Hebestreit et al., 2014).

De plus en plus de CRCM, comme le CRCM de Giens avec qui nous avons collaboré pour ce travail, développent une offre clinique en lien avec l'activité physique par l'organisation de stages de réhabilitation respiratoire, basés sur le modèle des centres de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR).

De plus, nous remarquons avec intérêt que la culture sportive se développe elle aussi. Des projets innovants comme le coaching par visioconférence (Fuchs A) permettent une prise en charge par les APA en s'affranchissant de la problématique liée à l'hygiène et aux contaminations croisées qui peuvent constituer un frein à la pratique. De même, des campagnes de sensibilisation menées par les très dynamiques associations de patients comme « Vaincre la mucoviscidose » et « Etoile des neiges » font la promotion de l'activité physique pour les patients au travers d'événements sportifs ouverts à tous (Les Virades de l'espoir, A chacun son Everest, ...).

I.2 FONCTION MUSCULAIRE DU PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE

La tolérance à l'exercice est un facteur de santé important pour les patients atteints de mucoviscidose puisqu'elle est associée à l'espérance de vie (Hulzebos et al., 2014; Pianosi et al., 2005) ainsi qu'à la qualité de vie (Hebestreit et al., 2014). Pourtant, les patients atteints de mucoviscidose présentent une moindre tolérance à l'exercice. Celle-ci peut être caractérisée par une diminution de la consommation maximale en oxygène ($\dot{V}O_{2pic}$) (Lands et al., 1992) ou encore une réduction de la distance de marche parcourue au test de six minutes de marche (Troosters et al., 2009). Il a été montré récemment que cette altération fonctionnelle était indépendante de la classe de mutation génétique en cause dans la pathologie du patient (Radtke et al., 2018).

Les mécanismes participants à l'altération de la tolérance à l'exercice des patients sont multiples. En effet, il a été montré que la fonction pulmonaire ne pouvait à elle seule expliquer cette limitation (Dodd et al., 2005; Dodd et al., 2006; Moorcroft et al., 2005; Troosters et al., 2009) et d'autres facteurs comme :

- la dégradation du statut nutritionnel (Klijn et al., 2003),

- l'inflammation chronique,
- le statut infectieux (van de Weert-van Leeuwen et al., 2012),
- la faiblesse musculaire périphérique (Vallier et al., 2011)

sont associés à cette diminution de la tolérance à l'effort chez ces patients.

I.2.1 Fonction musculaire périphérique

De nombreuses études rapportent que les patients atteints de mucoviscidose présentent une faiblesse musculaire périphérique par rapport à des participants en bonne santé (Gruet et al., 2017; Lands et al., 1993; Troosters et al., 2009).

Cette diminution est un facteur important de l'intolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose (de Meer et al., 1999; Pinet et al., 2004; Vallier et al., 2011) et est dépendante du niveau d'activité physique des patients (Troosters et al., 2009).

Plusieurs hypothèses relatives à la diminution de masse musculaire chez ces patients ont été formulées.

Dans leur étude, Pinet et al. (2004) rapportent une diminution moyenne de 30% de la force musculaire maximale volontaire chez les patients en comparaison avec des sujets en bonne santé. Cependant, lorsque la force du quadriceps est rapportée à la surface de section musculaire, les différences entre patients et sujets en bonne santé disparaissent. Ainsi, Gruet et al. (2016) écartent l'hypothèse qu'une altération neuromusculaire puisse être à l'origine de la dysfonction musculaire dans la mucoviscidose ; dans cette étude, les auteurs ne rapportent pas de différence de la secousse du quadriceps (patients vs. sujets en bonne santé) provoquée par stimulation magnétique lorsque celle-ci est normalisée à la surface de section musculaire.

Dans leur revue systématique, Gruet et al. (2017) rapportent que la diminution de la force musculaire périphérique du quadriceps semble majoritairement conditionnée par une moindre masse musculaire caractéristique chez ces patients.

Une des principales caractéristiques communes aux patients est qu'ils présentent un faible état nutritionnel ($IMC < 18.5 \text{ kg.m}^{-2}$) (Sinaasappel et al., 2002) mais aussi une moindre masse maigre corporelle (Bolton et al., 2003), soulignée par une masse du quadriceps plus faible que chez des participants en bonne santé (Elkin et al., 2000).

Il semble assez évident que la malnutrition et les altérations digestives caractéristiques des patients atteints de mucoviscidose (bol alimentaire réduit, malabsorption des macro et micro nutriments) entraînent le déclin de leur état nutritionnel et induisent une moindre masse musculaire disponible par rapport à des personnes en bonne santé (Engelen et al., 2014; Sinaasappel et al., 2002).

Il a aussi été montré que les corticothérapies de longue durée ont des effets délétères et prédicteurs de la diminution de la masse musculaire chez ces patients (Barry and Gallagher, 2003). En effet, l'utilisation de corticostéroïdes (souvent nécessaires au cours des phases infectieuses) participe à la diminution de l'activité de la synthèse protéique du fait d'une dérégulation de la voie IGF1 en plus de l'augmentation de la production de facteurs cataboliques (myostatine) (Schakman et al., 2013).

Actuellement, certains auteurs émettent l'hypothèse que des altérations métaboliques intrinsèques de la fonction musculaire puissent être présentes dans les muscles des patients. En effet, Lamhonwah et al. (2010) rapportent que la protéine CFTR est exprimée dans le réticulum sarcoplasmique et participe à l'homéostasie calcique. Ces auteurs supposent que dans le cas d'altération de CFTR, une dérégulation des gradients électrochimiques jouant un rôle dans le couple excitation/ contraction (calcium, récepteurs ryanodine, ATP) pourrait altérer les qualités contractiles du muscle et influencer sur la faiblesse musculaire exprimée chez les patients.

Cet état bibliographique illustre bien que les facteurs conduisant à la dysfonction musculaire et, notamment, à la diminution de la masse musculaire sont multiples dans cette pathologie de la mucoviscidose.

I.2.2 Fonction musculaire respiratoire

Les muscles respiratoires sont les effecteurs de la ventilation. Tout au long de la vie, ils produisent en continu un rythme de contractions et de relaxations musculaires. Acteurs des mécanismes de l'inspiration et de l'expiration, ces muscles ont la capacité de s'adapter à la demande ventilatoire. La ventilation permettant la respiration pulmonaire consiste en un échange gazeux entre les pressions alvéolaire et barométrique de l'air ambiant. Le contrôle de la ventilation est un mécanisme complexe qui ajuste la fréquence et l'intensité ventilatoire à la demande métabolique. Ce contrôle implique des circuits neuronaux qui relaient les informations entre les centres respiratoires, les poumons et les récepteurs sensoriels.

Au cours de l'évolution de la mucoviscidose, les muscles respiratoires sont très sollicités pour lutter contre les anomalies bronchiques qui caractérisent cette pathologie.

La fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose est un intérêt de la prise en charge de cette pathologie. Intimement liée à la fonction pulmonaire, il a été montré qu'il existait des relations entre la fonction musculaire respiratoire et les paramètres de spirométrie tels que le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS) ou encore la capacité résiduelle fonctionnelle (Dassios, 2015).

Comme tout muscle squelettique, les muscles respiratoires ont deux principales caractéristiques fonctionnelles : leur capacité de production de force (ou la capacité à produire une pression maximale) et leur capacité d'endurance (ou la capacité à répéter une pression ou à maintenir un niveau ventilatoire dans le temps) (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002). Chez le sujet atteint de mucoviscidose, plusieurs phénomènes viennent compromettre ces fonctions.

I.2.2.1 Force musculaire respiratoire du patient atteint de mucoviscidose

Concernant la force, il est souligné par Lands et al. (1992) et Dekerlegand et al. (2015) que cette fonction connaît un affaiblissement progressif au cours de la pathologie.

Contrairement à la force des muscles périphériques, il semble que dans les premiers temps de la maladie, la force des muscles respiratoires soit conservée (de Jong et al., 2001; Hanning et al., 1993). Il est même rapporté que, chez les patients présentant une altération modérée de la fonction pulmonaire, la force des muscles respiratoires puissent être supérieure à celle de sujets en bonne santé (Dufresne et al., 2009). En effet, la toux chronique et l'augmentation des résistances bronchiques pourrait avoir pour conséquence d'augmenter la charge du travail musculaire respiratoire qui induirait un phénomène d'entraînement quotidien de ces muscles (de Jong et al., 2001; Dunnink et al., 2009; Pinet et al., 2003).

Cette controverse sur le fait que la force des muscles respiratoire des patients atteints de mucoviscidose soit inchangée, diminuée ou augmentée est soulevée par Heinzmann-Filho et al. (2012a). En effet, dans cette revue, les conclusions des auteurs sont que le comportement des muscles respiratoires au cours de la mucoviscidose connaît un devenir différent en fonction de la gravité de la pathologie pulmonaire.

Ainsi, une faiblesse musculaire respiratoire a été mise en évidence lorsque le patient présente :

- une hyperinflation statique (distension thoracique) (Szeinberg et al., 1985; Ziegler et al., 2008),
- un état infectieux imposant l'utilisation de corticoïdes (Barry and Gallagher, 2003),
- une altération de la mécanique neuromusculaire diaphragmatique (Pinet et al., 2003),

mais aussi lorsqu'il est constaté un faible statut nutritionnel (Hart et al., 2004; Ionescu et al., 1998) ou une absence significative d'activité physique hebdomadaire.

Ainsi, la force des muscles respiratoires apparaît relative à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'essoufflement dont souffrent les sujets atteints de mucoviscidose (Dekerlegand et al., 2015).

La force des muscles respiratoires a été identifiée comme un marqueur corrélé avec la qualité de vie des patients (Magnet et al., 2017) mais aussi avec la tolérance à l'exercice de ces derniers. Des études montrent les liens existant entre la force musculaire respiratoire et la force du quadriceps (Barry and Gallagher, 2003) mais aussi avec la puissance maximale aérobie (Bradley et al., 1999) ainsi que la distance maximale parcourue au cours d'un test de navette (Dunnink et al., 2009).

Le déclin de la fonction des muscles respiratoires est prévenu par le biais de stratégies spécifiques d'entraînement des muscles respiratoires, associées ou non à un entraînement global, en plus des routines de pratique clinique. Cependant, les résultats contrastés dans la littérature concernant le fonctionnement des muscles respiratoires ne permettent pas de déterminer quand les patients devraient bénéficier d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires afin de prévenir le déclin de cette fonction. Il semble nécessaire de clarifier les mécanismes sous-jacents de la diminution de la fonction musculaire respiratoire.

1.2.2.2 Endurance musculaire respiratoire du patient atteint de mucoviscidose

L'endurance des muscles respiratoires des sujets atteints de mucoviscidose est une caractéristique qui n'a encore été que peu étudiée alors qu'elle est une composante essentielle dans la compréhension de la fatigabilité musculaire présente chez les patients.

Si les tests de force des muscles respiratoires connaissent aujourd'hui une standardisation appliquée à l'ensemble des études qui les concernent (Lotters and Burdof, 2002), il n'en est pas de même pour les tests d'endurance de ces mêmes muscles. L'évaluation de la force par les mesures des pressions maximales respiratoires est simple à réaliser au cours des pratiques cliniques ; par contre, il n'existe pas de matériel de référence ni de méthode standard pour évaluer l'endurance de ces muscles (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002; Laveneziana et al., 2019). Le faible nombre d'études rapportant cette mesure présente une forte hétérogénéité sur les méthodes employées et les mesures afférentes relevées. De plus, le manque fréquent de groupe témoin (sujets en bonne santé) et la non-disponibilité de valeurs normales pour chaque méthodologie rendent souvent difficile l'interprétation des tests.

Comme pour les travaux consacrés à la force, la littérature disponible sur l'endurance des muscles respiratoires dans la mucoviscidose est relativement contradictoire.

Dans un premier temps, Keens et al. (1977) ont évalué l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose par une méthode sollicitant un effort continu d'hyperpnée en condition isocapnique. Les auteurs rapportent que l'endurance des patients est supérieure à celle des participants en bonne santé.

Plus récemment, il a été montré par Vendrusculo et al. (2016) que l'endurance des muscles respiratoires mesurée au cours d'un test inspiratoire à charge incrémentale était diminuée chez les patients par rapport à des participants en bonne santé alors que la force était similaire, voire supérieure, à celle de ce groupe de contrôle. Cette étude souligne que l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoire ne semble pas traiter les mêmes mécanismes musculaires que la force et pourrait être un marqueur plus sensible de la fonction musculaire respiratoire pour détecter les changements induits par la pathologie.

D'autres études rapportent, comme pour la force, une diminution de l'endurance des muscles respiratoire chez ces patients en liaison avec :

- les avancées et la gravité du statut infectieux (Magnet et al., 2017),
- l'aggravation de leur état de dénutrition (Hanning et al., 1993),
- la sensation de dyspnée d'effort (Leroy et al., 2011).

Par contre, nous n'avons pas relevé d'étude ayant mis en évidence des liens entre l'endurance des muscles respiratoires et la tolérance à l'effort des patients, notamment la consommation maximale en oxygène. Pourtant, il semble que l'endurance des muscles respiratoires puisse être un marqueur plus révélateur que la force pour détecter les changements discrets de la fonction musculaire respiratoire et comprendre la part d'implication musculaire respiratoire dans l'intolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose.

Notons sur ce point que l'homogénéisation des tests d'évaluation permettrait une utilisation simplifiée pour les pratiques cliniques ; il pourrait en découler une prise en compte précoce des stratégies spécifiques d'entraînement des muscles respiratoires dans les programmes de réhabilitation respiratoire de ces patients.

Notons encore que la plupart des études évaluent l'endurance musculaire respiratoire en ne tenant compte que de la capacité des muscles inspiratoires à maintenir un certain pourcentage de la pression inspiratoire maximale. Pourtant, une telle évaluation en inspiration contre résistance ne reproduit pas des conditions de travail respiratoire similaires à la ventilation spontanée (Formiga et al., 2018; Langer et al., 2013).

Il a été ainsi proposé qu'un test d'endurance des muscles puisse solliciter à la fois les muscles inspiratoires et expiratoires et suivre un protocole d'hyperpnée à un pourcentage donné de la ventilation maximale volontaire des patients (Bai et al., 1984; Mancini et al., 1994; Vincent et al., 2016).

Ces formes d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires (inspiratoires et expiratoires) en plus de celle de la force maximale de ces muscles (PI_{max} et PE_{max}) permettraient donc de clarifier la fonction de ces muscles dans la pathologie et d'évaluer le lien entre muscles respiratoires, fonction respiratoire, tolérance à l'effort, symptomatologie et qualité de vie

1.2.3 Entraînement des muscles respiratoires

Chez le sujet sain, l'entraînement des muscles respiratoires puise son intérêt dans l'entraînement sportif. En effet, entraîner les muscles respiratoires peut permettre à l'athlète d'améliorer sa performance, en particulier au cours de pratique d'endurance. Cette stratégie permet notamment de réduire l'apparition de la fatigue musculaire respiratoire induite à l'effort (Romer et al., 2002; Verges et al., 2009a; Verges et al., 2007), d'améliorer certaines réponses métaboliques (telle que l'accumulation de lactate à l'effort (Spengler et al., 1999) et de réduire des phénomènes de concurrence entre muscles respiratoires et locomoteurs (métaboréflexe respiratoire (Dempsey et al., 2006) pouvant induire une amélioration de la tolérance à l'effort.

Selon la revue systématique de Illi et al. (2012) il est accepté que chez le sujet sain, les deux principales méthodes d'entraînement spécifique des muscles respiratoires (entraînement par respiration contre résistance et entraînement en endurance par hyperpnée) ont des bénéfices sur la performance à l'effort en endurance. Après analyse de 46 études originales, il a été montré que les améliorations induites par un entraînement en « force des muscles respiratoires sont comparables à celles résultant » d'un entraînement en « endurance ». Cependant, un entraînement des muscles inspiratoires combiné à celui des muscles expiratoires en force a un impact plus important qu'un entraînement des muscles inspiratoires seuls.

L'intérêt de l'entraînement des muscles respiratoires est aujourd'hui reconnu dans les pathologies obstructives. Lorsqu'il est inclus dans la prise en charge de la BPCO, il permet notamment de diminuer la sensation de dyspnée, d'améliorer la tolérance à l'effort et d'augmenter la force et l'endurance des muscles respiratoires (Gosselink et al., 2011; Wanke et al., 1994).

Chez le sujet atteint de mucoviscidose, l'entraînement des muscles respiratoires (contre résistance, en force ou par hyperpnée en endurance) permet d'améliorer la force et l'endurance des muscles respiratoires (de Jong et al., 2001; Enright et al., 2004; Sawyer and Clanton, 1993).

De plus, cette forme d'entraînement a également un impact positif sur la tolérance à l'effort des patients ainsi que sur la qualité de vie en termes de score d'anxiété ou de dépression (entraînement en inspiration contre résistance (Enright et al., 2004).

Pour l'entraînement spécifique des muscles respiratoires en endurance (hyperpnée isocapnique), une étude pilote a récemment démontré que cette forme de réhabilitation améliore les valeurs spirométriques (augmentation du VEMS) et les sensations perçues à l'effort des patients atteints de mucoviscidose en plus de permettre un dosage moins important d'antibiotique (Sartori et al., 2008).

Par contre, d'autres travaux n'ont pas montré d'effets positifs d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires sur la tolérance à l'exercice (Asher et al., 1982; Bieli et al., 2017) dans la mucoviscidose. A l'heure actuelle, l'intérêt d'un entraînement des muscles respiratoires dans cette pathologie ainsi que le type d'entraînement le plus adéquat restent à déterminer (Hilton and Solis-Moya, 2018).

I.3 PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE

Nous avons vu que la mucoviscidose est une pathologie génétique qui impacte principalement les fonctions respiratoire et digestive. Cette pathologie est aussi associée à une intolérance à l'effort, principalement marquée par des anomalies respiratoires et musculaires. La dyspnée mais aussi l'hyperinflation dynamique développées lors de l'effort, associées à un déclin de la fonction musculaire périphérique, notamment une moindre capacité à développer de la force, sont les principaux facteurs qui influencent négativement la capacité à l'effort de ces patients.

Dans son aspect ventilatoire, la mucoviscidose impose aux muscles effecteurs de la ventilation une charge supplémentaire, évolutive au cours du temps. Luttant contre les anomalies bronchiques et affectés par la toux chronique, ces muscles présenteraient des qualités conservées, voire augmentées, dans les premiers temps de la pathologie. Une altération de la fonction musculaire respiratoire est en revanche couramment identifiée lorsque la fonction pulmonaire est sévèrement altérée. Ainsi, les muscles respiratoires développeraient une fatigabilité accrue par cette augmentation chronique du travail respiratoire auquel ils font face.

Ainsi, considérer la force des muscles respiratoires comme un marqueur préventif du déclin de la tolérance à l'effort semble discutable. En effet, ce déclin survient assez tard dans l'histoire de la maladie des patients, ce qui nous conduit à envisager que ce marqueur manque de sensibilité pour détecter les changements, au départ discrets, de la fonction musculaire respiratoire des patients.

Les caractéristiques de force et d'endurance des muscles respiratoires étant susceptibles d'évoluer distinctement, il paraît intéressant d'examiner si l'endurance ne serait pas un marqueur plus sensible que la force pour détecter précocement le déclin de la fonction respiratoire de ces patients ainsi que de leur statut fonctionnel.

Au contraire des données relatives à la force, moins de connaissances sont disponibles sur les caractéristiques de l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. En effet, l'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire n'est pas standardisée. Cette absence

de consensus a pour conséquence de favoriser une hétérogénéité des données disponibles, rendant les résultats peu comparables entre eux. De plus, peu d'informations sont également disponibles sur les liens potentiels entre l'endurance musculaire respiratoire et la tolérance à l'effort de ces patients.

Dans ce contexte, nos objectifs de recherche sont d'étudier les caractéristiques cliniques et les mécanismes de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose sous l'angle de la fonction musculaire respiratoire et, plus particulièrement, de l'endurance musculaire respiratoire.

Par ce travail, nous visons à affiner notre connaissance sur les caractéristiques des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose afin de permettre une meilleure adaptation des prises en charge par les activités physiques et préciser l'intérêt potentiel à introduire l'entraînement des muscles respiratoires dans cette thérapie afin d'agir de façon directe et préventive sur le déclin de la tolérance à l'exercice des patients atteints de mucoviscidose.

Sans anticiper sur la démarche de recherche que nous détaillerons dans le chapitre II, notons seulement ici que cette démarche sera basée sur une approche expérimentale clinique auprès de patients atteints de mucoviscidose et que nous développerons dans nos travaux les points suivants.

Nous proposerons une méthodologie robuste d'évaluation des muscles respiratoires en promouvant des moyens d'investigation de cette fonction spécifique. Pour cela, nous confronterons la reproductibilité et la signification de deux tests distincts d'endurance musculaire respiratoire.

Ensuite nous étudierons au moyen de ces tests les caractéristiques de l'endurance musculaire respiratoire de patients atteints de mucoviscidose et les confronterons à celles de participants en bonne santé. Nous rechercherons aussi les relations significatives entre l'endurance musculaire respiratoire et les variables de la fonction pulmonaire et de la tolérance à l'exercice.

La tolérance à l'exercice sera évaluée au cours d'une épreuve d'effort maximale et nous caractériserons au cours de ce test les patients qui développent le phénomène d'hyperinflation dynamique, cela dans le but d'étudier l'incidence de la fonction musculaire respiratoire sur la survenue de ce phénomène.

Enfin, nous étudierons les effets potentiels de deux entraînements spécifiques des muscles respiratoires (force et endurance), dans le but de déterminer si une méthode est supérieure, notamment au regard des améliorations sur la fonction musculaire respiratoire, la fonction pulmonaire, la tolérance à l'exercice et la qualité de vie des patients.

Au final, notre problématique de recherche porte sur l'association des concepts liés à la pathologie de la mucoviscidose, au fonctionnement des muscles respiratoires et à l'effet de l'exercice physique sur les patients atteints (cf. figure 1.3). Elle est située à l'interface de trois familles de travaux : ceux qui s'intéressent aux effets de la mucoviscidose sur l'état musculaire des patients, notamment les muscles respiratoires, les travaux traitant plus particulièrement de la tolérance à l'effort chez les patients et de leur aptitude aux activités physiques et, enfin, les travaux traitant de l'entraînement physique dédié aux muscles respiratoires.

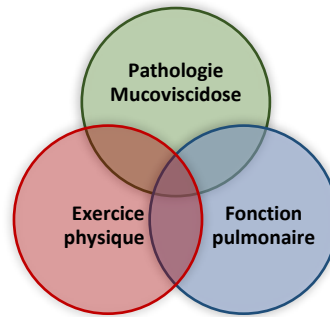


Figure I-3. Composantes principales de la problématique de recherche

I.4 CONCLUSION

L'objectif de ce chapitre était de présenter le contexte général de nos travaux et la problématique de recherche.

Nous avons décrit la pathologie de la mucoviscidose et ses caractéristiques générales. Au cours de cette description nous avons mis en avant plusieurs aspects fondamentaux de la maladie et de son impact sur le patient.

C'est d'abord l'origine génétique même de la pathologie qui, au contraire de plusieurs autres maladies pulmonaires, n'est absolument pas la conséquence de certains choix de vie du patient ayant impacté défavorablement sa santé. La pathologie apparaît très tôt dans la vie du patient dont l'espérance de vie, heureusement en croissance, reste cependant limitée. Une conséquence est la jeunesse générale des patients et leur souci de connaissance sur leur pathologie.

C'est, ensuite, l'aspect systémique de la pathologie qui affecte de nombreuses fonctions dans des formes souvent pénalisantes. Les atteintes respiratoires représentent cependant un fort pourcentage et sont la cause première de mortalité.

Les muscles respiratoires sont les effecteurs de la ventilation et la fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose est un intérêt fort dans la prise en charge de cette pathologie.

Les aspects tolérance à l'effort et les liens avec les caractéristiques des muscles respiratoires des patients ont été bien étudiés sur le plan de leur capacité de production de force (capacité à produire une pression maximale) mais moins sur celui de leur capacité d'endurance (capacité à maintenir une pression ou un niveau ventilatoire dans le temps).

Ces constats ont préfiguré l'orientation générale de nos travaux vers l'étude de l'endurance des muscles respiratoires du patient atteint de mucoviscidose.

Nous avons fait ensuite un état de l'art sur les travaux scientifiques traitant des effets de la mucoviscidose sur l'état musculaire des patients (muscles périphériques et respiratoires), de l'entraînement physique dédié aux muscles respiratoires, plus particulièrement de la tolérance à l'effort chez les patients, et de leur aptitude aux activités physiques.

Cet état de l'art des travaux sur la mucoviscidose nous a permis d'affiner nos objectifs de recherche et d'argumenter sur les éléments d'intérêt scientifique qu'ils comportent.

Au final, notre problématique de recherche peut être résumée ici comme suit.

Il s'agit d'étudier des caractéristiques d'endurance des muscles respiratoires des patients avec :

- . l'analyse, d'abord, de différents moyens d'investigation se distinguant par les dispositifs, les modes de sollicitation musculaire qui les caractérisent et les grandeurs appréhendées,
- . l'étude des caractéristiques de l'endurance de ces muscles et la comparaison à celles de leur force ainsi que la recherche de relations significatives entre ces caractéristiques et les principales variables cliniques pulmonaires et de tolérance à l'effort,
- . l'étude de la relation entre la fonction musculaire respiratoire et le développement de l'hyperinflation dynamique pulmonaire au cours de l'effort,
- . les effets potentiels d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires sur l'amélioration de la fonction respiratoire et de l'état de santé général des patients.

Par ce travail, nous visons une connaissance plus fine des caractéristiques des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose afin de pouvoir impliquer davantage celle-ci dans le suivi de la pathologie et les améliorations, par les activités physiques adaptées, de la prise en charge de ces patients.

Dans le chapitre suivant, nous allons exposer la démarche que nous allons suivre pour conduire ces travaux. Nous insisterons sur la méthodologie que nous appliquons et sur le plan expérimental que nous mettons en place. Nous détaillerons les moyens que nous mettons en œuvre en support de nos expérimentations.

CHAPITRE II.

METHODOLOGIE – PLAN EXPERIMENTAL

L'objectif de nos travaux est de caractériser finement l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose par rapport aux différents marqueurs cliniques significatifs de cette pathologie afin de pouvoir impliquer davantage cette caractéristique dans le suivi et les améliorations de prise en charge par les activités physiques de ces patients.

En amont des expérimentations que nous allons décrire dans ce chapitre, notre premier travail a été d'établir un document expliquant, pour validation et autorisation du programme, la recherche que nous voulions effectuer. Au-delà des aspects scientifiques du programme, ce document comprenait essentiellement les principes éthiques de cette recherche afin de nous autoriser à conduire les expérimentations. Deux étapes ont été nécessaires :

- validation du programme de recherche par la délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du CHU Grenoble-Alpes afin que celle-ci se constitue porteur du projet,
- validation par le Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) afin d'obtenir les autorisations nécessaires au démarrage de notre recherche.

Après obtention des autorisations, nous avons commencé l'inclusion des patients au programme puis nous avons conduit les expérimentations en assurant la conformité aux bonnes pratiques cliniques. Notons qu'un suivi de la recherche, garantissant le maintien de cette conformité, a été mis en place durant toute la période d'inclusion.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédant, il n'existe pas à ce jour de test ou d'appareil standard permettant l'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire ; c'est pourquoi nous avons d'abord établi deux méthodes d'évaluation de cette endurance, se distinguant par les équipements et les tests afférents.

Nous avons ensuite conduit les tests d'évaluation d'endurance d'abord sur des participants en bonne santé afin de nous assurer de la reproductibilité des tests puis nous avons étendu les expérimentations aux patients atteints de mucoviscidose.

Nous avons comparé les caractéristiques d'endurance des muscles respiratoires des patients à celles de la force de ces muscles et cherché les relations significatives entre ces caractéristiques et les principales variables cliniques pulmonaires et de tolérance à l'effort.

Nous avons poursuivi nos investigations afin de déterminer si la fonction musculaire respiratoire est impliquée lors du développement d'hyperinflation dynamique pulmonaire au cours de l'effort. Ce phénomène de remodelage transitoire des volumes thoraciques durant l'effort est connu pour exercer des limitations à l'exercice chez les patients atteints de pathologies respiratoires obstructives. Nous voulons étudier si de meilleures aptitudes des muscles respiratoires seraient efficaces dans l'effort de lutte contre les contraintes expiratoires.

Enfin, nous avons souhaité évaluer et comparer l'impact de deux protocoles d'entraînement spécifiques des muscles respiratoires sur les variables caractérisant la tolérance à l'effort, les capacités spécifiques musculaires respiratoires, les marqueurs de santé pulmonaire ou encore de qualité de vie des patients.

Nous exposons en détail notre démarche de recherche dans ce chapitre.

Le chapitre comprend cinq sections principales.

Dans la première section, nous présentons les évaluations qui permettent de relever sur les participants aux expérimentations :

- les caractéristiques significatives sur le plan pulmonaire, par l'exploration fonctionnelle respiratoire permettant un rapport des aspects spirométriques et pléthysmographiques,
- les caractéristiques fonctionnelles cardio-respiratoires à l'exercice, en renseignant le protocole suivi pour conduire l'épreuve d'effort maximale des patients atteints de mucoviscidose.

Nous poursuivons sur ces aspects caractérisation en précisant nos choix de test pour rapporter les valeurs de force musculaire périphérique ainsi que nos choix de questionnaires relatifs à la qualité de vie des patients ainsi qu'aux habitudes de pratique en activités physiques.

Nous exposons dans la section suivante les tests mis en place pour caractériser la fonction musculaire respiratoire (participants en bonne santé et patients atteints de mucoviscidose) et, notamment, les tests d'investigation de la force musculaire respiratoire.

Nous prolongeons dans la troisième section cet aspect investigation des caractéristiques de la fonction respiratoire en présentant un volet important dans notre travail : les deux tests distincts développés pour étudier l'endurance des muscles respiratoires.

Dans la quatrième section, nous présentons les spécificités d'emploi des protocoles d'entraînement des muscles respiratoires ainsi que les particularités de conduite pour les patients atteints de mucoviscidose.

Enfin, nous rappelons dans la dernière section notre démarche de recherche, résumant les différentes phases constitutives de ce travail et situant les études que nous avons menées par rapport aux expérimentations.

II.1 CARACTERISATION DES PARTICIPANTS

Les sujets concernés par les évaluations et les expérimentations sont des patients atteints de mucoviscidose. La constitution d'un groupe témoin formé de participants en bonne santé a cependant été nécessaire pour valider les modes d'investigation que nous proposons sur l'endurance des muscles respiratoires et la confrontation à certains résultats établis avec nos patients. L'articulation et l'agencement entre les différents tests effectués par chacun des groupes de participants sont détaillés en fin de chapitre.

II.1.1 Exploration fonctionnelle respiratoire

La spirométrie est, avec la pléthysmographie, l'un des deux examens de référence de la fonction pulmonaire permettant d'évaluer le fonctionnement physiologique des volumes mobilisables (volumes statiques) et des débits (volumes dynamiques).

Dans nos travaux, nous avons utilisé les indices de spirométrie suivants pour caractériser les patients :

- le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS), exprimé en litre par seconde et en % de valeur prédite,
- la capacité vitale forcée (CVF), exprimée en litre et en pourcentage de valeur prédite,
- le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF), permettant d'estimer la sévérité de l'obstruction bronchique.

La pléthysmographie permet une caractérisation de la fonction pulmonaire différente en permettant de déterminer les valeurs des volumes pulmonaires non mobilisables. Pour cette recherche, nous avons collecté les valeurs des variables suivantes :

- la capacité pulmonaire totale (CPT), exprimé en litre et en pourcentage de valeur prédite,
- le volume de résiduel (VR), exprimé en litre et en pourcentage de valeur prédite,
- le rapport VR/CPT, permettant d'estimer la sévérité de l'hyperinflation statique.

Ces examens de référence en pneumologie sont standardisés par la Conférence de consensus des sociétés savantes américaine et européenne de 2005 (Miller et al., 2005).

Les valeurs normales utilisées lors de ce travail sont celles de Celli et al. (2004). Les mesures ont été réalisées sur les moniteurs des services hospitaliers d'exploration fonctionnelle respiratoire des CRCM de Giens et Grenoble, grâce au dispositif Micro 5000 et du logiciel d'analyse ExpAir de la société Medisoft® (Dinan, Belgique).

II.1.2 Exploration fonctionnelle à l'exercice

L'exploration fonctionnelle à l'exercice, communément appelée « épreuve d'effort maximale (EFX) est un test cardio-respiratoire qui permet en condition clinique de diagnostiquer simultanément l'existence de défaillances musculaires, hémodynamiques et métaboliques (McKelvie and Jones, 1989). C'est l'examen fonctionnel de référence pour évaluer la tolérance à l'exercice et déterminer les facteurs limitants chez le sujet sain (Jones and Killian, 2000) mais aussi chez le patient atteint de mucoviscidose (Hebestreit et al., 2015).

Les EFX à charge incrémentale permettent la détermination de la puissance maximale aérobie conjointement à la consommation maximale d'oxygène d'un individu mesurée par le débit maximal d'O₂.

Dans notre travail, nous avons utilisé le test EFX comme un outil pour évaluer et explorer si des liens pouvaient exister entre la tolérance à l'effort (valeurs des variables relevées au cours de l'EFX) et la fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.

De plus, nous avons élaboré un protocole EFX comprenant des manœuvres de capacité inspiratoire à chaque palier afin de déterminer la présence d'hyperinflation dynamique. D'un point de vue mécanistique, ce phénomène est très similaire à celui de l'hyperinflation statique (décrit précédemment § II.1.1). Cependant, si l'hyperinflation statique renvoie à l'état de dégradation du parenchyme pulmonaire provoquant un remodelage thoracique (distension thoracique), l'hyperinflation dynamique se développe au cours de l'effort lorsque l'élévation de la demande ventilatoire ne peut pas être satisfaite en raison de la présence des résistances expiratoires (obstruction bronchique).

II.1.2.1 Protocole suivi pour la conduite de l'EFX

Pour nos travaux, nous avons mis en place un test d'effort incrémental avec détermination préalable de la courbe-enveloppe de spirométrie des participants. En amont de l'EFX, il était demandé la réalisation de trois capacités inspiratoires pour chaque patient afin de déterminer la CI de référence et permettre aux patients de se familiariser à cette manœuvre.

Tous les sujets ont effectué leur EFX sur ergocycle (Ergometrics 800; Ergoline, Bitz, Germany).

L'EFX comporte plusieurs phases successives (voir figure II.1) :

- enregistrement des valeurs de repos (constantes cardiaque, ventilatoire et saturation en oxygène) pendant deux minutes,
- échauffement avec deux minutes de pédalage fixé à 20 Watts pour tous les sujets,
- début du protocole d'exercice selon des paliers temporels fixé à une minute et dont l'incrément est déterminé en fonction de la sévérité de l'atteinte respiratoire des patients et leur sexe :
 - . pour un VEMS < 40% de la valeur prédite, l'incrément était respectivement compris entre +10 et +15 Watts par minute pour les femmes et les hommes,

- . pour un VEMS > 40% de la valeur prédite, l'incrément était respectivement compris entre +15 et +20 Watts par minute pour les femmes et les hommes,
- augmentation de la puissance jusqu'à épuisement et la fréquence de pédalage était comprise entre 55 et 65 rotations par minute.
- après atteinte du pic d'effort, phase de récupération et retour au calme de cinq minutes (sans interrompre brutalement l'effort en continuant un pédalage doux jusqu'à ce que les paramètres cardiaque et ventilatoire décroissent et reviennent à des valeurs proches de celle de l'état de repos).

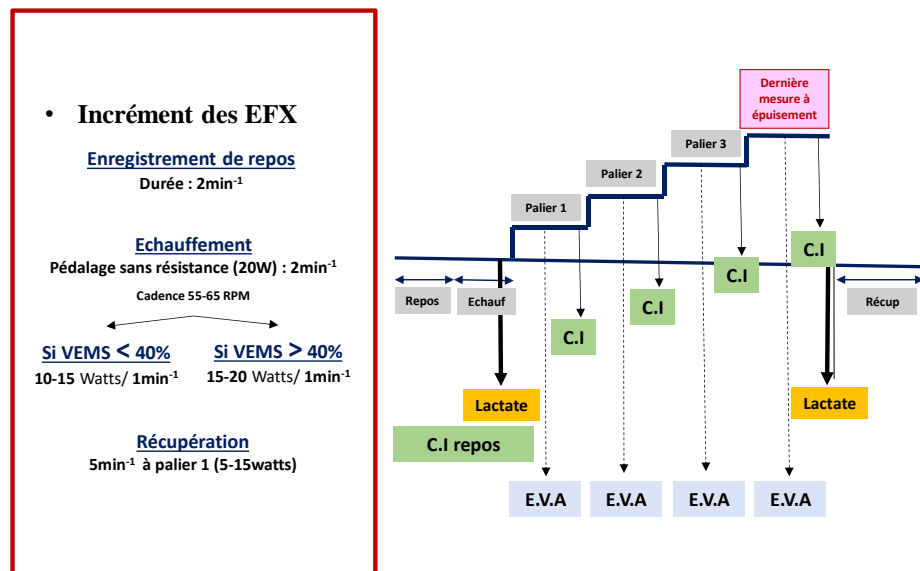


Figure II-1. Schéma récapitulatif du protocole EFX.

II.1.2.2 Grandeurs relevées au cours de l'EFX

II.1.2.2.1 Paramètres cardiorespiratoires

Les échanges gazeux et la fréquence cardiaque sont mesurés continuellement par un ergospiromètre de type Ergocard (Medisoft, Dinan, Belgique) calibré avant chaque test. Les paramètres cardiorespiratoires ont été moyennés sur les 30 dernières secondes de chaque palier durant l'exercice.

II.1.2.2.2 Mesures répétées de la Capacité Inspiratoire

Dans ce travail, le protocole de l'EFX comprend la mesure répétée de la capacité inspiratoire. Cette manœuvre volontaire consiste en une inspiration maximale consécutive à une expiration normale et a pour but de détecter la survenue du phénomène d'hyperinflation dynamique (développé ci-après), facteur ventilatoire limitant de la tolérance à l'effort.

En pratique, l'hyperinflation dynamique pulmonaire est détectée par une diminution de la capacité inspiratoire corrélée à l'augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration EELV (*EELV: end expiratory lung volume*). Le principe physiologique est le suivant : lorsque EELV augmente, le volume courant se déplace dans le volume de réserve inspiratoire et donc vers la portion gauche de la courbe enveloppe (débit-volume).

Le phénomène d'hyperinflation dynamique est alors repérable à l'œil nu et de façon analogique puisque, comme nous le montrons sur le schéma de la figure II.2, il induit un décalage du volume courant vers les hauts volumes pulmonaires (Johnson et al., 1999).

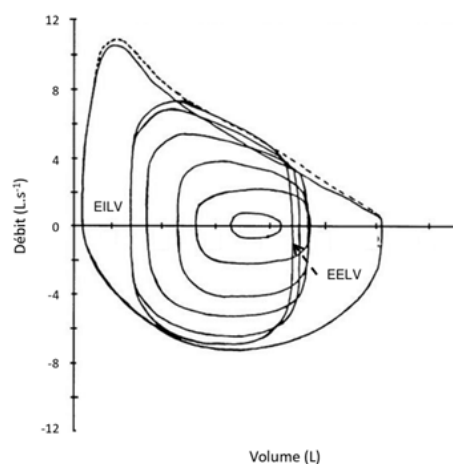


Figure II-2. Mesures répétées de la capacité inspiratoire (Johnson et al. 1999).

La résistance augmentée des débits expiratoires (VEMS diminué) et la réduction des capacités, telle la CVF, participent au développement de ce phénomène à l'exercice. Induisant une ventilation à hauts volumes, les patients souffrent en fait d'une adaptation désavantageuse de la mécanique ventilatoire pouvant accroître l'inconfort de la dyspnée d'effort et précipiter l'arrêt de l'exercice (O'Donnell D, 2008; Stevens, 2017).

Notre choix d'effectuer une mesure répétée de CI au cours de l'effort pour détecter la présence ou non d'hyperinflation dynamique repose sur l'idée que les patients développant cette particularité à l'effort ont, potentiellement, une fonction musculaire respiratoire altérée. En effet, une particularité de ce phénomène est l'augmentation de la pression intra-thoracique du fait que les poumons ne sont pas correctement vidangés après l'expiration.

Du point de vue de la musculature respiratoire, l'hyperinflation pulmonaire induit un remodelage du diaphragme à l'exercice bien démontré chez les patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive. En effet, il est constaté un aplatissement des coupes diaphragmatiques accompagné d'une diminution de la capacité de mise en tension/longueur de ce muscle. Cette adaptation peut paraître favorable car elle permet aux muscles respiratoires une production de force non altérée, voire supérieure à celle de sujets en bonne santé (Similowski et al., 1991). Cependant, elle est aussi susceptible d'induire une fatigabilité diaphragmatique précoce au cours de l'effort par le travail inspiratoire plus important qu'elle induit (Laveneziana et al., 2019; Similowski et al., 1991).

Soulignons que l'hyperinflation dans son aspect dynamique (HD) est un phénomène transitoire, réversible à l'arrêt de l'exercice après quelques manœuvres expiratoires forcées et réduction du débit ventilatoire.

Il a été montré, chez le patient atteint de mucoviscidose (comme chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive), que le développement d'hyperinflation dynamique est associé à la sévérité de la maladie pulmonaire (Alison et al., 1998; Regnis et al., 1991; Regnis et al., 1996; Stevens, 2017; Stevens et al., 2013).

De plus, les patients présentant cette particularité d'adaptation ventilatoire à l'exercice manifestent aussi une symptomatologie de l'intolérance à l'exercice plus forte que ceux ne développant pas d'hyperinflation dynamique. En effet, la dyspnée induite par l'exercice est amplifiée par ce phénomène (Stevens et al., 2013) et la tolérance à l'exercice en est négativement impactée (Regnis et al., 1991; Regnis et al., 1996; Stevens et al., 2013).

De façon intéressante, les travaux de Alison et al. (1998) ont aussi mis en évidence ce phénomène au cours d'un exercice de pédalage brachial, renvoyant à la question de l'impact du développement d'hyperinflation dynamique pulmonaire au cours des activités physiques

quotidiennes sollicitant non seulement les membres inférieurs (lors des déplacements, par exemple) mais aussi les mouvements des membres supérieurs (activité de portage, de rangement, etc.), émettant l'hypothèse que ces activités pouvaient alors être réduites chez les patients présentant de l'hyperinflation dynamique pulmonaire du fait des sensations d'inconfort qu'elle induit.

Dans ce travail, nous envisageons pour la première fois que les patients atteints de mucoviscidose et présentant une fonction musculaire respiratoire intègre (force et endurance) sont susceptibles de présenter aussi une meilleure tolérance à l'exercice en retardant l'apparition et l'impact négatif de l'hyperinflation dynamique, ceci indépendamment de la sévérité de l'atteinte pulmonaire qui les affecte.

II.1.2.2.3 Lactatémie et symptômes de l'effort

La lactatémie est déterminée au repos et après épuisement, à partir d'un micro-prélèvement capillaire à l'oreille (Lactate Plus, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, USA).

L'échelle de Borg (Borg, 1982) est utilisée afin d'évaluer le niveau d'essoufflement et l'inconfort musculaire des jambes au repos puis au cours de chaque palier et à l'épuisement. Nous avons veillé à familiariser les participants à l'échelle graduée de 6 à 20 ainsi qu'aux questions auxquelles ils devaient répondre et à l'ordre systématique dans lequel elles seraient posées.

II.1.2.2.4 Variables EFX retenues

Nous considérons les variables issues de l'EFX suivantes :

- la puissance maximale aérobie (P_{pic}) exprimée en watts,
- la fréquence cardiaque maximale (FC_{pic}) exprimée en battement par minute ($bpm \cdot min^{-1}$),
- la fréquence cardiaque relative à la valeur théorique exprimée selon la formule d'Astrand Astrand and Ryhming (1954) : $FC_{pic}(\%pred) = FC_{pic} / (220 - \text{âge})$,
- le débit maximal en dioxygène ($\dot{V}O_{2pic}$) exprimé en millilitres par minute ($mL \cdot min^{-1}$) et en millilitres par minute par kilogramme ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$),
- le débit maximal en dioxygène relative à la valeur théorique exprimée selon la formule de Jones et al. (1985) :
 $\dot{V}O_{2pic}(\%pred) = \dot{V}O_{2pic} / [0,046 \times \text{taille} - 0,021 \times \text{âge} - 0,62 \times (0 \text{ si H, } 1 \text{ si F}) - 4,31]$,
- le débit maximal en dioxyde de carbone $\dot{V}CO_{2pic}$ en millilitres par minute ($mL \cdot min^{-1}$),
- le débit maximal ventilatoire $\dot{V}E_{pic}$ en litre par minute ($L \cdot min^{-1}$),
- le débit maximal ventilatoire relatif à la ventilation maximale volontaire $\dot{V}E_{pic}(\%VMV_{12sec})$.

Nous considérons aussi les variables respiratoires du quotient respiratoire (RER_{pic}), de l'équivalent ventilatoire en dioxygène ($\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$) et en dioxyde de carbone ($\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_{2pic}$).

De plus, nous rapportons les valeurs obtenues pour la mesure de la capacité inspiratoire selon l'écart ΔCI entre la dernière CI enregistrée (CI à effort maximal) et la CI de référence de repos.

Enfin, nous rapportons l'écart $\Delta EELV$ entre le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) à effort maximal et celui de repos.

II.1.3 Evaluations musculaires périphériques

Afin de disposer d'une caractérisation musculaire globale, nous avons évalué au cours de ce travail les forces volontaires maximales des membres supérieurs et inférieures des patients.

II.1.3.1 Force isométrique de préhension de la main

La force volontaire maximale isométrique de préhension du membre supérieur a été évaluée avec une poignée dynamomètre Jamar®.

En station debout, en position anatomique neutre, le participant tient la poignée Jamar® dans sa main dominante, épaule relâchée avec l'avant-bras positionné à 90° par rapport au bras. Après un décompte de 3 secondes par l'expérimentateur, le participant produit le serrage le plus fort possible sur la poignée. Chaque essai est suivi d'au moins une minute de repos. L'exercice est poursuivi jusqu'à obtention d'un plateau d'au minimum deux essais dont l'écart n'excède pas 10%. La meilleure valeur est retenue. Le résultat du test est rapporté en kilogrammes (kg) et en valeur prédite (%pred) selon les équations de prédiction fournies par Hogrel et al. (2007):

- équation de prédiction du test Handgrip pour la main droite :

$$\text{Force (N)} = 225,17 + (-1,22 \times \text{âge}) + (134,93 \times \text{sexe}) + (1,34 \times \text{poids}) \quad (\text{sexe} = 1 \text{ si } H, = 0 \text{ si } F)$$

- équation de prédiction test Handgrip pour la main gauche :

$$\text{Force (N)} = 211,93 + (-1,26 \times \text{âge}) + (124,96 \times \text{sexe}) + (1,49 \times \text{poids}).$$

II.1.3.2 Force isométrique du quadriceps

Nous avons également considéré la valeur de la force volontaire maximale isométrique du quadriceps des patients en utilisant le dynamomètre Microfet2® et la méthode rapportée et validée chez le patient BPCO par Bachasson et al. (2013).

Après avoir identifié la jambe dominante pour réaliser l'effort, le sujet est positionné en station assise de façon à ce que le pli du genou soit au bord de la table de manipulation et permette la mobilité du bas de jambe (l'angle de flexion genou-hanche à 90°), le dos rond, légèrement voûté en cyphose et les bras croisés sur la poitrine.

Le dynamomètre est fixé au pied de la table en alignement avec la jambe du patient. Une sangle est positionnée sur la surface de contact-force du dynamomètre et enroule la partie basse du tibia des patients. Après avoir assuré la mise en tension (afin d'éviter toute fausse-mesure due aux à-coups musculaires par exemple), le sujet doit développer la plus grande force selon le schéma moteur de « tirer dans un ballon » en continu après décompte de trois secondes de l'expérimentateur. Chaque essai est suivi d'au moins une minute de repos. L'exercice est poursuivi jusqu'à obtention d'un plateau d'un minimum de deux essais dont l'écart n'excède pas 10%. La meilleure valeur est retenue.

Le résultat du test, rapporté en newtons (N) est transformé selon le couple force-longueur en Newtons mètre (nb : bras de levier = segment entre interligne articulaire du genou et de la malléole) ainsi qu'en valeur de prédiction selon les équations de Hogrel et al. (2007) :

- équation de prédiction du test d'extension du quadriceps pour la jambe droite :

$$\text{Force (N)} = 66,37 + (-0,87 \times \text{âge}) + (46,09 \times \text{sexe}) + (1,21 \times \text{poids}) \quad (\text{sexe} = 1 \text{ si } H, = 0 \text{ si } F)$$

- équation de prédiction test d'extension du quadriceps pour la jambe gauche :

$$\text{Force (N)} = 78 + (-0,87 \times \text{âge}) + (49,70 \times \text{sexe}) + (0,96 \times \text{poids}).$$

Au cours de ces évaluations spécifiques musculaires, tous les participants ont été vivement encouragés par l'expérimentateur dans leur performance. Pour chaque test, un maintien d'environ cinq secondes de la contraction maximale volontaire était requis et contrôlé par chronomètre.

II.1.4 Questionnaires

Au cours de ce travail, nous avons également évalué par questionnaire le niveau de qualité de vie des patients, l'impact des symptômes respiratoires, i.e. la toux et les glaires durant les activités journalières des patients ainsi que le niveau d'activité physique (voir annexe A).

II.1.4.1.1 Evaluation de la qualité de vie

Le questionnaire CFQ14+ est un questionnaire international validé et développé dans sa première version en français (Henry et al., 2003). Il permet l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. Auto-administré, il nécessite 15 minutes de temps de remplissage par les patients. Il permet de déterminer les scores d'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients selon une échelle de graduation allant de 1 à 4 (1 : impact léger, 2 : impact modéré, 3 : impact sévère, 4 : impact très sévère).

Le score obtenu est ensuite calculé et exprimé sur une échelle de 100 points par item. Un score de 100 renvoyant à une absence d'impact de la maladie sur un item.

Neuf caractéristiques (items) de la qualité de vie sont évaluées :

- le fonctionnement physique,
- le statut émotionnel,
- le rôle social,
- la sensation d'embarras,
- le poids du traitement.
- l'énergie, le bien-être,
- les limitations sociales,
- l'image de soi,
- le comportement alimentaire,

II.1.4.1.2 Evaluation de l'impact des symptômes respiratoires

A l'origine, le questionnaire CASA-Q a été conçu pour évaluer les symptômes respiratoires et leurs impacts du patient BPCO (Crawford et al., 2008). La symptomatologie respiratoire entre la mucoviscidose et la BPCO sont comparables et il nous a semblé intéressant de proposer ce questionnaire à notre population de patients afin d'explorer spécifiquement les symptômes de la toux et des expectorations ainsi que leur impact physique et psychologique.

Documenté en 10 minutes, ce questionnaire auto-administré renseigne quatre scores subdivisés en deux grandes catégories :

- un score de symptômes pour la toux (score COUS) et ses impacts sur la sensation de fatigue et l'essoufflement, le réveil nocturne, la gêne qu'elle provoque dans les lieux publics ou encore la sensation de dérangement qu'elle induit pour le patient par rapport à ses pairs se trouvant dans un même lieu (score COUI),
- un score associé à l'expectorât (score SPUS) et, comme pour la toux, un score des impacts physique et psychologique (score SPUI).

II.1.4.1.3 Evaluation de l'activité physique

Le questionnaire de Baecke (Baecke et al., 1982) a été utilisé dans sa version française actualisée de 2011 (AQAP) (Vol et al., 2011). Il permet l'évaluation l'implication habituelle des sujets en activité physique selon trois indices :

- indice d'activité physique au travail,
- indice d'activité physique sportive,
- indice d'activité physique de loisir.

De façon auto-rapportée, ce questionnaire est renseigné en 15 minutes. La somme des trois indices cités ci-dessus permet d'établir un score global d'activité physique sur un total de 15 points (5 points par indice).

II.2 CARACTERISATION DE LA FONCTION MUSCULAIRE RESPIRATOIRE

Les muscles respiratoires appartiennent à la famille des muscles squelettiques et sont caractérisés par des fonctions telles que les capacités de produire de la force et de l'endurance.

La force est, par définition, la capacité d'un muscle ou d'un groupe musculaire à développer une force maximale au cours d'une contraction. Traduite selon une unité de pression, le kilo pascal (kPa) ou le centimètre d'eau (cmH₂O), la force des muscles respiratoires est évaluée de façon courante au cours des pratiques cliniques par l'évaluation des pressions statiques maximales volontaires enregistrées au cours d'une inspiration ($P_{I_{max}}$) ou d'une expiration ($P_{E_{max}}$).

Lors d'explorations fonctionnelles plus invasives, la force des muscles respiratoires peut être évaluée au cours de contractions involontaires par les pressions œsophagiennes (P_{oe}), gastriques (P_{ga}), abdominales (P_{abd}) et transdiaphragmatiques (P_{di}) obtenues lors de stimulations phréniques magnétiques ou électriques du nerf.

L'endurance est la capacité d'un muscle ou d'un groupe musculaire à soutenir une intensité de travail dans le temps. L'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires est peu pratiquée au cours des consultations cliniques, avec une exception pour les champs professionnels de l'Activité physique adaptée et de la kinésithérapie de réhabilitation. L'endurance des muscles respiratoires est généralement évaluée au cours de protocole de recherche clinique par l'aptitude à soutenir un niveau élevé de ventilation ou la capacité à respirer contre une résistance élevée dans le temps.

L'évaluation des muscles respiratoires est une mesure physiologique qui bénéficie de recommandations de bonnes pratiques conjointes des sociétés savantes américaine et européenne (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002) et d'une toute récente mise à jour par l'European Respiratory Society (Laveneziana et al., 2019). Au cours de ce travail, chaque test visant à évaluer une caractéristique musculaire respiratoire a été réalisé au regard de ces recommandations.

II.2.1 La force

Depuis la description de Black and Hyatt (1969) à la fin des années 60, la technique des pressions buccales volontaires maximales est couramment utilisée au cours des routines cliniques chez le patient. Simple à réaliser, tant chez le sujet jeune que chez la personne âgée, la force musculaire respiratoire est traduite par les mesures de la dépression inspiratoire et de la pression expiratoire, toute deux rapportées selon l'unité du centimètre d'eau (cmH₂O). Notons dès à présent que tout au long de ce document, le terme générique de pression sera utilisé au détriment du terme dépression (inspiratoire) dans un souci de fluidité de lecture.

Pour notre recherche, nous avons utilisé un analyseur de pression comprenant une pièce buccale à moule labial soit le dispositif Micro RPM ; Micromedical® (Carefusion, San Diego, California, USA) (figure II.3).

Ce dispositif comporte une fuite (≈ 2 mm de diamètre) qui assure une fuite d'air prévenant la fermeture de la glotte pendant les manœuvres inspiratoires maximales.

Les pressions inspiratoire et expiratoire maximales sont obtenues selon une standardisation de la méthode qui concerne :

- la fuite standardisée,
- les volumes pulmonaires des manœuvres (VR, CPT),
- l'utilisation d'un pince-nez,
- un nombre suffisant de répétitions (minimum 5),
- le maintien du temps de pression (minimum 1sec).
- un embout buccal,
- la position (patient assis),



Figure II-3. Analyseur de pression Micro RPM Micromedical®

Notons qu'il existe peu de contre-indications à cette exploration fonctionnelle excepté pour les sujets présentant une pathologie cardiaque instable, un récent pneumothorax ou bien un état de cicatrisation abdominale/thoracique post chirurgicale pour lesquels la contre-indication est absolue. De façon plus relative, il est laissé à l'appréciation du médecin l'application de ces tests pour un patient présentant un état d'ostéoporose dorsal important, un anévrisme, une hernie (discale et/ou inguinale) ou une maladie de Kahler (Troosters T, 2005).

Nous illustrons la mesure de la force inspiratoire sur la figure II-4.

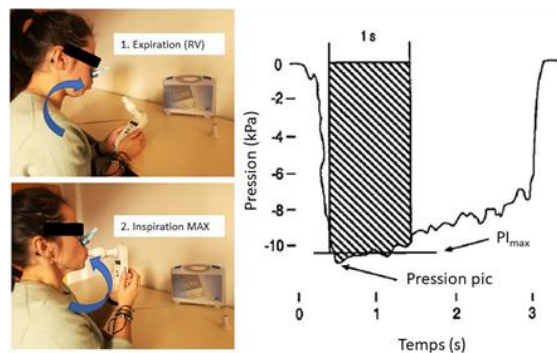


Figure II-4. Relevé de la Pression d'Inspiration maximale

Cette mesure de la pression statique inspiratoire maximale à la bouche (cmH₂O) est réalisée au cours d'une inspiration forcée volontaire (manœuvre de Müller) consécutive à une expiration maximale plaçant le volume pulmonaire de l'exécutant proche du volume résiduel. Dans ce mémoire, nous désignons par PI_{max} la force inspiratoire maximale.

Nous donnons sur la figure II.5 une illustration de la mesure de la force expiratoire.

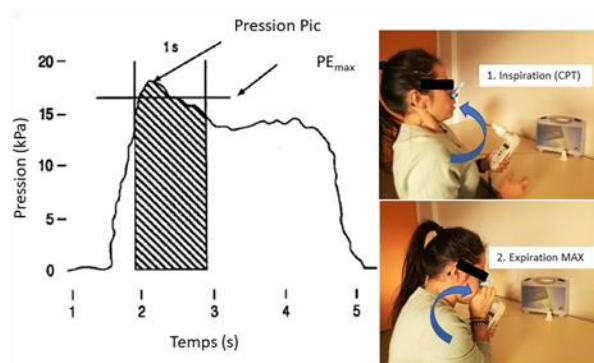


Figure II-5. Relevé de la Pression d'Expiration maximale

La mesure de la force expiratoire est réalisée au cours d'une expiration forcée volontaire (manœuvre de Valsalva) consécutive à une inspiration maximale plaçant le volume pulmonaire de l'exécutant proche de la capacité pulmonaire totale. Nous notons cette force $\mathbb{P}E_{\max}$.

Concernant les valeurs normales, il est rapporté dans la littérature des intervalles de valeurs en fonction du sexe et du dispositif de l'appareil de mesure (pièce buccale rigide ou souple). Les différences qui existent entre ces valeurs sont attribuables aux diverses méthodologies pouvant être utilisées (niveau pulmonaire lors de l'enregistrement des pressions, nombre de répétitions pour obtenir la meilleure valeur, ...). Ainsi, il est rapporté dans les recommandations de 2002 (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002) un ordre de grandeur de la $\mathbb{P}I_{\max}$ de 70,4 à 94,8 cmH₂O pour les femmes et de 105,1 à 129,6 cmH₂O pour les hommes. Pour les valeurs normales de la $\mathbb{P}E_{\max}$, il est rapporté un ordre de grandeur de 88,7 à 164,2 cmH₂O pour les femmes et de 139,7 à 238,6 cmH₂O pour les hommes.

De plus, il existe des équations de prédiction qui permettent d'estimer la force des muscles respiratoires (Domenech-Clar et al., 2003; Heinzmann-Filho et al., 2012b; Wilson et al., 1984).

Au cours de ce travail nous avons choisi d'utiliser les équations de prédiction fournies par Wilson et al. (1984) puisque ce sont les seules à proposer des régressions concernant une population d'hommes et de femmes adultes.

Pour $\mathbb{P}I_{\max}$, les équations de valeurs prédites sont :

- femmes : $\mathbb{P}I_{\max} \text{ (cmH}_2\text{O)} = -43 + (0,71 \times \text{taille (cms)})$,
- hommes : $\mathbb{P}I_{\max} \text{ (cmH}_2\text{O)} = 142 - (1,03 \times \text{âge (années)})$.

Pour la $\mathbb{P}E_{\max}$, les équations de valeurs prédites sont :

- femmes : $\mathbb{P}E_{\max} \text{ (cmH}_2\text{O)} = 3,5 + (0,55 \times \text{taille (cms)})$,
- hommes : $\mathbb{P}E_{\max} \text{ (cmH}_2\text{O)} = 180 - (0,91 \times \text{âge (années)})$.

Nous rapportons ainsi $\mathbb{P}I_{\max}$ et $\mathbb{P}E_{\max}$ en « valeurs absolues » (ce sont les valeurs expérimentales relevées en cmH₂O) ainsi qu'en « valeurs relatives » (c'est-à-dire en pourcentage des valeurs de prédiction (%pred) obtenues par les équations de Wilson).

La détermination de la meilleure valeur pour $\mathbb{P}I_{\max}$ et $\mathbb{P}E_{\max}$ est effectuée après un nombre de répétitions des manœuvres pouvant aller au-delà de cinq mouvements respiratoires maximaux. Nous avons sélectionné la meilleure valeur parmi les trois valeurs maximales de chaque test dont l'écart entre mesures n'excédait pas 10 % (Enright et al., 1994; Troosters T, 2005).

II.2.2 L'endurance

Avec environ 30 000 contractions par jour, les muscles respiratoires, notamment inspiratoires, travaillent quotidiennement et activement selon un régime endurant.

Contrairement à l'évaluation de la force, il n'existe pas pour l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires de technique standardisée mais seulement certaines méthodes qui renvoient à des protocoles d'effort ainsi qu'à des outils de mesures différents (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002; Laveneziana et al., 2019).

Dans Troosters et al. (2005), les auteurs soulignent que l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires est utile lorsque la faiblesse inspiratoire est discrète, ce qui caractérise souvent les populations atteintes de maladies respiratoires obstructives comme la mucoviscidose. De plus, si des liens existent entre la force et l'endurance des muscles respiratoires, la détermination de la force seule ne permet pas de prédire la capacité d'endurance de ces mêmes muscles.

Ainsi, l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires apparaît être un élément déterminant pour comprendre le rôle que joue la fonction musculaire respiratoire dans la limitation de la tolérance à l'exercice des patients atteints de mucoviscidose.

Alors que les mesures de $\mathbb{P}I_{max}$ et $\mathbb{P}E_{max}$ sont couramment utilisées pour caractériser la fonction musculaire respiratoire globale des patients atteints de mucoviscidose, nous nous sommes questionnés sur la pertinence physiologique de ces mesures.

Bien sûr, la diminution de la force des muscles respiratoires chez le patient atteint de mucoviscidose peut être corrélée à :

- l'hyperinflation statique (distension thoracique),
- un statut nutritionnel faible,
- la sévérité de l'atteinte respiratoire et celle du niveau infectieux du patient,
- la sensation de dyspnée d'effort et une moindre tolérance à l'exercice ;

cependant, il est rare de devoir produire des pressions maximales respiratoires dans la vie quotidienne.

Aussi, la sensibilité des mesures de la force et la capacité à détecter, par leur interprétation, des altérations précoces de la fonction des muscles respiratoires comme, par exemple, une fatigabilité accrue, nous paraissent discutables.

En effet, au cours des premiers stades des pathologies pulmonaires obstructives, un effet d'entraînement des muscles respiratoires est rapporté. Cela est le cas chez les patients atteints de mucoviscidose, qui présentent des mesures de $\mathbb{P}I_{max}$ et de $\mathbb{P}E_{max}$ normales voire supérieures à celles observées chez les personnes en bonne santé (Dekerlegand et al., 2015; Heinzmann-Filho et al., 2012a; Similowski et al., 1991). D'autre part, il existe peu d'études chez ces patients dont l'objectif été simplement l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires (Chatham et al., 1994; Enright et al., 2007; Keens et al., 1977; Leroy et al., 2011; Magnet et al., 2017).

Cette littérature restreinte ne permet pas l'émergence de consensus clinique quant à savoir si l'endurance musculaire respiratoire est conservée ou dégradée tant les méthodes expérimentales, l'absence de groupe contrôle ou encore l'âge des participants varient d'une étude à l'autre.

De même, aucune étude ne rapporte une comparaison entre les significations cliniques de l'endurance et de la force musculaire respiratoire chez ces patients. Enfin, notons qu'il n'a jamais été recherché si des liens existent entre l'endurance des muscles respiratoires et les marqueurs cliniques de santé importants tels que les variables relatives à la fonction pulmonaire, la fonction musculaire périphérique, la tolérance à l'exercice (VO_{2pic}) ou encore la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

Ces constats renforcent l'intérêt de nos objectifs de recherche dans lesquels nous visons à évaluer l'endurance des muscles respiratoires de sujets adultes porteurs de mucoviscidose, au moyen de deux méthodes différentes, et à rechercher si des liens existent entre cette grandeur caractéristique et les marqueurs cliniques significatifs de la santé globale de ces patients.

II.3 EVALUATION DE L'ENDURANCE MUSCULAIRE RESPIRATOIRE

Nous avons évalué la fonction de l'endurance musculaire respiratoire au moyen de deux tests incrémentaux issus de méthodologies différentes.

Un intérêt de cette confrontation entre deux méthodes était tout d'abord de comparer la reproductibilité des mesures de chacune, ceci par application à un groupe de participants en bonne santé. Un autre intérêt ensuite était d'appliquer ces méthodes d'évaluation à la population des patients atteints de mucoviscidose afin de dégager si un test était plus adapté pour l'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire dans cette pathologie. Enfin, il apparaissait

intéressant de pouvoir aussi comparer les performances du groupe de patients atteints de mucoviscidose à celles du groupe de participants en bonne santé.

Nous avons ainsi confronté :

- un test inspiratoire à charge incrémentale exprimé en fonction de la $\mathbb{P}I_{\max}$ (IRB),
- un test ventilatoire à charge incrémentale exprimé en fonction de la $\dot{V}E_{\max}$ (IHE).

Deux appareils spécifiques, généralement utilisés pour l'entraînement des muscles respiratoires et faisant partie des outils du professionnel en activité physique adaptée, ont été utilisés au cours de ces évaluations : le PRO2® et le Spirotiger®.

II.3.1 Test inspiratoire à résistance incrémentale, *Inspiratory resistive breathing*, (IRB)

II.3.1.1 Prérequis

Pour ce test, une simple évaluation de la force inspiratoire maximale est requise.

La $PI_{\max ; \text{pro2}}$ est déterminé en pré-test, directement mesuré par le dispositif PRO2®. Après répétition de trois manœuvres inspiratoires maximales avec un repos minimum d'une minute entre chaque essai, la meilleure valeur obtenue est retenue et exprimée en unité de pression (cmH₂O). Pendant le test, chaque sujet a été vivement encouragé à produire sa meilleure performance.

II.3.1.2 Equipement et mise en place du test

Le dispositif PRO2® (Design Net, Smithfield, USA) est un équipement du commerce grand public (voir figure II.6) qui fonctionne via une application téléchargeable gratuite et permet l'entraînement des muscles respiratoires par la réalisation de mouvements inspiratoires dont la résistance d'exécution peut être ajustée. Au cours de ce travail, nous avons développé grâce à une coopération avec ses concepteurs, un protocole d'endurance incrémental automatisé, spécialement créé pour notre recherche et correspondant aux recommandations actuelles. Cet appareil consiste en un outil connecté par voie Bluetooth à une interface digitale qui permet de suivre en temps réel l'évolution de la performance de l'effort.



Figure II-6. Dispositif PRO2®

En position assise, le sujet est accoudé sur une table, les deux mains sur l'appareil, la chaîne dorsale étirée vers le haut de façon à permettre la meilleure amplitude des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux. Un pince nez est mis en place ainsi qu'un filtre-embout consommables afin de prévenir toute contamination croisée pour les participants de ce protocole de recherche. De plus, un soin particulier est porté à la désinfection de cet appareil après chaque utilisation.

II.3.1.3 Déroulement du protocole d'effort

II.3.1.3.1 Pré-test

Les étapes du pré-test sont :

- communication et explication au participant des consignes de réalisation du test,
- familiarisation du participant avec l'échelle « Borg » (graduée de 6 à 20),
- détermination de la $PI_{\max;pro2}$ du participant, considérée comme la répétition maximale de référence (le 1 RM inspiratoire).

II.3.1.3.2 Test, protocole d'effort maximal

Au cours du test IRB, la temporalité des cycles respiratoires est contrôlée et consiste en une inspiration de trois secondes suivie d'une expiration/relâchement de cinq secondes. Le niveau de résistance inspiratoire est fixé à 30% de la $PI_{\max;pro2}$ pour le premier palier et est augmenté de +10% tous les 20 cycles respiratoires. Les participants doivent inspirer à travers d'un embout buccal fixé au PRO2® ; l'expiration est effectuée à l'extérieur de l'appareil.

L'échec de la tâche a été défini comme l'impossibilité d'atteindre ou de maintenir la cible de pression inspiratoire pendant au moins 1,5 seconde au cours de trois inspirations consécutives, malgré les vifs encouragements verbaux de l'expérimentateur.

Le PRO2® fournit un retour visuel continu sur la pression inspiratoire produite par les participants et la pression cible. Notons que le temps moyen de chaque palier s'est élevé à 3.3 minutes.

II.3.1.4 Détermination de la capacité d'endurance des muscles inspiratoires

L'endurance des muscles respiratoires est déterminée comme étant le dernier palier accompli soit la dernière série de 20 inspirations terminées (Figure II.7).

La performance maximale enregistrée est exprimée en pression inspiratoire absolue et relative (PI_{\max} en cmH_2O et PI_{\max} en % de $PI_{\max;pro2}$).

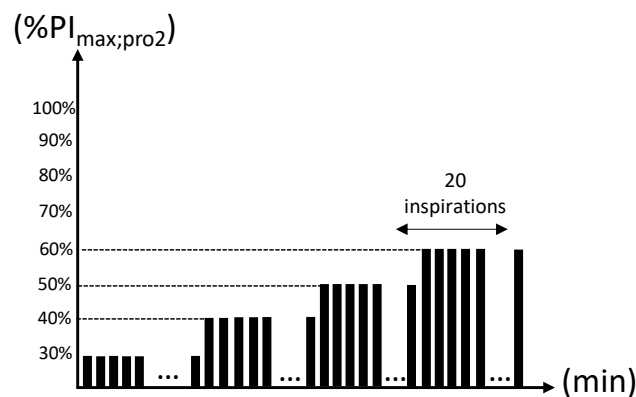


Figure II-7. Protocole d'essais

La durée de réalisation correcte du test avant l'échec de la tâche et le nombre total d'inspirations sont relevés. De plus, les sensations subjectives de l'effort :

- les niveaux de perception de l'essoufflement,
 - la difficulté musculaire respiratoire à effort maximal
- sont également rapportées selon le score de l'échelle de Borg.

II.3.2 Test ventilatoire à charge incrémentale, *Isocapnic hyperpnea endurance*, (IHE)

II.3.2.1 Prérequis

Pour ce test, les valeurs des mesures de la ventilation maximale volontaire évaluée sur 12 secondes (VMV_{12sec}) et de la capacité vitale forcée sont requises. Nous utilisons les valeurs obtenues au cours d'un test de spirométrie effectué en amont de l'épreuve d'endurance ventilatoire.

II.3.2.2 Equipement et mise en place du test

Le dispositif Spirotiger® (Idiag, Fehraltorf, Switzerland) est un équipement spécifique d'entraînement des muscles respiratoires, disponible dans le commerce grand public (Figure II.8). Il permet de maintenir une ventilation de type hyperpnée grâce à une réinspiration partielle par le participant de son propre CO_2 expiré afin de garantir le maintien de la capnie normale au cours de l'effort.

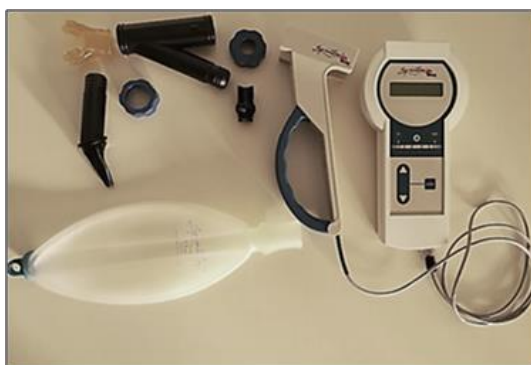


Figure II-8. Dispositif Spirotiger®

Nous avons choisi d'appliquer ce test tel qu'il a été décrit dans la littérature (Verges et al., 2009b; Villiot-Danger et al., 2011; Vincent et al., 2016). Soulignons que des valeurs normales ont été récemment établies auprès de 161 sujets en bonne santé sur un intervalle d'âge de 25 à 80 ans (Vincent et al., 2016).

Une familiarisation de l'expérimentateur à ce dispositif est nécessaire, impliquant plusieurs manipulations, afin de pouvoir diriger ensuite au mieux le participant au cours du test.

Pour cette évaluation, le participant est positionné selon les mêmes critères que pour le test IRB, en position assise. Un pince nez est également mis en place. Un filtre-embout n'est pas nécessaire pour cet appareil car il est entièrement démontable et ne contient pas de pièces électroniques sur sa partie en contact avec la bouche des sujets. De plus, cet appareil est conçu de façon à pouvoir subir une désinfection selon les protocoles sanitaires établis les unités d'exploration fonctionnelle hospitalière (succession de plusieurs bains désinfectants à l'Anios®).

II.3.2.3 Déroulement du protocole d'effort

Le test d'endurance IHE consiste en un test d'hyperpnée en condition isocapnique avec des niveaux croissants de ventilation minute jusqu'à l'échec de la tâche.

Les participants doivent respirer à travers un embout buccal relié à un sac de réinhalation (*rebreathing*) et à l'air ambiant selon un mouvement respiratoire continu (il n'y a pas de point d'arrêt entre les temps inspiratoire et expiratoire). La valve du dispositif est bi-directionnelle.

Pour le mouvement expiratoire, le participant doit souffler dans le dispositif, ce qui a pour effet de gonfler le sac de réinhalation, puis, une fois celui-ci rempli, d'évacuer le trop-plein d'air par ouverture de la valve et rejet de l'air en dehors de l'appareil.

Dans la continuité, le participant doit effectuer son inspiration, ce qui a d'abord pour effet de réinspirer l'air contenu dans le sac de réinhalation et d'assurer ainsi le maintien de la capnie puis de déclencher la valve et permettre au participant l'inspiration d'air ambiant.

II.3.2.3.1 Pré-test

Les étapes du pré-test sont :

- communication au participant des consignes de réalisation du test,
- familiarisation du participant avec l'échelle « Borg » (graduée de 0 à 20),
- détermination du volume du sac de réinhalation (50% CVF) et détermination de la fréquence respiratoire de chaque palier selon la VMV_{12sec} et le volume du sac de réinhalation, comme décrit ci-après pour le premier palier :
 - . calcul de 30% de la VMV_{12sec} ,
 - . détermination de la fréquence respiratoire cible de travail :
$$FR = 30\% VMV_{12sec} / (1,1 \times \text{taille sac de réinhalation})$$
(le coefficient 1.1 correspond à l'index ré-inspiratoire de l'air ambiant inspiré en plus du volume du sac lors de l'effort inspiratoire).

II.3.2.3.2 Test, protocole d'effort maximal

Le volume du sac est fixé à 50% de la capacité vitale forcée.

La fréquence respiratoire est le paramètre d'incrémentement du test puisque le volume courant est fixe (volume du sac de réinhalation).

Pour le premier palier, FR est ajustée afin obtenir une ventilation minute correspondant à 30% de VMV. Ensuite, FR est incrémentée toutes les trois minutes de +10% VMV afin augmenter le débit ventilatoire ciblé par le niveau du palier de travail.

L'échec de la tâche a été défini comme l'incapacité du participant à atteindre ou maintenir le niveau ventilatoire demandé après avoir été fortement encouragé par l'expérimentateur. L'échec peut résulter des situations suivantes :

- inconfort respiratoire excessif (maux de tête, sensation d'étourdissement, dyspnée ...),
- incapacité à suivre le rythme de la FR imposé,
- inaptitude à remplir et vider le sac de réinhalation,
- pressions inspiratoire et/ou expiratoire insuffisantes pour déclencher la valve d'un côté ou de l'autre.

Le Spirotiger® est un dispositif permettant la pratique autonome de l'hyperpnée en condition isocapnique et qui autorise un contrôle du rythme et la profondeur de chaque mouvement respiratoire grâce à un retour visuel et auditif continu.

L'endurance des muscles respiratoires est déterminée comme étant la VE pour le dernier palier accompli, c'est à dire le dernier niveau ventilatoire soutenu durant trois minutes (voir Figure II.9).

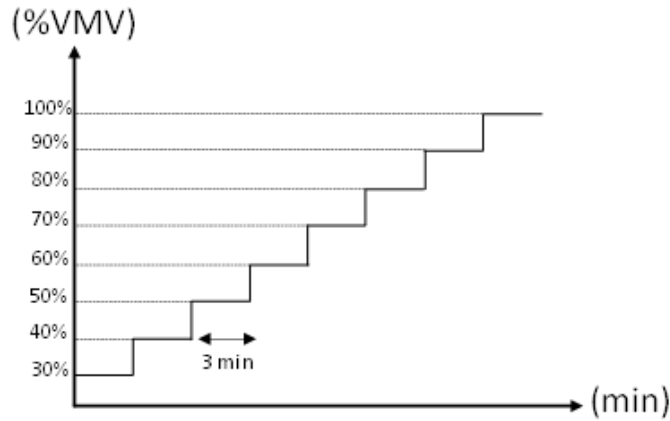


Figure II-9. Protocole d'essais

La performance maximale enregistrée est exprimée en ventilation minute absolue ($\dot{V}E_{max}$ exprimée en L·min⁻¹) et relative ($\dot{V}E_{max}$ exprimée en % de VMV_{12sec}).

Ici encore, la durée de réalisation correcte du test avant l'échec de la tâche est consignée ainsi que les sensations subjectives de l'effort :

- le niveau de perception de l'essoufflement,
- celui de la difficulté musculaire respiratoire,

renseignées elles à la fin de la tâche par les scores de l'échelle de Borg.

Nous venons donc de présenter de façon détaillée l'intégralité des tests de caractérisation que nous avons utilisés dans notre recherche.

Nous illustrons sur le schéma de la figure II-10 l'articulation générale de nos travaux par rapport à la confrontation croisée des marqueurs de la tolérance à l'effort, des marqueurs de la force des muscles respiratoires et de ceux de l'endurance des muscles respiratoires avec, pour ces derniers, la comparaison de deux tests d'évaluation. Nous positionnons sur ce schéma les différents tests d'investigation et les mesures afférentes.

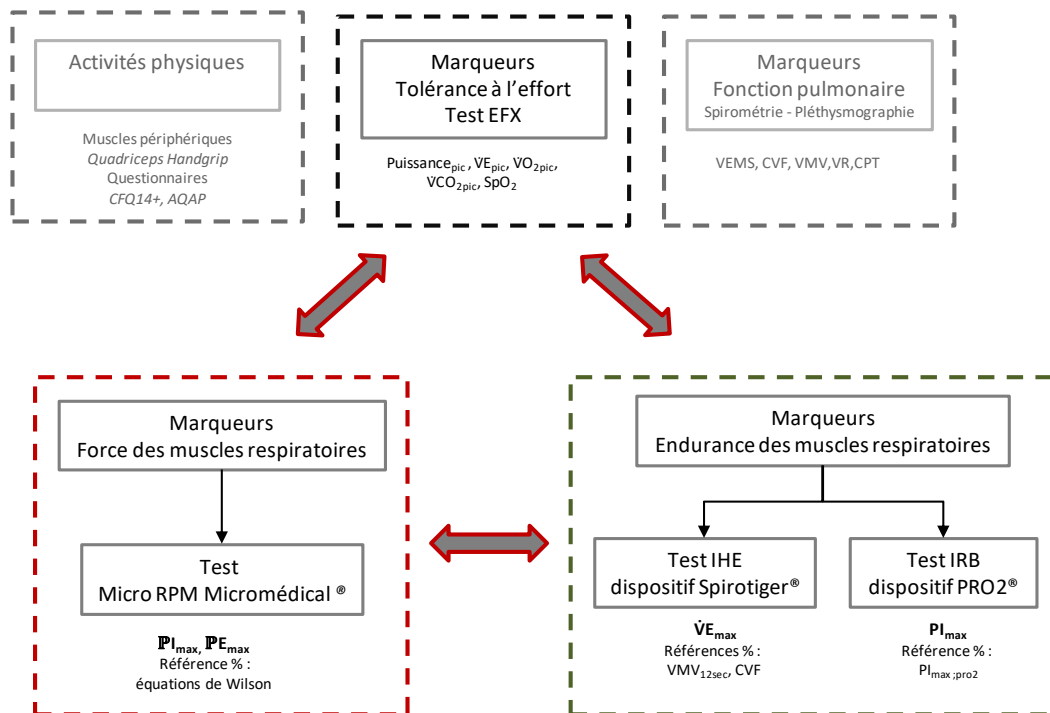


Figure II-10. Articulation générale

II.4 ENTRAÎNEMENT DES MUSCLES RESPIRATOIRES

Dans notre travail, nous avons souhaité étudier et comparer l'effet de l'entraînement des muscles respiratoires au moyen des deux approches différentes qu'offrent les dispositifs PRO2® et le Spirotiger®.

Nous allons détailler dans cette section les particularités du protocole d'entraînement de type « force » mené avec le dispositif PRO2® puis celles de l'entraînement de type « endurance » spécifique au dispositif Spirotiger®.

Notons immédiatement qu'avant toute intervention auprès des patients et avec l'accord des médecins investigateurs de l'étude, nous avons remis aux patients un formulaire de consentement soumis à signature pour recueillir leur accord de participation et d'utilisation de leurs données cliniques. Le formulaire comprenait deux volets :

- l'accord de participation à tous les tests présentés plus haut dans ce chapitre dans les paragraphes II.2, II.3 et II.4,
- l'accord de participation au volet « entraînement des muscles respiratoires » que nous allons présenter maintenant.

Les patients étaient ainsi libres de choisir s'ils désiraient participer, en plus des évaluations initiales, à un protocole d'entraînement spécifique des muscles respiratoires, de façon autonome, à leur domicile.

Nous avons proposé à ces volontaires un programme d'une durée de huit semaines à raison de cinq entraînements hebdomadaires dans le but d'atteindre un total de 40 séances.

Assigné de façon aléatoire au groupe d'entraînement « force » ou au groupe d'entraînement « endurance », le patient recevait alors soit un PRO2®, soit un Spirotiger® pour toute la période d'entraînement.

II.4.1 Présentation et détails de l'entraînement de type « Force »

Le PRO2® est un appareil d'entraînement des muscles respiratoires (cf. §II.3.1.2) qui permet un programme d'entraînement basé sur la mesure de la pression inspiratoire maximale soutenue dans le temps (SMIP). Ce programme permet d'ajuster l'intensité de travail à chaque entraînement car la SMIP est évaluée au début de chaque séance fournissant deux informations :

- la pression inspiratoire maximale ($PI_{max,pro2}$) en cmH_2O ,
- la puissance développée pour le maintien de la pression inspiratoire dans le temps.

Au cours de cet entraînement, l'intensité du travail est fixée entre 70 et 80 % de la SMIP.

Chaque entraînement est basé sur la répétition de six SMIP durant six séries de niveau progressif, soit 36 SMIP par session. Le temps autorisé pour la récupération est utilisé comme variable pour rendre la séance d'entraînement progressivement plus difficile. Ainsi, pour le premier niveau, les patients ont un temps de récupération de 30 secondes entre chaque mouvement inspiratoire soutenu. Ce temps de récupération est ensuite diminué par tranche de 5 secondes entre chaque niveau et contribue à la difficulté de réalisation de l'exercice.

Nous récapitulons ci-après les étapes du protocole d'entraînement du PRO2 :

- détermination de la SMIP de référence :
 - exécution d'une manœuvre inspiratoire maximale forcée et soutenue dans le temps après une vidange expiratoire dans le but de conserver le même volume pulmonaire tout au long de la réalisation de l'entraînement et de ne pas être gêné par le développement d'hyperinflation dynamique,
- choix de l'intensité de travail (entre 70% et 80% de la SMIP) :

il est conseillé de fixer cette valeur lors de la remise du matériel et de la conserver durant toute la période d'entraînement (la SMIP est systématiquement évaluée en début de séance, la progression de l'intensité est « automatique », sans ajustement particulier),

- protocole d'effort (6 séries avec décrémentation du temps expiratoire) :
 - . série 1 : 6 SMIP /30s temps expiratoire,
 - . série 2 : 6 SMIP /25s temps expiratoire,
 - . série 3 : 6 SMIP /20s temps expiratoire,
 - . série 4 : 6 SMIP /15s temps expiratoire,
 - . série 5 : 6 SMIP /10s temps expiratoire,
 - . série 6 : 6 SMIP /5s temps expiratoire.

Pour le patient, le principe de l'exercice consiste à recouvrir lors de chaque mouvement inspiratoire (SMIP) le tracé de la courbe calibré selon l'intensité choisie qui apparaît sur l'écran du dispositif Pro2® (Figure II.11).

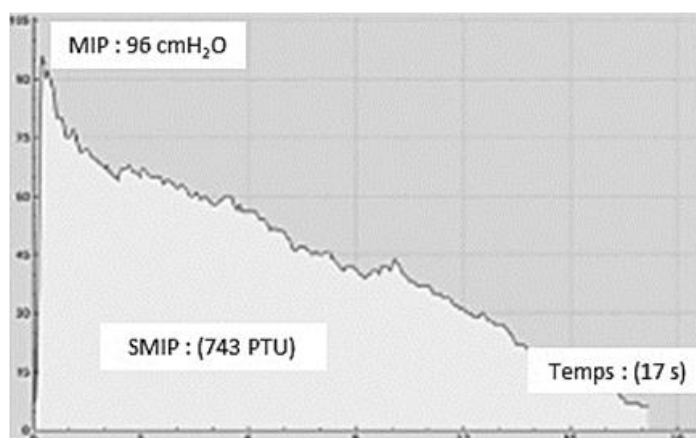


Figure II-11. Saisie d'écran de PRO2®

Soulignons que, si pour les premières séries de l'exercice, l'expiration peut être réalisée de façon passive, autorisant un temps de récupération, la contribution des muscles expiratoires est graduellement augmentée lors de cet exercice et est fonction de la diminution du temps alloué pour cette manœuvre.

La durée moyenne d'entraînement de chaque participant est d'environ 20 minutes par jour. Un pince nez est requis. De plus, 40 filtres-embouts et des conseils de nettoyage du matériel sont délivrés lors de la remise des appareils.

II.4.2 Présentation et détails de l'entraînement de type « Endurance »

Le Spirotiger® est un appareil d'entraînement des muscles respiratoires (cf. §II.3.2.2) qui permet un programme d'entraînement basé sur la mesure du débit ventilatoire maximal atteint lors du test d'endurance IHE précédemment décrit dans ce même paragraphe II.4.2.

Pour cela, nous conservons le même volume du sac de réinhalation que celui utilisé au cours de l'évaluation et l'intensité de l'exercice, c'est-à-dire la $\dot{V}_{E_{max}}$ cible, est ajustée en jouant sur la fréquence respiratoire.

Comme pour l'entraînement avec l'appareil PRO2®, l'intensité de travail est fixée individuellement entre 60% et 80% de la $\dot{V}_{E_{max}}$.

Chaque entraînement est basé sur un effort continu qui implique la coordination inspiratoire et expiratoire de la ventilation. Le paramètre fréquence respiratoire est choisi pour permettre la réalisation de l'exercice à un débit ventilatoire ($\dot{V}_{E_{cible}}$ de travail) fixé au préalable par l'expérimentateur.

Cependant, FR est ajustée au cours de la séance d’entraînement comme suit :

- début de la séance, échauffement (durée 5 min) :
éveil musculaire, avec FR inférieure à l’intensité cible de travail fixée avec l’expérimentateur lors de la familiarisation ; par exemple, si $\dot{V}E_{cible} = 80\%$ de $\dot{V}E_{max}$, démarrer l’exercice avec une fréquence de travail équivalente à 70% de $\dot{V}E_{max}$ puis augmenter progressivement afin d’effectuer la dernière minute d’échauffement à $\dot{V}E_{cible}$ de travail,
- travail à $\dot{V}E_{cible}$ (fixée entre 70% et 80% de $\dot{V}E_{max}$) (durée 12min) :
après échauffement, travail à intensité cible de travail, effectué de façon continue ; aucune évaluation n’étant prévue en cours de protocole, la valeur de $\dot{V}E_{cible}$ pourra être ajustée (augmentée) en fonction du ressenti du patient exprimé lors de rendez-vous téléphoniques hebdomadaires,
- fin de séance, retour au calme, (durée 3min) :
abaissement progressif de la fréquence respiratoire de façon à retrouver les mêmes intensités de travail qu’en début d’entraînement.

La durée de la séance journalière d’entraînement de chaque participant est en moyenne de vingt minutes.

L’ajustement de la fréquence respiratoire de départ, de la FR cible et du protocole de retour au calme est fait de façon individuelle pour chaque participant. Un pince nez est requis. De plus, des conseils pour le nettoyage du matériel après chaque session sont délivrés lors de la remise des appareils.

Nous venons de décrire les particularités de chaque protocole d’entraînement.

Le protocole d’entraînement n’est appliqué, pour chaque patient, qu’après évaluation de ses caractéristiques et paramètres cliniques. Nous devons donc prévoir une deuxième évaluation à la fin de la période d’entraînement pour en mesurer les effets potentiels.

Les évaluations post entraînement sont similaires à celles que nous avons déjà décrites dans ce chapitre et nécessitent deux demi-journées d’évaluation. Notons seulement que ces deux demi-journées doivent se dérouler dans la semaine qui suit la dernière séance d’entraînement alors que les évaluations pré-entraînement peuvent être réparties sur une durée d’un mois.

Nous illustrons sur la figure II.12 le parcours type d’un patient engagé dans le protocole d’entraînement.

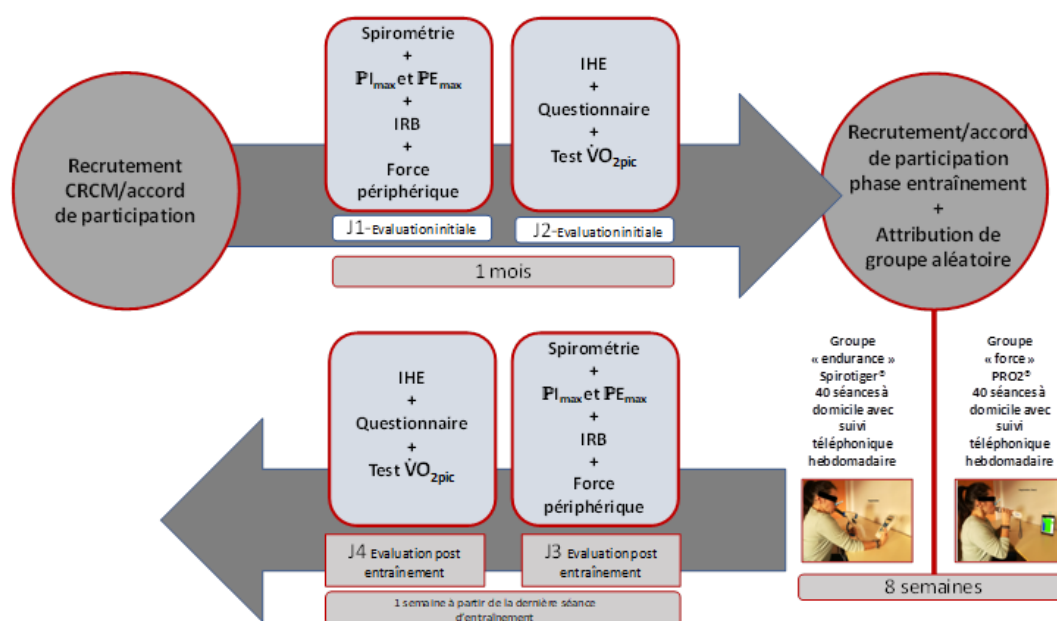


Figure II-12. Phases de l’expérimentation d’entraînement

II.5 CONDUITE DES EXPERIMENTATIONS

Nous résumons dans cette section les différentes phases de la conduite de nos expérimentations et la mise en œuvre de notre projet de recherche.

Tout d'abord, notons que la partie expérimentation s'est étalée sur près de 30 mois.

Une tâche importante en début de notre recherche a consisté à :

- élaborer et faire valider les bases du projet multicentrique MUCOMUREE par la DRCI puis par le Comité de Protection des Personnes (DRCI, CHU Grenoble Alpes, CPP SUD-EST V) (Numéro CHU promoteur : N°38RC16.243, date de la première inclusion 01/02/2017),
- initialiser la collaboration entre les centres CRCM de Grenoble et de Giens, ainsi que la collaboration avec le LAHMESS (cette collaboration permettra d'élargir significativement la base de recrutements des patients),
- appréhender le fonctionnement des services hospitaliers des unités CRCM de pneumologie de l'hôpital Grenoble-alpes et de l'hôpital Renée Sabran de Giens.
- recruter les populations cibles.

La phase directe de recrutement s'est déroulée sur 13 mois. Plusieurs freins sont apparus à ce niveau :

- la mucoviscidose est, par définition, une maladie rare et la population de patients reste heureusement limitée,
- les patients atteints de mucoviscidose sont très sollicités pour participer à des essais cliniques,
- la pathologie de la mucoviscidose, son impact sur l'espérance de vie et les traitements cliniques déjà vécus comme une contrainte ne sont pas facteurs de motivation pour l'engagement des patients dans des protocoles autres (entraînement,...) perçus comme des contraintes journalières supplémentaires,
 - nous ne disposons pas de moyen incitatif en termes de rémunération des patients pour les engager dans le programme.

Notons que la principale difficulté de recrutement que nous avons rencontrée a concerné la partie « entraînement » que nous proposons dans notre protocole.

Nous présentons sur le schéma de la figure II.13 les phases constitutives de notre travail d'expérimentation.

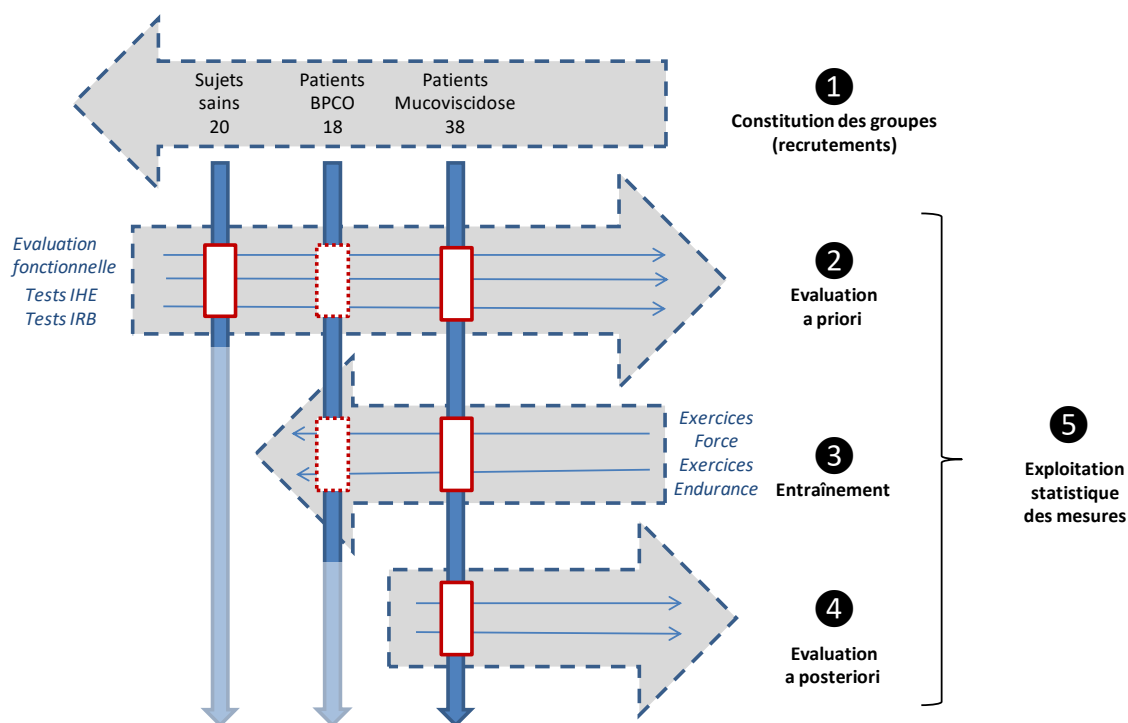


Figure II-13. Organisation des travaux

Sur ce schéma, nous faisons apparaître dans la partie recrutement (phase ①) trois groupes de participants :

- 20 sujets en bonne santé,
- 18 patients atteints de BPCO (bronco-pneumopathie chronique obstructive)
- 38 patients atteints de mucoviscidose.

Nous avons déjà décrit le rôle joué par les participants en bonne santé dans nos travaux : validation d'essais, représentativité de tests, groupe contrôle pour comparaison de résultats. Nous présenterons en détail cette population et les développements qu'elle nous a permis de réaliser dans le chapitre III.

Un groupe de participants que nous avons considérés en début de nos expérimentations était constitué de 18 patients BPCO. C'est auprès de ces patients, recrutés sur le site hospitalier de Grenoble que nous avons effectué les premières expérimentations, notamment celles portant sur la fonction d'endurance des muscles respiratoires.

Notons que si cette population BPCO subit, comme les patients atteints de mucoviscidose, des altérations fortes du système respiratoire, elle diffère de ces patients par de très nombreux aspects, notamment :

- la cause initiale de leur pathologie qui est souvent la conséquence d'un mode de vie et non d'origine génétique,
- la dynamique et l'autonomie de vie qui, généralement, sont moindres que pour les patients atteints de mucoviscidose,
- la culture acquise sur leur pathologie qui est parfois inexistante.

Nous ne considérerons pas plus avant dans ce mémoire les développements que nous avons effectués avec ce groupe BPCO car les résultats préliminaires sur un effectif relativement faible et leur interprétation nous ont parus peu exploitables.

Notons seulement que les développements que nous avons menés avec cette population nous ont servi d'étude « pilote » avant de procéder aux expérimentations sur les patients atteints de mucoviscidose, nous permettant :

- de nous confronter aux difficultés de mobilisation des patients, davantage préoccupés par les différents aspects de leur pathologie que par la participation à une expérience non médicalisée,
- de constituer un premier support à notre phase d'immersion dans le milieu médical, milieu dans lequel nous avons pu nous familiariser avec le fonctionnement hospitalier et le champ disciplinaire de la pneumologie,
- de nous familiariser avec les outils d'investigation de mesure et ceux spécifiques d'entraînement.

Le troisième groupe de participants est formé des patients atteints de mucoviscidose que nous avons pu recruter sur les sites CRCM de Grenoble (7 patients) et Giens (31 patients). C'est sur cette population, en lien avec celle des participants sains que nous avons mené nos expérimentations.

Les phases ②, ③ et ④ présentées sur le schéma de la figure II.13 correspondent aux différentes expérimentations : explorations fonctionnelles respiratoires et à l'exercice, évaluation des muscles périphériques, tests d'endurance et de force, entraînement,... que nous avons effectuées sur ces trois populations (soit au total 76 participants).

Les résultats que nous avons obtenus dans ces expérimentations ont été exploités pour quatre études distinctes, néanmoins corrélées :

- reproductibilité des tests IHE et IRD (groupe de participants en bonne santé) - étude 1,
- évaluation de la fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose (et comparaison au groupe de participants en bonne santé) - étude 2,
- corrélations entre les marqueurs d'endurance et ceux de la force des muscles respiratoires - étude 3,
- impact de l'hyperinflation dynamique pulmonaire sur la fonction musculaire respiratoire - étude 4,
- effets de l'entraînement des muscles respiratoires pour les patients atteints de la mucoviscidose - étude 5.

La phase ⑤ correspond à l'analyse et à l'interprétation des résultats expérimentaux pour chacune des quatre études. Les résultats des études 1, 2 et 3 sont donnés dans le chapitre III, ceux des études 4 et 5 dans le chapitre IV.

Pour le traitement des résultats, nous avons adopté les principes suivants.

- Les tests statistiques sont interprétés avec un risque de première espèce α fixé à 5% en situation bilatérale.
- Les statistiques descriptives de chaque paramètre analysé sont :
 - . les moyennes, écart-types, valeurs minimales et maximales et effectifs pour les variables quantitatives,
 - . les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.
- La vérification de normalité des distributions est faite à partir du test d'hypothèse Kolmogorov Smirnov
- Les tests d'hypothèse utilisés dans la comparaison entre groupes de résultats sont :
 - . le test t de Student dans le cas de la répartition normale des variables étudiées,
 - . le test non paramétrique de Mann et Whitney dans le cas contraire).

- La recherche de corrélation entre variables est faite à partir du test de Pearson (pour des données normalement distribuées ou de Spearman dans le cas contraire).
 - Pour l'étude 1 dans laquelle nous analysons la reproductibilité des tests IHE et IRB, les grandeurs de mesure utilisées sont :
 - . le coefficient de variation d'écart type (CV_{ET}) pour la reproductibilité absolue
 - . le coefficient de corrélation intra-classe (CCI) pour la reproductibilité relative (Hopkins, 2000, 2002)
- et la reproductibilité est représentée à partir des schémas de Bland and Altman (1986).

Tous les traitements statistiques de ces études ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS® (IBM, SPSS Statistic V25).

II.6 CONCLUSION

Ce chapitre était consacré à la présentation détaillée de notre démarche de recherche et aux moyens que nous avons mis en œuvre pour la conduire.

Nous soulignons en conclusion les traits essentiels.

Notre démarche est basée sur une approche d'expérimentations auprès de participants en bonne santé et des patients.

Nous visons à caractériser finement l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose, et, pour cela, nous avons établi deux approches d'évaluation, se distinguant par les équipements et les tests IHE et IRB afférents.

Nous avons ensuite conduit les tests d'évaluation d'endurance, croisant les résultats obtenus par les patients et ceux de participants en bonne santé.

Nous avons confronté les caractéristiques d'endurance des muscles respiratoires des patients à celles de la force de ces muscles et établi des relations significatives entre ces caractéristiques et les principales variables cliniques pulmonaires et de tolérance à l'effort.

Nous développerons ces résultats dans le chapitre suivant dans lequel nous présentons successivement les caractéristiques des participants au programme d'expérimentations, les résultats du protocole de reproductibilité des deux méthodes d'évaluations de l'endurance que nous proposons, les résultats obtenus par les patients dans ces évaluations et les liens avec les autres marqueurs cliniques. Les corrélations entre les marqueurs d'endurance et ceux de force des muscles respiratoires sont aussi étudiées.

CHAPITRE III.

RESULTATS ENDURANCE / FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES

Comme nous l'avons déjà exposé, nos développements sur l'évaluation de la fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose sont articulés autour de cinq études dont les trois premières visent à caractériser les marqueurs de l'endurance des muscles respiratoires et les corrélations avec ceux de force de ces mêmes muscles. Nous présentons dans ce troisième chapitre les résultats commentés de ces trois premières études.

Le chapitre est formé de quatre paragraphes principaux.

Dans le premier paragraphe, nous présentons les caractéristiques des participants au programme d'expérimentations : le groupe de patients atteints de la mucoviscidose, au centre même de nos travaux, et un groupe de participants en bonne santé, impliqués dans plusieurs situations de validation de tests et au titre de groupe de référence pour comparaisons.

Nous présentons dans la section suivante les résultats du protocole de reproductibilité des deux méthodes d'évaluations de l'endurance des muscles respiratoires (étude 1). Cette étude, menée à partir des participants en bonne santé, nous permet de statuer sur la pertinence des deux méthodes utilisées au cours de cette recherche.

Dans la troisième section, nous appliquons les deux méthodes d'évaluation aux patients atteints de mucoviscidose afin de caractériser l'endurance des muscles respiratoires dans cette situation ; nous comparons aussi les résultats obtenus par le groupe de patients et celui des participants en bonne santé (étude 2).

Les corrélations entre les marqueurs d'endurance et ceux de la force des muscles respiratoires ainsi que des autres caractéristiques cliniques des patients sont enfin présentés et discutés dans le quatrième paragraphe (étude 3)

III.1 CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS

Nous présentons dans ce paragraphe les caractéristiques des participants (patients et participants sains) qui composaient les deux groupes d'étude.

Après validation et mise en place du projet MUCOMUREE (25 janvier 2017), nous avons mené une campagne de recrutement de patients atteints de mucoviscidose selon un modèle bi-centrique entre les CRCM de Grenoble (38) et Giens (83). Ainsi, entre février 2017 et avril 2018, nous avons pu sélectionner 7 patients en provenance du CRCM de Grenoble et 31 patients en provenance du CRCM de Giens pour un total de 38 patients.

Nous avons préalablement défini des critères de non-inclusion. Ainsi, nous n'avons pas retenu pour nos expérimentations :

- les patients de moins de 18 ans,
- ceux en état d'exacerbation, en cure d'antibiothérapie ou sous corticoïdes au long court,
- les femmes enceintes,
- les patients greffés pulmonaires.

De plus, nous avons veillé à ne pas inclure de patient en cours de réhabilitation physique ou en début de thérapie génique (par exemple : inclus dans la cohorte d'essai thérapeutique Orkambi® depuis moins de 6 mois).

Nous avons également constitué un groupe de 20 participants en bonne santé, recrutés parmi le personnel hospitalier de l'hôpital Sud de Grenoble et les étudiants des universités de Grenoble et Toulon, afin de constituer un groupe « contrôle » nous permettant de confronter leurs résultats de l'endurance des muscles respiratoires à ceux des patients atteints de mucoviscidose.

De même, quinze participants issus de ce même groupe de sujets en bonne santé ont participé au protocole de reproductibilité des tests d'endurance des muscles respiratoires mené sous un format de test-retest. Là encore, nous avons veillé au cours de ce recrutement à ne pas inclure de participants très entraînés en contrôlant leur niveau d'activité physique par questionnaire. De plus, nous avons exclu tout participant porteur de pathologie respiratoire ainsi que tout postulant âgé de moins de 18 ans.

III.1.1 Patients atteints de mucoviscidose

III.1.1.1 Caractéristiques générales

Nous rapportons dans le tableau III.1 les caractéristiques générales des patients atteints de mucoviscidose formant le groupe. Il s'agit des valeurs anthropométriques, des caractéristiques génétiques, de l'atteinte digestive ainsi que du statut infectieux des patients (les valeurs exprimées correspondent au nombre de patients concernés).

Anthropométrie	Femmes (N=14)	Hommes (N=24)	Total (N=38)
Taille (m)	1,59 ± 0,1	1,71 ± 0,1	1,67 ± 0,1
Poids (kg)	52,5 ± 7,1	63,6 ± 9,5	59,5 ± 10,2
Masse grasse (%)	22,1 ± 7,5	14,2 ± 5,2	17,1 ± 7,1
Masse hydrique (%)	52 ± 5,7	59,3 ± 7,3	56,6 ± 7,5
Mutation génétique			
F508Del/F508Del	6	11	16
F508Del/Autre	6	8	14
Autre/Autre	0	4	4
Non renseigné	2	1	3
Atteinte digestive			
Diabète	3	9	12
Insuffisance pancréatique	10	22	32
Non renseigné	2	1	3
Colonisation microbienne chronique			
Pseudomonas aeruginosa	8	20	28
Staphylococcus aureus	7	14	21
Aspergillus	1	2	3
Autres	0	0	2
Non renseigné	1	2	3

Tableau III-1. Caractéristique des patients atteints de mucoviscidose

Les patients du groupe présentent en moyenne un indice de masse corporelle (IMC) de 20,5 kg.cm², soit un statut pondéral normal selon l'organisation mondiale de la santé.

La double mutation génétique F508Del/F508Del était présente chez 42% des patients ; 84,2% d'entre eux présentaient une insuffisance pancréatique.

La dernière partie du tableau correspond au statut infectieux des patients, i.e. les colonisations chroniques microbiennes. La bactérie la plus fréquemment impliquée, présente chez 73,7% des patients, est la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

III.1.1.2 Caractéristiques de la fonction pulmonaire des patients

Nous donnons dans le tableau III.2 les caractéristiques moyennes de la fonction pulmonaire des patients tirées des tests de spirométrie (capacité vitale forcé (CVF), volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS), ventilation maximale volontaire (VMV)) et de pléthysmographie (volume résiduel (VR), capacité pulmonaire totale (CPT)).

Spirométrie	Femmes (N=14)	Hommes (N=24)	Total (N=38)
CVF (L)	2,7 ± 0,7	3,5 ± 1,0	3,2 ± 1,0
CVF (%pred)	79,1 ± 20,2	77,3 ± 21,9	78,0 ± 21,3
VEMS (L)	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,8
VEMS (%pred)	64,9 ± 23,3	56,3 ± 21,9	59,2 ± 22,8
VEMS/CV (%)	69,5 ± 13,6	60,7 ± 13,3	64,0 ± 14,1
VMV _{12sec} (L)	68,7 ± 28,1	92,1 ± 34,6	83,5 ± 34,3
VMV (%pred)	116,9 ± 28,5	132,0 ± 52,8	126,3 ± 45,8
Plethysmographie			
VR (L)	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,9
VR (%pred)	210,7 ± 53,5	182,2 ± 48,9	193,0 ± 52,5
CPT (L)	5,7 ± 0,4	6,9 ± 1,0	6,6 ± 1,1
CPT (%pred)	123,5 ± 12,7	107,4 ± 11,9	113,0 ± 14,5
VR/CPT (%)	48,8 ± 9,2	44,8 ± 10,0	46,3 ± 9,9

Tableau III-2. Spirométrie et pléthysmographie des patients atteints de mucoviscidose

Nous constatons sans surprise que les patients atteints de mucoviscidose présentent une diminution des paramètres pulmonaires spirométriques avec, notamment, une réduction des débits et des volumes. Aucune différence significative n'a été relevée entre les hommes et les femmes pour les variables relevées de la fonction pulmonaire même si nous constatons que ces dernières présentent en moyenne une moindre obstruction bronchique et un état de distension thoracique (hyperinflation statique) légèrement supérieur.

Nous notons également que les patients présentent des valeurs de VR supérieures aux valeurs prédites. Par ailleurs, nous pouvons constater que le rapport VR/CPT témoigne une présence de distension pulmonaire statique, généralement significative d'atteintes du parenchyme pulmonaire et, notamment, d'une complication de l'atteinte pulmonaire de la pathologie : l'emphysème.

III.1.1.3 Qualité de vie et impact des symptômes respiratoires des patients

Pour renseigner la qualité de vie des patients, nous utilisons le questionnaire CFQ14+. Ce questionnaire a été spécifiquement conçu pour évaluer les effets de la mucoviscidose sur la qualité de vie des patients affectés. Les scores sont établis par rapport à la valeur maximale 100 représentant pour chaque item une qualité de vie non-altérée. Les résultats sont fournis dans la première partie du tableau III.3 ci après.

Nous rapportons dans la deuxième partie de ce même tableau les résultats du questionnaire CASA-Q qui permet, sur la même base de notation par rapport à 100, d'évaluer les symptômes respiratoires :

- la toux caractérisée par le symptôme de toux (COUS *Coughed symptom*) et l'impact de la toux (COUI *Coughed impact*),
- l'expectoration caractérisée par le symptôme des expectorats (SPUS *Sputum symptom*), et l'impact des expectorats (SPUI *Sputum impact*),

affectant elles aussi la qualité de vie des patients.

Questionnaire de qualité de vie CFQ14 +	Femmes (N= 14)	Hommes (N=24)	Total (N=38)
Physique	55,6 ± 32,0	62,9 ± 28,2	58,7 ± 29,3
Rôle	17,6 ± 27,6	69,6 ± 42,8	54,6 ± 45,2
Energie	57,6 ± 20,9	56,8 ± 23,7	55,5 ± 22,5
Psychique	73,9 ± 26,1	73,4 ± 32,7	71,4 ± 30,1
Social	59,1 ± 31,1	61,0 ± 24,9	58,5 ± 26,9
Alimentation	77,8 ± 30,4	84,9 ± 26,3	79,9 ± 27,6
Marginalisation	57,5 ± 29,2	72,7 ± 21,5	65,2 ± 25,3
Image du corps	55,6 ± 41,1	53,0 ± 25,9	52,3 ± 31,6
Traitement	52,7 ± 28,2	61,1 ± 19,2	56,5 ± 22,7
Symptômes respiratoires	67,5 ± 15,3	68,5 ± 17,6	66,2 ± 16,7
Symptômes digestifs	78,6 ± 24,9	91,3 ± 14,9	84,7 ± 19,3
Poids	69,5 ± 38,8	79,9 ± 31,4	74,2 ± 33,9
Perception de l'état de santé	56,2 ± 30,3	59,5 ± 24,3	56,5 ± 26,2

Questionnaire d'impact de la maladie respiratoire CASA-Q			
COUS	61,1 ± 19,9	59,8 ± 25,1	61,9 ± 21,1
COUI	82 ± 13,8	79,3 ± 25,1	83,2 ± 17,1
SPUS	62 ± 19,9	59,8 ± 23,2	62,4 ± 19,5
SPUI	86 ± 12,4	78,1 ± 24,8	83,6 ± 16,6

Tableau III-3. Qualité de vie des patients. Scores CFQ14 + et CASA-Q

Si la plupart des items du questionnaire CFQ14+ (cf. annexe A) sont par eux-mêmes explicites, précisons cependant ici le sens de certains :

- physique : fonctionnement physique/ « Est-ce que je marche aussi vite que les autres ? »,
- rôle : absence/participation relatif au monde professionnel ou scolaire,
- énergie : vitalité/fatigue,
- psychique : anxiété/inquiétude/confiance en soi,
- social : interaction sociale,
- alimentation : difficulté ou non à s'alimenter,
- marginalisation : gêne à recevoir des questions relatives à sa santé/à sa maladie,
- image du corps : perception de son morphisme (maigreur),
- traitement : lourdeur des traitements et impact sur la qualité de vie,
- symptôme respiratoire : impact de la maladie pulmonaire,
- symptôme digestif : impact de la maladie digestive,
- poids : difficulté ou non à prendre du poids,
- perception de l'état de santé général : sensation globale de sa santé.

Globalement, les scores obtenus pour ces différents items montrent que la perception par les patients de l'impact de leur pathologie sur leur qualité de vie est plutôt pondérée pour les items psychique, alimentation, symptômes digestifs et poids. Les effets semblent nettement plus marqués pour les items rôle, physique, énergie, social, image du corps et perception de santé, au vu des scores associés.

Les symptômes respiratoires impactent plus fortement la qualité de vie que les symptômes digestifs. Les scores établis avec le questionnaire CASA-Q détaillent ces effets respiratoires.

Enfin, si la perception de l'état de santé général traduit, pour les femmes, le sentiment d'une altération un peu plus importante, le score qu'elles fournissent pour l'item « rôle » apparaît, lui, très dégradé (17/100). Cet item renvoie aux aspects absentéisme aux études ou au travail ayant pour cause (ou excuse) leur pathologie.

III.1.2 Participants en bonne santé.

Nous rappelons que le groupe de participants en bonne santé est destiné à constituer un groupe contrôle et à participer aux études de reproductibilité. Nous rapportons dans le tableau III.4 les caractéristiques anthropométriques (incluant l'indice de masse corporelle IMC et les pourcentages de masse grasse et de masse hydrique), les habitudes de pratique d'activité physique (AP) et, enfin, la fonction pulmonaire comprenant la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS), la ventilation maximale volontaire (VMV), le volume résiduel (VR) et la capacité pulmonaire totale (CPT) des participants de ce groupe.

Anthropométrie	Femmes (N=9)	Hommes (N=11)	Total (N=20)
Age (années)	25,6 ± 3,1	25,1 ± 2,9	25,3 ± 2,9
Poids (Kg)	59,9 ± 8,4	70,0 ± 5,3	65,5 ± 8,5
Taille (m)	1,64 ± 0,05	1,78 ± 0,05	1,71 ± 0,09
IMC (kg,m ⁻²)	22,3 ± 3,4	22,2 ± 1,1	22,2 ± 1,7
Masse grasse (%)	23,5 ± 6,7	12,5 ± 1,7	16,9 ± 7,0
Masse hydrique (%)	53,5 ± 4,2	60,6 ± 3,2	57,8 ± 20,0
Niveau d'activité physique (Questionnaire AQAP)			
AP Habituelle	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,7
AP Sportive	3,6 ± 0,8	3,8 ± 0,9	3,7 ± 0,8
AP Loisir	3,1 ± 0,8	3,9 ± 1,2	3,7 ± 0,9
AP Global	9,3 ± 1,8	3,5 ± 1,1	9,8 ± 1,9
Fonction pulmonaire (Spirométrie)			
CVF (L)	3,9 ± 0,3	5,5 ± 0,7	4,8 ± 1,0
CVF (%pred)	103,0 ± 6,2	97,9 ± 8,8	100,2 ± 8,0
VEMS (L)	3,4 ± 0,3	4,7 ± 0,5	4,1 ± 0,8
VEMS (%pred)	103,8 ± 8,8	101,6 ± 8,6	102,6 ± 8,5
VMV (L)	150,4 ± 28,7	190,6 ± 26,3	172,5 ± 33,7
VMV (%pred)	129,9 ± 21,1	107,2 ± 18,0	117,4 ± 22,1

Tableau III-4. Caractéristiques moyennes des participants du groupe contrôle

Nous ne développons pas davantage ici les caractéristiques de ce groupe. Notons seulement qu'il s'agit d'une population normo-pondérée, ne présentant pas de statut athlétique très élevé et exempt de toute affection pulmonaire.

III.2 REPRODUCTIBILITE DES TESTS D'ENDURANCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES (ETUDE 1)

Nous avons souhaité dans un premier temps conforter la méthode de travail que nous avons présentée dans le chapitre II par une contribution expérimentale portant sur l'évaluation de

l'endurance des muscles respiratoires. En effet, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de réel consensus concernant les méthodes d'investigation de l'endurance des muscles respiratoires (voir chapitre I, §1.3). Aussi, la première étude présentée dans ce paragraphe a pour finalité de comparer la reproductibilité des deux mesures de l'endurance des muscles respiratoires que nous envisageons en confrontant les résultats des tests IHE et IRB (voir les paragraphes II.3.1 et II.3.2 du chapitre précédent) effectués par des sujets en bonne santé.

Une autre préoccupation dans cette étude est d'étudier s'il existe des significations cliniques différentes entre les tests IHE et IRB au regard des paramètres cliniques suivants : la force des muscles respiratoires, la fonction pulmonaire et les habitudes de pratique en activité physique.

Nous présentons ici les résultats de cette étude de reproductibilité des tests d'endurance IHE et IRB des muscles respiratoires puis ceux traitant des corrélations entre les variables de l'endurance et celles de la fonction pulmonaire des participants.

III.2.1 Cadre expérimental

Tous les sujets de la population initiale n'ont pu participer aux expérimentations qui ont concerné au final 15 participants (6 femmes et 9 hommes). Ceux-ci présentaient des caractéristiques corporelles normales avec un IMC à $22 \pm 1,7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, une fonction pulmonaire normale et une force musculaire respiratoire représentée par les pressions maximales inspiratoire et expiratoire supranormales selon les équations de prédiction de Wilson et al. (1984). De plus, aucun participant n'a présenté d'effets indésirables et tous ont bien tolérés les tests IHE et IRB.

Les caractéristiques des participants sont résumées dans le tableau III.5.

Les mesures constituant les relevés de référence de chaque participant sont :

- les caractéristiques anthropométriques,
- les habitudes de pratique en activité physique (AP) renseignées à partir du questionnaire AQAP,
- les mesures de spirométrie : la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS), la ventilation maximale volontaire mesurée sur 12 secondes (VMV),
- les variables de la force musculaire respiratoire avec les pressions maximales inspiratoire et expiratoire ($\mathbb{P}I_{\max}$ et $\mathbb{P}E_{\max}$).

Caractéristiques des sujets (N = 15)	
Age (années)	25,7 ± 3,0
Taille (m)	1,72 ± 0,1
Poids (kg)	65,9 ± 7,0
Niveau d'activité physique	
AP habituelle	2,5 ± 0,5
AP sportive	3,8 ± 0,7
AP loisir	3,4 ± 0,8
AP Global	9,8 ± 1,6
Fonction pulmonaire	
VEMS (L)	4,2 ± 0,8
VEMS (%)	103,4 ± 9,0
CVF (L)	4,8 ± 0,9
CVF (%)	99,8 ± 8,6
VMV (L)	182,8 ± 32,1
VMV (%)	119,9 ± 23,8
Force musculaire respiratoire	
$\dot{V}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	120,7 ± 32,5
$\dot{V}I_{\max}$ (%pred)	122,8 ± 27,6
$\dot{V}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	164,1 ± 37,2
$\dot{V}E_{\max}$ (%pred)	125,9 ± 19,2

Tableau III-5. Caractéristiques du groupe de participants en bonne santé.

D'un point de vue pratique, nous avons procédé suivant une logique d'investigation « test-retest ». Ceci a impliqué pour chaque participant de venir quatre fois au laboratoire de Grenoble. Nous avons respecté un délai minimum de 48 heures entre chaque session de test, lesquelles ont été réparties pour chaque participant sur une durée maximale d'un mois.

Les participants ont effectué leur premier test (IHE ou IRB) suivant une affectation aléatoire puis ont poursuivi leur série de tests de façon alternée (un participant commençant, par exemple, la série des quatre tests par le test IHE, effectuait le test IRB lors de sa seconde visite puis à nouveau le test IHE pour la troisième,...).

Les grandeurs mesurées au cours des deux tests d'endurance des muscles respiratoires étaient :

- pour le test IHE : le débit ventilatoire maximal ($\dot{V}E_{\max}$) exprimé en L.min⁻¹ et relativement à la VMV,
- pour le test IRB : la pression inspiratoire maximale (PI_{\max}) exprimé en cmH₂O et relativement à la pression inspiratoire de référence évaluée lors du pré-test ($PI_{\max, \text{pro}2}$), le nombre d'inspirations effectuées dans le test,
- pour les deux tests : le temps d'exercice lors de l'arrêt de la tâche (temps effort max), les sensations d'essoufflement et d'effort musculaire respiratoire lors de l'arrêt de la tâche (échelle de Borg).

Les grandeurs sont représentées sous forme de moyenne et d'écart type.

III.2.2 Reproductibilité des tests IHE et IRB

Les participants ont effectué les exercices des tests à l'aide des appareils Spirotiger® et PRO2® décrits dans le paragraphe II.2 en respectant les protocoles d'effort décrits respectivement dans les paragraphes II.3.1.3 et II.3.2.3.

Les données expérimentales issues de ces tests sont présentées dans les tableaux de l'annexe B en fin de mémoire.

Notons immédiatement que nous n'avons pas constaté de différence entre les niveaux de performance maximale atteints à la fin des tests IHE et IRB. Nous avons respectivement consigné pour ces tests une $\dot{V}E_{\max}$ de 60 ± 11 % VMV et une PI_{\max} : 67 ± 9 % $PI_{\max;pro2}$; la différence n'est pas significative ($p > 0,05$).

De même, il n'existe pas de différence entre les scores de sensation d'effort musculaire respiratoire de fin de test. Nous obtenons respectivement pour les tests IHE et IRB les scores de Borg suivants : $11,0 \pm 4,3$ et $12,7 \pm 3,4$ ($p > 0,05$).

Par contre, la sensation d'essoufflement de fin d'exercice est plus importante au cours du test IHE avec une valeur de $14,2 \pm 3,8$ sur l'échelle de Borg que pour le test IRB de valeur $8,4 \pm 2,7$ ($p < 0,001$).

Enfin, le temps maximal d'exercice durant le test IHE est inférieur de 5,5 minutes ($p = 0,046$) à celui du test IRB.

III.2.2.1 IHE test-retest

Les résultats de la reproductibilité du test IHE sont résumés dans le tableau III.6 ci-après. Dans ce tableau, $\dot{V}E_{\max}$ représente la ventilation minute maximale atteinte à la fin du test IHE, exprimée en $L \cdot \text{min}^{-1}$ et par rapport à la ventilation maximale volontaire atteinte à la fin du test IHE ($\dot{V}E_{\max}$ (%VMV)).

Nous consignons également le temps maximal (exprimé en minutes) atteint à la fin des tests (Temps effort max), le niveau d'essoufflement relevé sur l'échelle de Borg à la fin des tests (Essoufflement BORG) et le niveau de sensation d'effort musculaire respiratoire relevé sur l'échelle de Borg à la fin des tests (effort musculaire respiratoire (Borg)).

Pour chacune de ces mesures relevées lors des essais IHE1 et IHE2, nous rapportons la moyenne et l'écart type, l'écart des moyennes entre les deux essais, le coefficient de variation de l'écart type CV_{ET} et le coefficient de corrélation intra-classe ICC (avec les limites inférieures et supérieures pour un intervalle de confiance fixé à 95%).

IHE Test-retest	Moyenne \pm ET IHE 1	Moyenne \pm ET IHE 2	Δ Moyenne des tests (95%IC)	CV_{ET} (95% IC)	ICC (95%IC)
$\dot{V}E_{\max}$ ($L \cdot \text{min}^{-1}$)	$110,7 \pm 32,3$	$107,5 \pm 27,4$	-3,21 (-12,77-6,35)	10,73 (7,78-17,29)	0,80 (0,41-0,93)
$\dot{V}E_{\max}$ (%VMV)	$60,0 \pm 11,1$	$58,6 \pm 8,6$	-1,43 (-6,42-3,56)	10,30 (7,47-16,61)	0,77 (0,41-0,93)
Temps effort max (min)	$11,8 \pm 3,7$	$12,4 \pm 2,8$	0,61 (-1,28-2,49)	19,09 (13,80-30,74)	0,67 (0,03-0,89)
Essoufflement (Borg)	$14,2 \pm 3,8$	$13,7 \pm 3$	-0,43 (-2,43-1,57)	17,43 (12,64-28,24)	0,67 (0,03-0,89)
Effort muscul. respir. (Borg)	$11 \pm 4,3$	$11,1 \pm 3,3$	0,14 (-1,93-2,22)	22,88 (16,58-36,85)	0,72 (0,14-0,91)

Tableau III-6. Résultats de la reproductibilité des tests IHE

Au cours de ces essais, les participants ont atteint un même niveau de maximalité : une $\dot{V}E_{\max}$ absolue de 60 ± 11 de %VMV pour le test IHE1 et de 58 ± 8 de %VMV pour le test IHE2 ($p > 0,05$).

Nous n'avons pas détecté de biais systématique entre les essais IHE1 et IHE2. De plus, une corrélation significative a été établie entre les valeurs de $\dot{V}E_{\max}$ absolue de IHE1 et IHE2 ($r = 0,52$; $p = 0,05$).

Les valeurs du coefficient de variation CV_{ET} déduites des relevés durant les tests IHE1 et IHE2 montrent que la ventilation minute maximale atteinte à la fin du test, $\dot{V}E_{max}$, exprimée en valeur absolue, présente un meilleur accord de reproductibilité que le paramètre du temps passé à l'exercice.

De même, les valeurs du coefficient de corrélation ICC montrent que $\dot{V}E_{max}$ absolue est la mesure dont la reproductibilité relative est la plus élevée au cours du test IHE.

Les sensations d'essoufflement et d'effort musculaire respiratoire, relevées sur les échelles de Borg, rapportent des scores élevés mais cependant non maximaux. Nous notons que le test IHE semble induire davantage de sensation d'essoufflement.

Nous illustrons sur la figure III.1 la concordance entre les résultats obtenus par les participants aux tests IHE1 et IHE2 à partir des graphiques de Bland et Altman pour les résultats de V_{Emax} absolue et du temps d'effort total (schémas A et B).

Nous remarquons sur les deux schémas la présence d'un point en deçà de la limite inférieure fixée pour un intervalle de confiance à 95%.

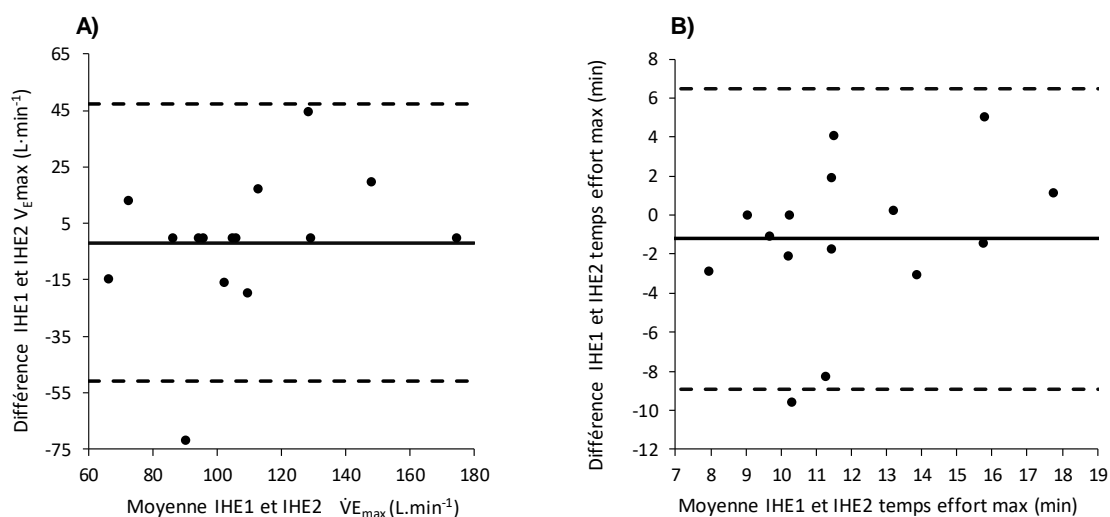


Figure III-1. Représentation Bland et Altman des résultats du test IHE

III.2.2.2 IRB test-retest

Les résultats de la reproductibilité du test IRB sont résumés dans le tableau III.7.

Dans ce tableau, $PI_{max;pro2}$ représente la pression inspiratoire maximale établie comme valeur de référence au début du test IRB, PI_{max} (cmH₂O) la pression inspiratoire maximale absolue et $PI_{max} (\%PI_{max;pro2})$ la pression inspiratoire maximale relative à $PI_{max;pro2}$.

Nous rapportons également le nombre de manœuvres inspiratoires effectués au cours du test et, comme précédemment, le temps d'effort maximal, le niveau d'essoufflement et l'effort musculaire respiratoire (sur échelle de Borg).

Nous rapportons pour chacune de ces mesures relevées lors des essais IRB1 et IRB2 les mêmes grandeurs que précédemment.

IRB Test-retest	Moyenne \pm ET IRB 1	Moyenne \pm ET IRB 2	Δ Moyenne des tests (95%CI)	CV _{ET} (95% IC)	ICC (95%IC)
PI _{max;pro2} (cmH ₂ O)	135,1 \pm 29,2	135 \pm 22,9	0,07 (-7,51-7,37)	6,75 (4,90-10,87)	0,94 (0,80-0,98)
Nbre d'inspirations	98,9 \pm 19,7	94,2 \pm 18,2	-4,64 (-15,12-5,83)	13,3 (9,64-21,42)	0,70 (0,08-0,90)
PI _{max} (cmH ₂ O)	89,6 \pm 17,2	86,1 \pm 21,9	-3,49 (-12,24-5,27)	12,21 (8,85-19,67)	0,83 (0,46-0,94)
PI _{max} (%PI _{max;pro2})	67,1 \pm 9,1	63,6 \pm 10,8	-3,57 (8,82-2,67)	11,7 (8,49-18,84)	0,59 (-0,09-0,87)
Temps effort max (min)	15,3 \pm 2,6	13 \pm 2,8	-2,32 (-3,83-0,81)*	13,03 (9,44-21)	0,69 (0,03-0,90)
Essoufflement (Borg)	8,4 \pm 2,7	10,9 \pm 3,8	2,50 (0,73-4,27)†	22,5 (16,35-36,25)	0,73 (0,15-0,91)
Effort muscul. respir. (Borg)	12,7 \pm 3,4	14,4 \pm 3	1,71 (-0,24-3,67)	17,57 (12,72-28,31)	0,62 (-0,05-0,88)

Tableau III-7. Résultats de la reproductibilité des tests IRB

Au cours des essais, les participants ont atteint un même niveau de maximalité : une PI_{max} absolue correspondant à 99 ± 20 % de PI_{max;pro2} pour le test IRB1 et à 94 ± 19 % de PI_{max;pro2} pour le test IRB2.

Nous avons détecté un biais systématique pour la sensation d'essoufflement, supérieure de 2,5 points sur la graduation de Borg à la fin de l'IRB2 par rapport à celle de l'IRB1 ($p > 0,05$). De même, pour le temps d'effort total, un biais systématique est montré avec une diminution de 2,3 minutes d'effort pour le test IRB2 par rapport à la durée de IRB1 ($p > 0,05$). De plus, des corrélations significatives ont été établies entre les deux tests IRB pour les paramètres de PI_{max} absolu ($r = 0,72$; $p < 0,01$), le nombre total d'inspirations ($r = 0,54$; $p = 0,04$) et le temps d'effort maximal ($r = 0,53$; $p = 0,04$).

Les valeurs de CV_{ET} (coefficient de variation d'écart type) déduites des relevés effectués au cours des tests IRB1 et IRB2 montrent que la PI_{max} exprimée en valeur absolue présente un meilleur accord de reproductibilité que le temps d'effort maximal ou encore le nombre total d'inspiration accompli au cours de l'effort. De même, les valeurs du coefficient de corrélation ICC montrent que PI_{max} absolue présente le meilleur score de reproductibilité.

Nous illustrons sur la figure III.2 la concordance entre les tests IRB1 et IRB2 à partir des graphiques de Bland et Altman pour les résultats de PI_{max} absolu et le temps d'effort maximal (schémas A et B).

Là encore, nous remarquons sur les deux schémas la présence d'un point en deçà de la limite inférieure fixée pour un intervalle de confiance à 95%. Soulignons que le participant présentant des valeurs marginales dans ce test est différent de celui que nous avons déjà distingué pour le test IHE.

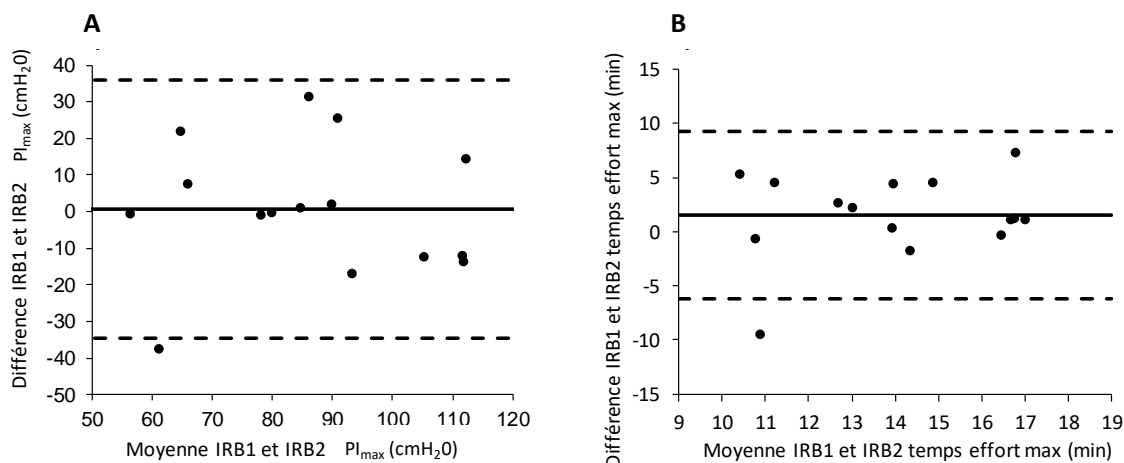


Figure III-2. Représentation Bland et Altman des résultats du test IRB.

III.2.3 Corrélations des tests d'endurance avec les marqueurs cliniques.

Nous nous intéressons maintenant aux corrélations susceptibles d'exister entre les mesures des tests d'endurance des muscles respiratoires IHE et IRB et les paramètres cliniques de la fonction pulmonaire, les scores des questionnaires de qualité de vie et des habitudes de pratique d'activité physique pour le groupe de participants en bonne santé.

Nous avons choisi d'utiliser pour ce groupe les résultats établis au cours des premiers tests IHE1 et IRB1, ceci afin de pouvoir confronter ultérieurement ces résultats à ceux des patients atteints de mucoviscidose, ces derniers n'ayant effectué dans chaque cas qu'un seul test.

Consignons tout d'abord l'absence de corrélation entre les mesures des deux tests d'endurance des muscles respiratoires (test de Pearson, tous les $p > 0,05$).

Pour le test IHE, nous représentons sur les schémas (A, B et C) de la figure III.3 les relations entre la ventilation minute maximale atteinte à la fin du test ($\dot{V}_{E_{max}}$ en $L \cdot \text{min}^{-1}$) et les paramètres de la fonction pulmonaire : capacité vitale forcée (CVF en L, schéma A), volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS en L, schéma B), ventilation maximale volontaire (VMV en L, schéma C) établies selon les tests de corrélation de Pearson.

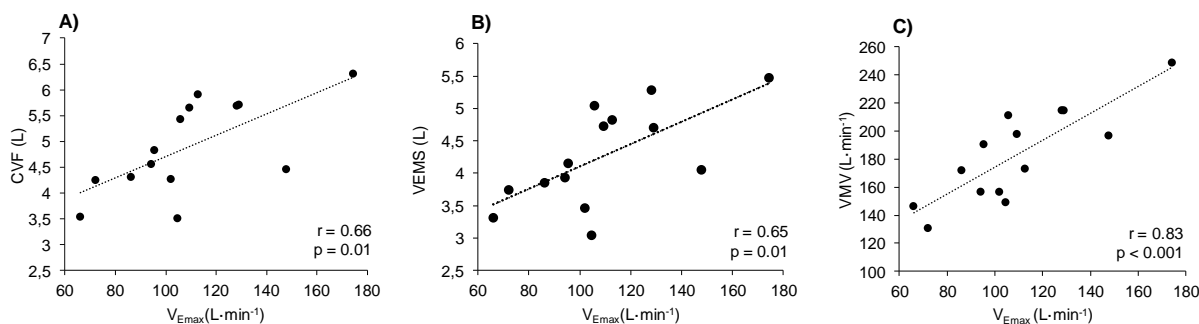


Figure III-3. Représentation graphique des corrélations pour le test IHE.

Nous constatons pour chacune des corrélations présentées ci-dessus une relation positive entre $\dot{V}_{E_{max}}$ et les variables de la fonction pulmonaire : plus une variable de la fonction pulmonaire (CVF,

VEMS, VMV) est élevée, plus la performance de l'endurance musculaire respiratoire lors du test IHE est forte.

Nous notons que la relation entre $\dot{V}E_{\max}$ et VMV présente le lien le plus fort de cette série de corrélation.

Une autre corrélation significative a été également mise en évidence entre $\dot{V}E_{\max}$ absolue et $\mathbb{P}E_{\max}$ ($r = 0,60$; $p = 0,02$).

Concernant le test IRB, nous représentons sur les schémas (A, B et C) de la figure III.4 les relations entre la pression inspiratoire maximale atteinte à la fin du test (PI_{\max} en cmH_2O) et les paramètres de la fonction pulmonaire : capacité vitale forcée (CVF en L, schéma A), volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS en L, schéma B) et ventilation maximale volontaire (VMV en L, schéma C).

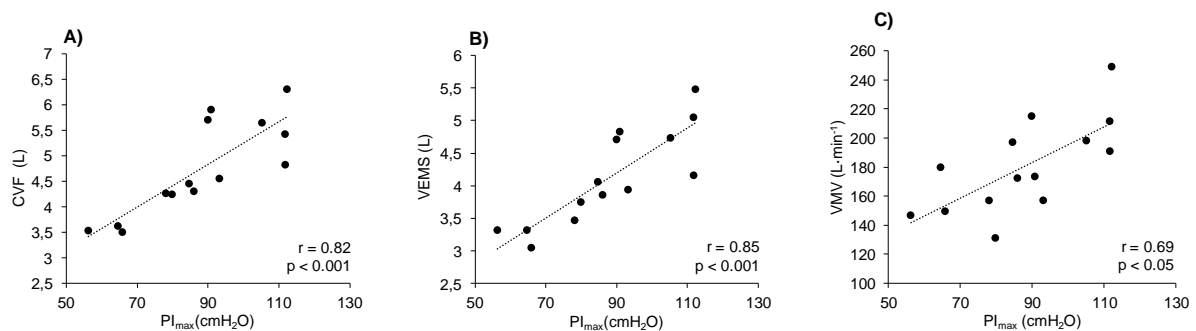


Figure III-4. Représentation graphique des corrélations pour le test IRB.

Là encore, pour chacune des corrélations présentées, nous constatons une relation positive entre PI_{\max} et les variables de la fonction pulmonaire. Cependant, à l'inverse des corrélations de la figure III.3, la relation entre PI_{\max} et la VMV présente le lien le moins fort de cette série.

Plusieurs autres corrélations significatives ont également été mises en évidence entre PI_{\max} absolue retenue lors du test IRB et les pressions maximales respiratoires représentatives de la force ($\mathbb{P}PI_{\max}$ absolue : $r = 0,79$, $p = 0,01$; $\mathbb{P}E_{\max}$ absolue : $r = 0,74$, $p = 0,01$).

De plus, toujours pour PI_{\max} absolue, nous notons encore une corrélation significative avec le score relatif aux habitudes de pratiques « sportives » en activité physique du questionnaire AQAP ($r = 0,54$, $p = 0,04$).

III.2.4 Discussion étude 1

Cette première étude visait à déterminer la reproductibilité de deux méthodes distinctes d'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire :

- le test inspiratoire à charge incrémentale IRB,
- le test ventilatoire à charge incrémentale IHE

et à évaluer les relations des résultats des mesures de chaque test avec d'autres paramètres physiologiques :

- la force musculaire respiratoire,
- la fonction pulmonaire,
- les habitudes de pratique en activité physique

chez de jeunes adultes en bonne santé.

III.2.4.1 Reproductibilité des tests

Les principales conclusions de l'étude sont que la reproductibilité des mesures des tests IHE et IRB atteint un niveau comparable, estimé par les coefficients CV_{ET} et ICC, pour les variables absolues de $\dot{V}E_{max}$ et de PI_{max} , principales mesures d'intérêts de l'étude.

Des travaux antérieurs ont déjà rapporté l'utilisation de méthodes d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires chez le participant en bonne santé. Cependant, ces études avaient pour objectif principal de déterminer les mesures maximales pouvant être réalisées.

Ainsi, en utilisant un test similaire à la méthode IRB, dans Martyn et al. (1987) les auteurs rapportent des performances maximales comprises entre 55 et 75% de la PI_{max} de référence ; ceci est comparable au résultat $67 \pm 9\%$ de PI_{max} atteint par les participants de notre étude.

Au cours d'un test IHE, Vincent et al. ont signalé dans (Vincent et al., 2016) une performance maximale correspondant à $74 \pm 17\%$ de VMV ; cette valeur est supérieure à celle que nous rapportons ($60 \pm 11\%$ de VMV).

Cette différence pourrait être expliquée en partie par l'utilisation dans l'étude de Vincent et al. de la valeur de prédiction de VMV ($35 * VEMS$) pour valeur de référence pour calculer $\dot{V}E$ de chaque palier d'effort ventilatoire du test IHE. L'utilisation de cette prédiction de VMV peut avoir conduit à sous-estimer cette variable et, par conséquent, surestimer le résultat maximal du test IHE.

Cela souligne le besoin d'utiliser des mesures de références rigoureuses des variables de VMV et de PI_{max} pour étalonner précisément les protocoles des tests IHE et IRB.

A cet égard, nous rapportons que la $PI_{max,pro2}$ utilisée comme mesure de référence pour le test IRB démontre une excellente reproductibilité (CV_{ET} et ICC). Nous sommes ainsi en accord avec les conclusions de Hamnegard et al. (1994) où les auteurs indiquent que l'évaluation des mesures de pressions respiratoires statiques maximales par un appareil portable étaient précises et reproductibles. Cela met aussi en relief l'utilité potentielle du dispositif PRO2® à fournir, non seulement une mesure de l'endurance musculaire respiratoire mais aussi, une évaluation de la force musculaire inspiratoire.

Détaillons les résultats sur la reproductibilité des mesures $\dot{V}E_{max}$ et PI_{max} .

Nous constatons tant pour $\dot{V}E_{max}$ que pour PI_{max} une bonne reproductibilité relative (estimée par ICC) entre les sessions test-retest IHE1-IHE2 et IRB1-IRB2

De plus, les corrélations sur ces variables ($\dot{V}E_{max}$ et PI_{max}) entre IHE1-IHE2 et IRB1-IRB2 ont montré un bon accord, sans détection de biais systématique entre ces mesures.

En revanche, nous notons une reproductibilité absolue moindre pour ces mêmes variables avec un CV_{ET} supérieur à 7% (Atkinson and Nevill, 1998) même si les résultats pour le test IRB sont légèrement supérieurs à ceux de l'IHE.

Cette différence entre reproductibilité relative et absolue est, peut-être, imputable à la variabilité intra-individuelle observée sur les performances des participants de l'échantillon.

- Pour le test IRB, alors que la différence moyenne sur PI_{max} entre IRB1 et IRB2 n'était que de $-3,5 \text{ cmH}_2\text{O}$, celle d'un sous ensemble de trois participants était entre -21 et $-31 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Notons que cette variabilité entre les performances des patients n'est cependant pas facilement explicable même si elle peut être imputable à un déclin motivationnel. En effet, l'ordre de passage aléatoire des tests aurait dû permettre de limiter cet effet en plus de celui de l'apprentissage.

- Pour le test IHE, seul un participant présente une variation importante entre IHE1 et IHE2, remarquée par une chute de $\dot{V}E_{max}$ de -44 L.min^{-1} alors que la différence moyenne entre ces tests est de $3,2 \text{ L.min}^{-1}$.

La variabilité intra-individuelle plus importante entre les résultats test-retest pour IHE par rapport à ceux du test IRB pourrait ainsi influencer sur les résultats de reproductibilité absolue exprimés par

le CV_{ET} . Ce point avait été évoqué dans Atkinson and Nevill (1998) où les auteurs indiquent que le degré de concordance entre les tests est influencé par la magnitude des valeurs mesurées (plus les valeurs de variations intra-individuelles sont nombreuses, plus les valeurs de CV_{TE} sont élevées).

D'autres études ont déjà rapporté la reproductibilité de méthodes d'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire (Enright et al., 2006; Formiga et al., 2018; Hart et al., 2002; Larson et al., 1999; Romer and McConnell, 2004). Si ces études rapportent toutes des valeurs de reproductibilité pour des performances réalisées par des tests similaires à celui IRB que nous considérons, les protocoles d'exercice utilisés et les méthodes statistiques employées diffèrent d'une étude à l'autre.

Par contre, nous ne connaissons pas d'étude disponible portant sur la reproductibilité du test IHE qui permettrait une comparaison directe avec notre étude.

Plusieurs travaux (Larson et al., 1999; Hart et al., 2002; Romer and McConnell, 2004) rapportent des valeurs de reproductibilité pour des variables de l'endurance musculaire inspiratoire selon un protocole d'effort effectué sur un appareil à charge seuil (Threshold®) sur des patients porteurs de BPCO et des participants en bonne santé. Nous constatons une importante variabilité des résultats de reproductibilité entre ces études. En effet, alors que Larson et al. (1999) signalent une plus grande reproductibilité que dans notre étude, Hart et al. (2002) rapportent une reproductibilité nettement inférieure.

Les différences de taille des populations testées, le nombre de tests répétés dans la conception de leur protocole, ainsi que la période inter-test pouvant s'étendre jusqu'à 78 ± 82 jours dans l'étude de Hart et al. limitent la possibilité de comparaison avec notre recherche.

Dans une étude auprès de patients atteints de BPCO, les auteurs rapportent une reproductibilité supérieure à nos résultats avec un coefficient ICC de 0,99 pour leur critère de jugement principal : la pression inspiratoire maximale soutenue (SMIP) (Formiga et al., 2018). Cependant, le protocole test-retest de cette étude a été mené au cours de deux sessions d'exercice programmées le même jour, ce qui peut avoir influé la reproductibilité, en diminuant simplement l'hétérogénéité et, par conséquent, affecté positivement les résultats d'ICC (Atkinson and Nevill, 1998).

Au final, les résultats que nous venons de commenter sur nos travaux et ceux, comparables, issus de la littérature montrent bien que, malgré les multiples moyens disponibles pour tester la reproductibilité dans le champ des sciences du sport et de l'exercice, une démarche méthodologique optimale (protocole de mesure et choix de la méthode statistique), applicable à différentes populations (sujets en bonne santé, patients BPCO, patients mucoviscidose, ...) n'est pas évidente.

III.2.4.2 Signification clinique des tests

Nous rapportons dans nos résultats l'existence de corrélations significatives entre les variables maximales relevées pour chaque test (IHE et IRB) et la fonction pulmonaire, indiquant que les participants présentant les volumes pulmonaires les plus importants (et donc capables de produire des débits expiratoires maximaux plus élevés) sont également capables d'atteindre des valeurs plus élevées de $\dot{V}_{E_{max}}$ et de PI_{max} au cours des tests IHE et IRB.

De façon inverse, nous pouvons supposer que les patients présentant une altération de la fonction pulmonaire témoignent d'une diminution de la capacité d'endurance musculaire respiratoire, bien que d'autres études soient nécessaires pour le vérifier.

Soulignons que l'interprétation des corrélations trouvées dans cette étude entre la fonction pulmonaire et l'endurance musculaire respiratoire est limitée du fait que les participants sont des individus jeunes, en bonne santé et qui présentent des valeurs spirométriques homogènes. Ces mêmes corrélations pourraient être plus fortes pour un groupe de patients révélant des valeurs

spirométriques plus hétérogènes comme, par exemple, des patients BPCO à différents stades de sévérité pulmonaire.

Nous rapportons des corrélations entre les résultats de l'endurance des muscles respiratoires ($\dot{V}E_{max}$ et PI_{max}) et les pressions respiratoires maximales des muscles respiratoires (PE_{max} uniquement pour IHE), montrant une relation entre l'endurance et la force des muscles respiratoires, bien que ces aspects de la fonction musculaire respiratoire ne soient pas équivalents. De plus, au cours de l'IRB, PI_{max} a également été corrélée avec l'index « sport » du questionnaire AQAP, ceci peut-être parce qu'un niveau d'activité physique plus élevé (notamment le sport) est corrélé à la force et l'endurance musculaire, y compris la force spécifique des muscles respiratoires.

La sensation d'effort musculaire respiratoire rapportée par l'échelle de Borg à effort maximal n'était pas différente entre les tests IHE et IRB. Par contre, la perception de l'essoufflement était significativement plus élevée pour le test IHE, ce qui peut être expliqué par la spécificité même des tests. En effet, la production continue de débits ventilatoires élevés au cours du test IHE peut induire un essoufflement plus important que l'effort répétitif de pression inspiratoire générant de faibles débits.

Inversement, bien que la différence de sensation d'effort perçue entre les tests IHE et IRB ne soit pas significative ($p = 0,09$), le test IRB a eu tendance à induire des sensations d'efforts musculaires plus élevés, ceci probablement en raison de la résistance inspiratoire que les participants devaient surmonter.

Globalement, bien que les tests IRB et IHE soient des tests maximaux exigeant un effort intense de la part des participants, ils semblent être bien tolérés chez les personnes en bonne santé.

Certaines différences concernant les sensations des participants entre les deux procédures de test soulignent que l'IRB et l'IHE évaluent probablement des mécanismes ventilatoires différents. Cette hypothèse est soutenue par l'absence de corrélation entre les résultats des deux tests. Cela suggère que, même si les deux tests ont été conçus pour évaluer l'endurance des muscles respiratoires, leurs caractéristiques diffèrent (par exemple, par le groupe de muscles respiratoires impliqué ou le type de contraction) et conduisent à des résultats distincts.

Il a été montré par Rochester and Arora (1983b) que le test IHE nécessite des niveaux de ventilation élevés qui imitent l'effort ventilatoire de l'exercice global. Pourtant, si la production de pressions inspiratoires élevées n'est pas nécessaire au cours de la vie quotidienne, le test IRB révèle cependant davantage d'associations avec les variables de la fonction respiratoire et les habitudes de pratique en activité physique que le test IHE.

Ainsi, une méthode comme le test IRB, basée uniquement sur un groupe musculaire spécifique (muscles inspiratoires), pourrait suffire à représenter la fonction musculaire respiratoire dans son ensemble chez des participants en bonne santé.

De plus, nous considérons que l'IRB réduit la contribution de la mécanique ventilatoire durant l'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire par rapport à l'IHE. Par conséquent, la méthode de test IRB, basée sur la répétition de contractions inspiratoires, moins sensibles au débit ventilatoire que l'IHE, peut être plus appropriée pour évaluer l'endurance musculaire respiratoire chez les patients qui souffrent d'obstruction bronchique (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002).

Notons que nous regrettons de ne pas avoir évalué l'affinité des participants envers chaque méthode de test. Néanmoins, il nous est apparu, suite à plusieurs retours de participants, que le dispositif PRO2® prodiguait une prise en main plus simple que le Spirotiger®, en délivrant des information-retours en temps réel qui facilitent le travail musculaire pour les participants et l'accompagnement directif de l'expérimentateur.

III.2.4.3 Conclusion partielle

En conclusion de cette discussion sur l'étude 1,

- soulignons d'abord que cette étude est à notre connaissance la première étude à comparer la reproductibilité et les associations cliniques de deux méthodes différentes d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires ;
- malgré une reproductibilité test-retest comparable et aucune différence entre les critères relatifs maximaux fournis par les deux méthodes de test, les résultats IHE et IRB ne sont pas liés entre eux et ont montré des corrélations distinctes avec les marqueurs cliniques ;
- nous insistons sur l'intérêt potentiel du test IRB pour évaluer l'endurance musculaire respiratoire chez les patients qui souffrent d'obstruction bronchique ; des études complémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer la reproductibilité et comparer les méthodes de test IRB et IHE en milieu clinique sur des patients.

III.3 ENDURANCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE (ETUDE 2)

L'objectif principal de notre recherche est l'étude de la fonction musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose et, plus particulièrement, de l'endurance des muscles respiratoires. Notre travail est sous-tendu par la volonté d'enrichir les connaissances existantes sur la qualité musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose, dans le but de permettre une meilleure individualisation des prises en charge par l'activité physique.

L'étude que nous présentons dans ce paragraphe compte plusieurs objectifs de recherche. Tout d'abord, nous avons souhaité caractériser les muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose en les comparant à ceux d'un groupe de participants en bonne santé. Ensuite, comme lors de la première expérimentation chez les participants en bonne santé (§III.2) nous avons cherché les relations existant entre l'endurance des muscles respiratoires et les marqueurs cliniques de la tolérance à l'exercice ainsi que les scores de qualité de vie et habitude de pratique en activité physique tirés des questionnaires utilisés au cours de ce travail

III.3.1 Cadre expérimental

Nous attirons l'attention sur le fait qu'il existe certaines différences dans les nombres de patients qui composent les groupes expérimentaux de cette étude.

Au départ, les groupes initiaux étaient constitués de 38 patients (14 femmes pour 24 hommes) atteints de mucoviscidose et de 20 participants (9 femmes et 11 hommes) en bonne santé. Tous les participants en bonne santé ont réalisé l'ensemble des évaluations ; de même, tous les patients (N=38) ont réalisé l'épreuve d'effort maximale EFX. Par contre, pour la réalisation des tests IHE et IRB, 26 patients (68% du groupe) ont participé au test d'endurance IHE et 32 patients (84% du groupe) au test IRB.

Les « défections » s'expliquent par la survenue de refus ponctuel de participation, d'événements indésirables non-graves ou parfois d'incompatibilité du test avec l'état clinique des patients au cours du protocole.

Nous donnons en annexe C un diagramme récapitulatif du nombre de patients impliqués dans les données expérimentales de chaque étude.

D'un point de vue pratique, les patients ont effectué deux demi-journées complètes de tests, de façon non-consécutives. Les tests ont été répartis pour chaque participant sur une durée maximale

d'un mois. Cependant, nous avons essayé de limiter l'écart de temps entre les séries de tests afin d'éviter les effets négatifs de la survenue d'une éventuelle exacerbation dans la pathologie. Enfin, aucun test impliquant une sollicitation physique n'a été effectué à la suite de l'épreuve d'effort.

Les séries de test ont été organisées comme suit :

- première demi-journée :
 - . spirométrie,
 - . évaluation de force muscles respiratoires),
 - . test IRB ou IHE (ordre aléatoire),
 - . évaluation de la force périphérique,
- seconde demi-journée :
 - . test IRB ou IHE (fonction de l'ordre du premier test),
 - . remplissage des questionnaires
 - . test EFX.

III.3.2 Caractéristiques des patients et des participants en bonne santé

Nous rapportons dans ce paragraphe les principales caractéristiques des deux groupes considérés : les patients atteints de mucoviscidose et les participants en bonne santé.

Nous donnons tout d'abord dans le tableau III.8 les caractéristiques d'anthropométrie, de la fonction pulmonaire (CVF, VEMS et VMV) et des scores au questionnaire d'habitude de pratique d'activité physique (AP).

Anthropométrie	Groupe contrôle (N=20)	Patients mucoviscidose (N=38)
Age (années)	25,3 ± 2,9	31,0 ± 9,7*
Poids (kg)	65,5 ± 8,5	59,2 ± 10,0*
Taille (m)	1,71 ± 0,1	1,67 ± 0,1*
IMC (kg.m ⁻²)	22,2 ± 1,7	21,3 ± 2,6
Masse grasse (%)	16,9 ± 7,0	17,1 ± 7,2
Fonction pulmonaire		
CVF (L)	4,8 ± 1,0	3,2 ± 1,0**
CVF (%pred)	100,2 ± 8,0	78,0 ± 21,3**
VEMS (L)	4,1 ± 0,8	2,1 ± 0,8**
VEMS (%pred)	102,6 ± 8,5	59,2 ± 22,8**
VMV _{12sec} (L)	172,5 ± 33,7	83,5 ± 34,3**
VMV (%pred)	117,4 ± 22,1	126,3 ± 45,8**
Niveau d'activité physique		
AP habituelle	2,6 ± 0,7	2,8 ± 0,7
AP sportive	3,7 ± 0,8	3,1 ± 0,9*
AP loisir	3,7 ± 0,9	3,2 ± 0,8
AP global	9,8 ± 1,9	8,5 ± 1,5

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-8. Caractéristique des groupes, participants en bonne santé vs. patients.

Nous constatons que le groupe des patients atteints de mucoviscidose présente des valeurs anthropométriques de poids (kg) et de taille (cm) inférieures à celui des participants en bonne santé ($p < 0,05$). Par contre, nous ne trouvons pas de différence notable concernant les paramètres de l'IMC et de la masse grasse corporelle ($p > 0,05$).

Sans surprise, il apparaît que le groupe de patients présente des valeurs des paramètres de la fonction pulmonaire inférieures à celle des participants en bonne santé ($p < 0,01$).

Les scores d'habitude de pratique des activités physiques entre les deux groupes sont similaires ($p > 0,05$) excepté pour les habitudes de pratique d'activité physique « sportive » légèrement inférieures chez les patients ($p < 0,05$).

Nous considérons également la force maximale des muscles respiratoires pour chaque groupe (tableau III.9). Un patient n'a pas été en mesure de réaliser ce test après avis médical, réduisant le groupe à N=37 patients.

Nous rapportons dans ce tableau les valeurs de la pression maximale inspiratoire $\mathbb{P}I_{\max}$ et de la pression maximale expiratoire $\mathbb{P}E_{\max}$ exprimées en litres et en % de valeur prédite.

Force des muscles respiratoires	Groupe contrôle (N=20)	Patients mucoviscidose (N=37)
$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	118,0 ± 31,9	116,2 ± 27,1
$\mathbb{P}I_{\max}$ (%pred)	122,6 ± 24,6	126,2 ± 32,2
$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	155,8 ± 45,9	159,6 ± 50,9
$\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred)	120,7 ± 21,3	127,7 ± 42,6

Tableau III-9 Force des muscles respiratoires, participants en bonne santé vs. mucoviscidose

Les résultats sur la force des muscles respiratoires évaluée par les pressions et dépressions maximales produite à la bouche ne montrent aucune différence significative entre le groupe des patients et celui des participants en bonne santé.

III.3.3 Mesures de l'endurance (tests IHE et IRB)

Nous considérons maintenant les paramètres de l'endurance des muscles respiratoires pour chaque test IHE et IRB pour les deux groupes de sujets.

Nous donnons dans le tableau III.10 les résultats établis pour le test IHE. Les relevés expérimentaux sont disponibles dans les tableaux de l'annexe D en fin de mémoire.

Nous rapportons dans ce tableau la ventilation minute maximale $\dot{V}E_{\max}$ atteinte à la fin du test IHE, exprimée en L.min⁻¹ et par rapport à la ventilation maximale volontaire $\dot{V}E_{\max}$ (%VMV), le temps d'effort maximal atteint à la fin des tests (exprimé en minutes), les scores du niveau d'essoufflement (essoufflement en score Borg) et de perception d'effort musculaire respiratoire (W musculaire respiratoire en score Borg) relevés à la fin de l'exercice.

IHE test	Groupe contrôle (N=20)	Patients mucoviscidose (N=26)
$\dot{V}E_{\max}$ (L.min ⁻¹)	103,2 ± 31,3	50,2 ± 29,8***
$\dot{V}E_{\max}$ (%VMV _{12sec})	58,2 ± 8,4	56,6 ± 13,3
Temps effort maximal (min)	12,3 ± 2,9	11,2 ± 4,0
Essoufflement (Borg)	12,1 ± 3,4	14,9 ± 2,1**
Effort musculaire respiratoire (Borg)	13,4 ± 2,9	10,0 ± 3,1**

Significativité : ** pour $p < 0,01$, *** pour $p < 0,001$.

Tableau III-10 Résultats test d'endurance IHE, participants en bonne santé vs. patients

Les résultats du test d'endurance IHE montrent que le groupe de patient présente une diminution significative de 53 L.min⁻¹ de $\dot{V}E_{\max}$ par rapport aux participants en bonne santé ($p < 0,001$), nous notons aussi que la sensation d'essoufflement ou encore la perception de l'effort musculaire respiratoire est augmentée chez le groupe de patients atteint de mucoviscidose ($p < 0,01$). En revanche, nous ne trouvons pas de différence entre les niveaux ventilatoires lorsqu'ils sont exprimés par rapport à la VMV ou entre les temps d'effort maximaux.

Nous donnons dans le tableau III.11 les résultats établis pour le test IRB.

Pour chaque groupe, nous rapportons dans ce tableau la pression inspiratoire de référence ($PI_{\max; \text{pro}2}$), le nombre de manœuvres inspiratoires au cours de l'exercice, la pression maximale inspiratoire atteinte en fin de test (PI_{\max} en cmH₂O ou en pourcentage de $PI_{\max; \text{pro}2}$) et les scores du niveau d'essoufflement (Borg) et de perception d'effort musculaire respiratoire (Borg) relevés à la fin de l'exercice.

IRB test	Groupe contrôle (N=20)	Patients mucoviscidose (N=32)
$PI_{\max; \text{pro}2}$ (cmH ₂ O)	129,4 ± 28,9	127,4 ± 28,4
Nombre d'inspirations	101,3 ± 19,7	82,8 ± 22,5**
PI_{\max} (cmH ₂ O)	85,7 ± 17,5	65,8 ± 20,4**
PI_{\max} (% $PI_{\max; \text{pro}2}$)	67,3 ± 10,7	58,1 ± 11,8**
Temps effort maximal (min)	15,2 ± 3,3	11,1 ± 2,9***
Essoufflement (Borg)	9,9 ± 2,7	9,7 ± 3,3
Effort musculaire respiratoire (Borg)	13,1 ± 2,6	12,3 ± 3,9

Significativité : ** pour $p < 0,01$, *** pour $p < 0,001$

Tableau III-11 Résultats test d'endurance IRB, participants en bonne santé vs. patients

Les résultats du test d'endurance IRB montrent que, pour de mêmes niveaux de sensation d'essoufflement et de perception d'effort musculaire respiratoire ($p > 0,05$), tous les paramètres relevant de la performance de l'endurance musculaire respiratoire sont diminués pour le groupe de patients par rapport à celui des participants en bonne santé. Ainsi, les patients atteints de mucoviscidose réalisent en moyenne 18 répétitions d'inspirations de moins que les participants en bonne santé.

Nous constatons également une PI_{\max} de fin d'effort en moyenne inférieure de 20 cmH₂O chez les patients, correspondant à une diminution relative de cette valeur de 9,2% par rapport aux participants en bonne santé.

Enfin, les participants atteints de mucoviscidose ont une durée totale d'exercice moins importante, avec une diminution moyenne de quatre minutes par rapport aux participants en bonne santé (tous les $p < 0,01$).

III.3.4 Relations entre endurance des muscles respiratoires et paramètres cliniques

Nous nous intéressons maintenant aux corrélations susceptibles d'exister entre les mesures issues des deux tests d'évaluation de l'endurance respiratoire et, bien sûr, aux corrélations entre les mesures de ces tests IHE et IRB et les paramètres cliniques de la tolérance à l'effort, de la fonction pulmonaire, des paramètres de force (respiratoire et périphérique) ainsi que des scores des questionnaires de qualité de vie et des habitudes de pratique de d'activité physique).

Cette recherche de corrélation concerne uniquement les patients atteints de mucoviscidose formant ici deux sous-groupes se recoupant en partie (26 patients pour le test IHE, 32 patients pour le test IRB, 6 patients n'ayant pu réaliser que le test IRB) (voir annexe D).

En ce qui concerne les résultats des tests IHE et IRB, soulignons immédiatement que nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les principaux indicateurs caractérisant l'endurance des muscles respiratoires et issus de ces tests : les temps d'effort maximaux ne sont pas corrélés, les paramètres de ventilation minute maximaux du test IHE ($\dot{V}E_{max}$) et les paramètres de pression inspiratoire du test IRB (PI_{max} et nombre de répétitions) non plus.

De même, nous n'avons pas trouvé de liens concordants entre les sensations subjectives rapportées par les scores de Borg entre les deux tests (tous les $p > 0,05$).

Pour les résultats obtenus avec le test IHE, nous rapportons dans les matrices de corrélation du tableau III.12 :

- les relations significatives entre $\dot{V}E_{max}$ absolue et :
 - . la puissance maximale aérobie atteinte au cours de l'EFX ($Puissance_{pic}$),
 - . la ventilation maximale atteinte au cours de l'EFX ($\dot{V}E_{pic}$)
 - . les débits maximaux en O_2 ($\dot{V}O_{2pic}$) et en CO_2 ($\dot{V}CO_{2pic}$),
 - . le coefficient respiratoire maximal atteint au cours de l'EFX (RER_{pic}),
 - . la force maximale des quadriceps,
 - . le volume résiduel (VR), la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS),
- les relations significatives entre $\dot{V}E_{max}$ relative et :
 - . la puissance maximale aérobie atteinte au cours de l'EFX ($Puissance_{pic}$),
 - . les débits maximaux en O_2 ($\dot{V}O_{2pic}$) et en CO_2 ($\dot{V}CO_{2pic}$),
 - . le coefficient respiratoire maximal atteint au cours de l'EFX (RER_{pic}),
 - . la force maximale de préhension des membres supérieurs (Handgrip),
 - . la capacité pulmonaire totale (CPT),
 - . la capacité vitale forcée (CVF).

Nous indiquons dans ces matrices les résultats de corrélation significatifs obtenus par le test de Pearson pour les données normalement distribuées et le test de Spearman pour l'ensemble des données (la recherche de corrélation par rang étant également étendue aux données normalement distribuées).

IHE- $\dot{V}E_{max}$ (L·min ⁻¹)	Puissance _{pic} (Watt)	$\dot{V}E_{pic}$ (L·min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}$ (%VMV _{12sec})	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	$\dot{V}CO_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	RER _{pic}
Coefficient p Spearman	,472*	,415*	-,423*	,439*	,455*	,664**	,739**
Signification p (bilatéral)	0,015	0,035	0,031	0,025	0,020	0,000	0,000

IHE- $\dot{V}E_{max}$ (L·min ⁻¹)	Force quadriceps (Nm)	Force quadriceps (%pred)	VR (L)	VR (%pred)	CVF (L)	CVF (%pred)	VEMS (L)	VEMS (%pred)
Coefficient p Spearman	,488*	,407*	-,446*	-,489*	,729**	,607**	,790**	,644**
Signification p (bilatéral)	0,011	0,039	0,029	0,018	0,000	0,001	0,000	0,000

IHE- $\dot{V}E_{max}$ (%VMV _{12sec})	Puissance _{pic} (Watt)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	$\dot{V}CO_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	RER _{pic}	Handgrip (Kg)	CPT (%pred)	CVF (L)
Coefficient r Pearson	,472*	,448*	,439*	,513**	,419*	,421*	-,438*	,400*
Signification p (bilatéral)	0,015	0,022	0,025	0,007	0,033	0,032	0,032	0,043
Coefficient p Spearman	,492*	,484*	,457*	,457*	0,382	0,376	-,469*	,412*
Signification p (bilatéral)	0,011	0,012	0,019	0,019	0,054	0,058	0,021	0,037

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-12 Matrices de corrélation pour les résultats du test IHE (26 patients)

Les matrices de corrélation révèlent les liens significatifs existant entre $\dot{V}E_{max}$ absolue et relative avec les variables de la capacité aérobie et montre des corrélations positives avec la Puissance_{pic}, la consommation maximale en O₂, le débit maximal en CO₂ et le coefficient respiratoire. Ces relations montrent que plus la performance d'endurance musculaire respiratoire est élevée plus la tolérance à l'exercice mesurée par un test à l'effort maximal l'est aussi.

De même, nous retrouvons la nature de ces relations pour les performances de force musculaire périphérique (quadriceps en handgrip). Si de forts liens sont démontrés entre la fonction pulmonaire des patients et la performance d'endurance musculaire respiratoire de ces derniers (CVF, VEMS), nous notons des relations négatives entre les variables de l'endurance musculaire respiratoire et le volume résiduel ou encore la capacité pulmonaire totale. Cela indique que plus le VR et la CPT des patients présentent des valeurs importantes (L et %pred), moins la performance de l'endurance musculaire est forte.

Nous notons que $\dot{V}E_{max}$ absolue révèle plus de relations que $\dot{V}E_{max}$ relatif, notamment avec les variables de la force musculaire périphérique (handgrip, quadriceps).

Par contre, nous ne rapportons pas de relation entre les résultats de ce test et la force musculaire respiratoire (pressions respiratoires maximales).

De même, nous constatons l'absence de corrélation avec les scores des questionnaires CFQ14+ et AQAP.

Nous consignons ici que nous ne rapportons pas de r de Pearson pour $\dot{V}E_{max}$ (L·min⁻¹) car les valeurs de cette variable ne suivent pas une distribution conforme à la loi normale.

Pour les résultats obtenus avec le test IRB, nous rapportons dans les matrices de corrélation du tableau III.13 :

- les relations significatives entre le nombre d'inspirations par minute et :
 - . le débit maximal en O₂ ($\dot{V}O_{2pic}$),
 - . la saturation artérielle en oxygène SpO₂,
 - . la capacité vitale forcée (CVF),
 - . le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS),

- les relations significatives de la mesure de PI_{max} absolue et :
 - . la puissance maximale aérobie atteinte au cours de l'EFX ($Puissance_{pic}$),
 - . la fréquence cardiaque maximale au cours de l'EFX,
 - . le débit ventilatoire maximal au cours de l'EFX ($\dot{V}E_{pic}$),
 - . les débits maximaux en O_2 ($\dot{V}O_{2pic}$) et en CO_2 ($\dot{V}CO_{2pic}$),
 - . le rapport $\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$,
 - . la force maximale des quadriceps,
 - . le volume résiduel (VR).

Nombre d'inspirations	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	SpO2 (%)	CVF (%pred)	VEMS (L)
Coefficient r Pearson	,450**	0,312	0,237	0,346
Signification p (bilatéral)	0,01	0,082	0,191	0,052
Coefficient ρ Spearman	,377*	,397*	,358*	,394*
Signification p (bilatéral)	0,033	0,024	0,044	0,026

PI_{max} (cmH ₂ O)	$Puissance_{pic}$ (Watt)	FC_{pic} (bat.min ⁻¹)	FC_{pic} (%pred)	$\dot{V}E_{pic}$ (L.min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL.min ⁻¹)
Coefficient r Pearson	0,325	,373*	/	,596**	/
Signification p (bilatéral)	0,070	0,036	/	0,000	/
Coefficient ρ Spearman	,433*	,391*	,366*	,582**	,417*
Signification p (bilatéral)	0,013	0,027	0,039	0,000	0,018

PI_{max} (cmH ₂ O)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	$\dot{V}CO_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$	Force quadriceps (%pred)	VR (L)
Coefficient r Pearson	0,291	0,259	,412*	-,440*	-,367*
Signification p (bilatéral)	0,106	0,152	0,019	0,012	0,046
Coefficient ρ Spearman	,402*	,373*	0,340	-0,339	-0,262
Signification p (bilatéral)	0,023	0,036	0,057	0,057	0,163

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-13 Matrices de corrélation pour les résultats du test IRB (32 patients)

La première matrice de corrélation révèle les liens significatifs pour le nombre total d'inspirations réalisées au cours du test IRB. Nous constatons que toutes les corrélations associées à cette variable démontrent des relations positives, montrant que plus les patients effectuent de contractions inspiratoires, plus leur consommation maximale en oxygène, leur saturation en O_2 à la fin de l'effort et leurs variables pulmonaires sont importantes.

Ensuite, nous présentons les liens significatifs entre PI_{max} absolue, atteinte à la fin du test IRB, et la tolérance à l'effort mesurée lors du test à l'effort maximal mais aussi par la force maximale du quadriceps. Nous constatons que la nature de ses corrélations est établie selon une relation positive signifiant, là encore, que plus l'endurance des muscles respiratoires est élevée plus la tolérance à l'effort est importante (sur les marqueurs $\dot{V}O_{2pic}$ et $\dot{V}E_{pic}$ et leurs variables associées

mais aussi la force du quadriceps exprimé en % de la valeur prédite. Comme pour le test précédent, nous retrouvons que l'association entre le volume résiduel et la mesure de l'endurance du test IRB est négative, montrant que plus le VR des patients est élevé moins la performance est importante.

Nous rapportons aussi une corrélation significative entre la $P_{I_{max}}$ relative atteinte à la fin du test IRB et $\dot{V}O_{2pic}$ ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) avec $r = 0,379$; $p = 0,032$.

Signalons que nous avons trouvé des relations entre le nombre d'inspirations réalisées et $PI_{max}(\%pred)$ avec les items « alimentation » et « rôle » du questionnaire CFQ14+. Cependant, la nature négative de ces corrélations est difficile à interpréter.

Enfin, nous avons constaté l'absence de corrélation avec les scores du questionnaire AQAP.

Rappelons que nous ne rapportons pas de r de Pearson pour la fréquence cardiaque maximale atteinte au cours de l'épreuve d'effort maximale ($FC_{pic}(\%pred)$), ni pour la variable de $\dot{V}O_{2pic}$ (rapporté en $mL \cdot min^{-1}$) car les valeurs de ces variables ne suivent pas une distribution conforme à la loi normale.

III.3.5 Discussion de l'étude 2

Cette seconde étude visait à caractériser l'endurance musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose avec les deux méthodes distinctes d'évaluation (IHE et IRB) et à confronter les résultats des patients à ceux d'un groupe de participants en bonne santé.

De plus, nous avons évalué les relations des mesures de chaque test avec d'autres caractéristiques telles que la tolérance à l'effort, la fonction pulmonaire, la qualité de vie et les habitudes de pratique en activités physiques chez le groupe de patients atteints de mucoviscidose.

Les premières conclusions de l'étude sont que l'endurance musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose n'est pas systématiquement diminuée et que le choix du test et du paramètre permettant cette évaluation spécifique est déterminant dans l'expression et l'interprétation des résultats.

Signalons aussi que nous ne rapportons pas de différence significative concernant la force musculaire respiratoire (PI_{max} et PE_{max}) entre le groupe de patients atteints de mucoviscidose et le groupe de participants en bonne santé.

Ce constat est en accord avec une partie de la littérature disponible (Arikan et al., 2015; Bradley et al., 1999; Lands et al., 1993; O'Neill et al., 1983; Troosters et al., 2009) indiquant des valeurs de pressions respiratoires normales pour des patients atteints de mucoviscidose qui présentent une atteinte pulmonaire faible à modérée, comme c'est le cas de la plupart des patients engagés dans cette étude (VEMS : 59.2 ± 22.8 %).

Nous n'irons pas plus avant dans cette discussion sur les résultats concernant la force des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose car ces aspects seront abordés en détail dans le paragraphe III.4 au cours de l'étude 3 de ce chapitre.

III.3.5.1 Endurance des muscles respiratoires, résultats des tests des patients

Dans cette étude, nous avons appliqué un protocole incrémental similaire à celui décrit par Vincent et al. (2016) chez le sujet en bonne santé, correspondant aux très récentes mises à jour des recommandations d'évaluation des muscles respiratoires (Laveneziana et al., 2019) et à (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002). Nous ne rapportons aucune différence entre les performances d'endurance musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose et les participants en bonne santé pour les valeurs $\dot{V}E_{max}$ ($\%VMV_{12sec}$) au cours du test IHE.

Par contre, ce n'est pas le cas pour $\dot{V}E_{max}$ ($L \cdot min^{-1}$). En effet, le débit ventilatoire des patients, exprimé en valeur absolue est strictement inférieur à celui des participants en bonne santé de notre étude. Cette différence peut être expliquée simplement par les différences qui existent entre les valeurs des caractéristiques de spirométrie des deux groupes.

En effet, la VMV_{12sec} ainsi que l'ensemble des valeurs relatives à la fonction pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose, sont significativement inférieures à celles des participants en bonne santé ($VMV_{12sec} = 102,6 \pm 8,5$ vs. $56,8 \pm 23,3$ litres). Or, la valeur de la VMV_{12sec} est utilisée comme mesure de référence du test IHE et, donc, la différence entre les $\dot{V}E_{max}$ absolues persiste simplement à l'effort maximal. Cela souligne, l'importance de rapporter les valeurs de ce genre de test en valeurs relatives, afin de ne pas sur-interpréter des valeurs révélant mieux la fonction pulmonaire que la spécificité musculaire respiratoire.

Nous n'avons relevé dans la littérature que deux travaux rapportant des résultats d'évaluation de l'endurance en condition d'hyperpnée-isocapnique chez des patients atteints de mucoviscidose. Nos résultats sont différents de ceux rapportés dans ces travaux.

D'abord, dans une étude ancienne, Keens et al. (1977) indiquent des performances d'endurance musculaire respiratoire de patients atteints de mucoviscidose supérieures à celles des participants en bonne santé. Les valeurs présentées atteignent en moyenne un $\dot{V}E$ s'élevant à 75% de VMV_{12sec} pour leurs patients alors que nous rapportons une performance moyenne de $56,2 \pm 13,3 \dot{V}E_{max}$ ($\%VMV_{12sec}$) pour ceux de notre étude, sans constater de différence avec le groupe témoin des participants en bonne santé.

Notons qu'il a été relevé chez l'enfant des données similaires à celles présentées dans l'étude de Keens et al. avec, en moyenne, une performance d'endurance s'élevant à 70% de la VMV (Bieli et al., 2017).

Cette différence constatée entre ces travaux et nos propres résultats peut être expliquée, du moins en partie, par l'utilisation de méthodes d'évaluations différentes. En effet, Keens et al. (1977) ont utilisé un test d'endurance respiratoire à niveau ventilatoire constant après recherche et évaluation du niveau ventilatoire maximal pouvant être soutenu pendant 15 minutes ; Bieli et al. (2017) ont reporté le temps maximal d'effort pour une intensité $\dot{V}E_{max}$ ($\%VMV_{12sec}$) prédéfinie après un protocole de familiarisation, leur objectif étant de mesurer les effets d'un entraînement des muscles respiratoires. Or, il est communément admis que les patients atteints de mucoviscidose subissent un entraînement musculaire respiratoire naturel du fait des résistances bronchiques et de la toux chronique (de Jong et al., 2001; Heinzmann-Filho et al., 2012a; Sahlberg et al., 2006). Aussi, nous avançons qu'il est possible que cette particularité soit à l'origine de la similarité des performances d'endurance musculaire respiratoire des deux groupes de cette étude pour les résultats obtenus au test IHE.

Les performances des patients atteints de mucoviscidose recueillies dans le test IRB montrent que toutes les variables de ce test (PI_{max} cmH_2O , $PI_{max}(\%PI_{max;pro2})$ et le nombre d'inspirations) sont significativement inférieures à celles du groupe de participants en bonne santé.

Plusieurs travaux ont rapporté des valeurs d'endurance musculaire inspiratoire évaluées selon un indice de force (pression inspiratoire) mais peu d'entre eux fournissent des résultats concernant des variables similaires avec celles de notre étude et peu se réfèrent à un groupe contrôle de sujets en bonne santé. Cependant, il a été rapporté chez l'enfant et l'adolescent une diminution de l'endurance des muscles respiratoires par rapport à des sujets en bonne santé (Vendrusculo et al., 2016) ; ce déclin semble survenir avec l'évolution de la dégradation de leur fonction pulmonaire (de Jong et al., 2001; Vendrusculo et al., 2016) mais aussi avec l'évolution de leur grade d'infection microbienne (Magnet et al., 2017; Vendrusculo et al., 2016) et de façon indépendante du statut nutritionnel des patients (Hanning et al., 1993).

En ce sens, nos résultats sont en accord avec la littérature ; en effet, nous travaillons avec une population de patients adultes dont le déclin de la fonction pulmonaire et la colonisation microbienne sont avancés, cela, pour un IMC similaire à celui du groupe contrôle.

Dans nos essais, nous présentons deux résultats d'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire qui ne concordent pas entre eux : les résultats du test IRB mettent en évidence que PI_{max} ($\%PI_{max,pro2}$) est significativement inférieure de 10% par rapport au participants en bonne santé alors qu'aucune différence n'a été détectée entre les groupes pour $\dot{V}E_{max}$ ($\%VMV_{12sec}$) au cours du test IHE.

Plusieurs éléments sont susceptibles d'expliquer ces résultats différents entre les tests.

- Il est possible que les résultats de performance au test IHE du groupe en bonne santé soient sous-maximaux. En effet, ces participants ont atteint un niveau ventilatoire à la fin de l'effort s'élevant en moyenne à $58,2 \pm 8,4 \%$ $\dot{V}E_{max}$ ($\%VMV_{12sec}$), ce qui est, par exemple, inférieur de 15% par rapport aux valeurs normales de Vincent et al. (2016).

- Seule une partie des patients atteints de mucoviscidose a pu réaliser ce test et fournir des résultats exploitables. En effet, 32 patients ont pu réaliser le test IRB mais seulement 26 d'entre eux ont réalisé le test IHE, ce qui exclue ainsi les patients dont la fonction pulmonaire ne permettait pas de générer des débits assez importants pour effectuer le test.

Il est donc possible que les résultats de l'IHE, réalisé par les seuls patients capables de subir les spécificités de ce test, ne portent au final que sur des patients dont la fonction musculaire respiratoire est relativement intègre, voire entraînée par la charge de travail supplémentaire à laquelle ils font face au cours de la pathologie.

Pour information, nous donnons sur la figure III.5 les résultats comparés des trois « sous-groupes » de patients impliqués dans l'étude 2, pour différents marqueurs cliniques.

Sur 38 patients formant le groupe au départ, 6 n'ont pu réaliser aucun test ; 6 ont effectué les deux tests IHE et IRB et 26 ont effectué le test IRB (ils n'ont pas pu réaliser le test IHE).

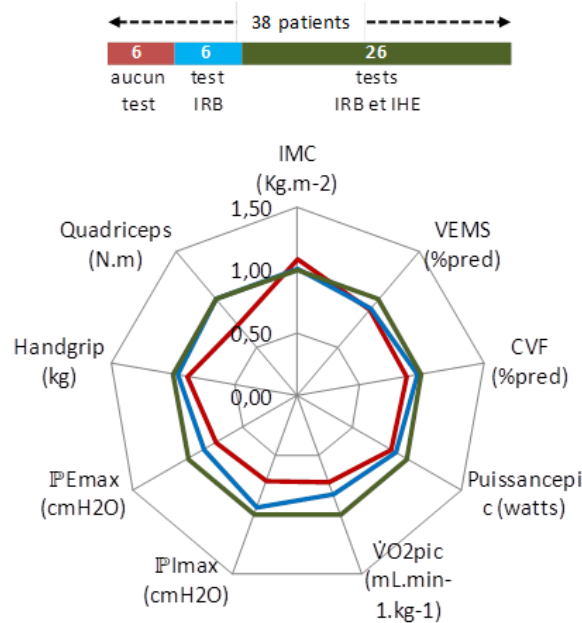


Figure III-5. Caractéristiques moyennes des trois sous-groupes de patient (étude 2)

Pour faciliter la lecture du schéma, les tracés de chaque sous-groupe sont rapportés aux résultats du sous-groupe des 26 patients ayant réalisé tous les tests.

Les écarts ne sont pas significatifs. Néanmoins, nous constatons une tendance en faveur d'une diminution progressive des performances générales des sous-groupes « aucun test » et « test IHB » par rapport au groupe de référence « tests IRB et IHE ».

III.3.5.2 Signification clinique de l'endurance des muscles respiratoires des patients

Nous relevons dans nos résultats l'existence de corrélations significatives entre les variables maximales relevées pour chaque test (IHE et IRB) et la fonction pulmonaire, indiquant que :

- les patients qui présentent les volumes et débits les plus grands sont ceux qui atteignent les valeurs les plus élevées de $\dot{V}E_{max}$ et de PI_{max} au cours des tests IHE et IRB,
- les patients qui présentent une atteinte respiratoire (VEMS, CVF) plus marquée, un volume résiduel et une capacité pulmonaire totale augmentée sont susceptibles de présenter une altération de l'endurance musculaire respiratoire.

Nous rapportons aussi des corrélations significatives entre les résultats de l'endurance des muscles respiratoires : $\dot{V}E_{max}$, PI_{max} et le nombre d'inspirations avec les variables mesurées de la capacité à l'exercice : la puissance maximale aérobie, la force maximale périphérique (quadriceps et handgrip).

De plus, nous notons que la variable $\dot{V}E_{max}$ ($L \cdot \text{min}^{-1}$) est le marqueur de l'endurance qui établit le plus grand nombre de corrélations avec les autres variables cliniques. Nous avons déjà évoqué dans la discussion de l'étude 2 (§ III.4.2.3.2) que $\dot{V}E_{max}$ ($L \cdot \text{min}^{-1}$), évalué au cours du test IHE, évolue de façon similaire à la variable $\dot{V}E_{pic}$ au cours de l'exercice global (EFX) (Rochester and Arora, 1983a) ; nous retrouvons ce lien dans les résultats de notre étude ($\rho = 0,415$, $p < 0,05$).

Nous avons déjà commenté dans l'étude 1 que le test IRB correspond moins, dans son déroulement (génération de pressions inspiratoires élevées) à la réalité physiologique de la vie courante d'un individu, ce qui peut expliquer le moindre nombre de corrélations rapportées entre les variables de ce test et celles de la tolérance à l'effort et de la fonction pulmonaire. Paradoxalement, le test IRB semble plus sensible que le test IHE pour détecter une diminution de l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose de cette étude.

Dans les travaux antérieurs étudiant l'endurance des muscles respiratoires, il n'est pas rapporté de lien de dépendance avec la fonction pulmonaire ou la capacité à l'exercice des patients atteints de mucoviscidose (de Jong et al., 2001; Leroy et al., 2011). Il faut remarquer que ces études portaient sur un nombre de patients plus faible que ceux que nous considérons dans notre étude. Cette différence, liée donc à un plus grand nombre de patients participant aux tests IHE et IRB, pourrait expliquer le fait que, pour la première fois, nous puissions établir ces corrélations de façon significative chez les patients atteints de mucoviscidose.

III.3.5.3 Conclusion partielle

En conclusion de cette discussion sur l'étude 2,

- soulignons d'abord qu'à notre connaissance, cette étude est la première à rapporter les résultats de performance d'un test incrémental d'hyperpnée-isocapnique chez des patients atteints de mucoviscidose ;
- l'endurance des muscles respiratoires nous paraît être un indicateur pertinent pour estimer la tolérance à l'effort globale des patients atteints de mucoviscidose ;
- le choix de la méthodologie du test d'endurance musculaire respiratoire est déterminant afin de pouvoir détecter les changements potentiels au cours de la mucoviscidose (le type de protocole de test adopté et la spécificité de l'effort musculaire qu'il induit révèlent des résultats divergents quant à savoir si l'endurance des muscles respiratoires est inchangée ou diminuée au cours de la mucoviscidose) ;
- le test IRB présente une plus grande facilité d'emploi pour les patients, n'excluant pas ceux affectés par les débits ventilatoires les plus faibles ;

- les futures recherches seraient d'établir des valeurs normales pour le test IRB, afin de créer un référentiel pouvant être utilisé dans l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires au cours des pratiques cliniques, notamment lors des prises en charge par la réhabilitation à l'exercice.

III.4 FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE (ETUDE 3)

Nous venons de présenter les résultats obtenus dans l'étude 2 sur l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires de patients atteints de mucoviscidose et les relations existant entre les valeurs maximales atteintes lors de ces tests d'endurance et les marqueurs cliniques de la fonction pulmonaire et de la tolérance à l'effort. Nous avons étudié les liens entre :

- [Résultats IRB] \Leftrightarrow [paramètres cliniques 32 patients],
- [Résultats IHE] \Leftrightarrow [paramètres cliniques 26 patients].

Nous rapportons maintenant les résultats de l'étude 3 dans laquelle nous examinons les corrélations entre la force des muscles respiratoires et les mêmes paramètres cliniques des patients que dans l'étude 2.

Nous considérons ainsi :

- [Résultats Force] \Leftrightarrow [paramètres cliniques 32 patients] (sous-groupe IRB),
- [Résultats Force] \Leftrightarrow [paramètres cliniques 26 patients] (sous-groupe IHE)

dans l'intention d'étudier la signification de la force par rapport à l'endurance musculaire respiratoire vis à vis des paramètres cliniques des patients.

Les données expérimentales sont présentées dans les tableaux de l'annexe E en fin de mémoire.

III.4.1 Relations entre la force musculaire respiratoire et les paramètres cliniques des patients IHE

Nous présentons les résultats de corrélation entre les mêmes marqueurs cliniques que ceux considérés dans l'étude 2 et les valeurs $\mathbb{P}I_{\max}$ et $\mathbb{P}E_{\max}$ associées à la force des muscles respiratoires du sous-groupe IHE.

Concernant les valeurs relevées pour la pression inspiratoire maximale $\mathbb{P}I_{\max}$, nous n'observons pas de distribution suivant l'hypothèse de normalité pour cette variable.

Les mesures de corrélation effectuées à partir du test de Spearman n'ont pas montré de relation entre $\mathbb{P}I_{\max}$ (absolue et relative) et les marqueurs cliniques de la tolérance à l'exercice du test d'effort maximal. Cependant, il existe une corrélation entre la valeur mesurée de $\mathbb{P}I_{\max}$ et les caractéristiques musculaires des patients :

- la force maximale des quadriceps ($\rho = 0,465$ et $p = 0,017$),
- la force maximale de préhension des membres supérieurs (Handgrip) ($\rho = 0,45$ et $p = 0,021$).

Pour la pression expiratoire $\mathbb{P}E_{\max}$, nous présentons dans le tableau III.14 la matrice de corrélation (Pearson, Spearman) de la valeur mesurée de $\mathbb{P}E_{\max}$ avec :

- . la puissance maximale aérobie atteinte au cours de l'EFX (Puissance_{pic}),
- . le débit ventilatoire maximal au cours de l'EFX ($\dot{V}E_{pic}$),
- . le débit maximal en O₂ ($\dot{V}O_{2pic}$),
- . les rapports $\dot{V}E_{pic} / \dot{V}O_{2pic}$ et $\dot{V}E_{pic} / \dot{V}CO_{2pic}$,
- . la force maximale des quadriceps,

. la force maximale de préhension de la main (Handgrip).

$\mathbb{P}E_{max}$ (cmH ₂ O)	Puissance _{pic} (Watt)	FC _{pic} (%pred)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_{2pic}$	Force quadriceps (Nm)	Handgrip (Kg)
Coefficient r Pearson	,437*	,476*	,429*	-,533**	-,610**	,423*	,615**
Signification p (bilatéral)	0,025	0,014	0,029	0,005	0,001	0,031	0,001
Coefficient ρ Spearman	,489*	,559**	,456*	-,506**	-,652**	,418*	,673**
Signification p (bilatéral)	0,011	0,003	0,019	0,008	0,000	0,034	0,000

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-14 Matrice de corrélation de la pression expiratoire maximale (sous-groupe IHE)

Contrairement à la pression inspiratoire maximale, il existe une relation entre $\mathbb{P}E_{max}$ absolue et les marqueurs cliniques de la tolérance à l'effort des patients, notamment avec la puissance maximale aérobie, la fréquence cardiaque maximale atteinte lors du test à l'effort EFX, la $\dot{V}O_{2pic}$ et les équivalents respiratoires $\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$ et $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2pic}$.

De même, nous constatons des relations significatives entre $\mathbb{P}E_{max}$ absolue et les marqueurs de force musculaire périphérique (force maximale du quadriceps et Handgrip).

Notons encore, comme pour la $\mathbb{P}I_{max}$ relative, qu'il n'y a pas de liens entre $\mathbb{P}E_{max}$ relative et les différents marqueurs cliniques à l'exception d'une corrélation avec la fréquence cardiaque maximale atteinte au cours de l'EFX ($r = 0,486$, $p = 0,012$ (Pearson), $\rho = 0,479$, $p = 0,013$ (Spearman)).

Pour information, nous donnons dans le tableau III.15, sans les discuter, les corrélations significatives mises en évidence entre les caractéristiques (absolues et relatives) de la force des muscles respiratoires.

		$\mathbb{P}I_{max}$ (cmH ₂ O)	$\mathbb{P}I_{max}$ (%pred)	$\mathbb{P}E_{max}$ (cmH ₂ O)	$\mathbb{P}E_{max}$ (%pred)
$\mathbb{P}I_{max}$ (cmH ₂ O)	Coef. r Pearson	↙	/	/	/
	Signification p				
	Coef. ρ Spearman		,428*	,529**	<i>ns</i>
	Signification p		0,029	0,005	
$\mathbb{P}I_{max}$ (%pred)	Coef. r Pearson	/	↙	<i>ns</i>	,460*
	Signification p				0,018
	Coef. ρ Spearman	,428*			,429*
	Signification p	0,029			0,029
$\mathbb{P}E_{max}$ (cmH ₂ O)	Coef. r Pearson	/	<i>ns</i>	↙	,667**
	Signification p		<i>ns</i>		0,000
	Coef. ρ Spearman	,529**	<i>ns</i>		,689**
	Signification p	0,005			0,000
$\mathbb{P}E_{max}$ (%pred)	Coef. r Pearson	/	,460*	,667**	↙
	Signification p		0,018	0,000	
	Coef. ρ Spearman	<i>ns</i>	,429*	,689**	
	Signification p	<i>ns</i>	0,029	0,000	

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-15 Corrélation entre les pressions respiratoires maximales (sous-groupe IHE)

III.4.2 Relations entre la force musculaire respiratoire et les paramètres cliniques des patients IRB

Nous considérons maintenant les résultats établis pour les 32 patients formant le sous-groupe IRB.

Nous présentons d'abord les résultats de corrélation (tests de Pearson et de Spearman) pour la pression inspiratoire maximale $\mathbb{P}I_{\max}$ (exprimée en valeur absolue (cmH₂O) et relative (%pred)).

Nous rapportons les résultats dans les matrices du tableau III.16 dans lequel :

- les deux premières matrices correspondent aux corrélations de $\mathbb{P}I_{\max}$ absolue avec :
 - . la pression inspiratoire maximale de référence du test IRB : $PI_{\max;pro2}$,
 - . la puissance maximale aérobie atteinte au cours de l'EFX (Puissance_{pic}),
 - . le débit ventilatoire maximal au cours de l'EFX ($\dot{V}E_{pic}$),
 - . les débits maximaux en O₂ ($\dot{V}O_{2pic}$) et CO₂ ($\dot{V}CO_{2pic}$)
 - . la force maximale des quadriceps,
 - . le volume résiduel (VR),
 - . la capacité vitale forcée (CVF),
 - . le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS),
- la dernière matrice correspond aux corrélations de $\mathbb{P}I_{\max}$ relatif avec :
 - . la pression inspiratoire maximale de référence du test IRB $PI_{\max;pro2}$,
 - . le débit maximal en O₂ ($\dot{V}O_{2pic}$),
 - . la capacité pulmonaire totale (CPT),
 - . la capacité vitale forcée (CVF),
 - . le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS).

$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	$PI_{\max;pro2}$	Puissance _{pic} (Watt)	$\dot{V}E_{pic}$ (L.min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	$\dot{V}CO_{2pic}$ (mL.min ⁻¹)
Coefficient r Pearson	,896**	,545**	,356*	,538**	,388*	,549**
Signification p (bilatéral)	0,000	0,001	0,045	0,001	0,028	0,001
Coefficient p Spearman	,807**	,423*	0,243	0,338	0,218	0,275
Signification p (bilatéral)	0,000	0,016	0,180	0,059	0,232	0,127

$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	Force quadriceps (Nm)	VR (%pred)	CVF (L)	VEMS (L)
Coefficient r Pearson	,531**	-,370*	,496**	,423*
Signification p (bilatéral)	0,002	0,048	0,004	0,016
Coefficient p Spearman	,409*	-0,351	0,283	0,209
Signification p (bilatéral)	0,020	0,062	0,116	0,251

$\mathbb{P}I_{\max}$ (%pred)	$PI_{\max;pro2}$	$\dot{V}O_{2pic}$ (%pred)	CPT (%pred)	CVF (%pred)	VEMS (%pred)
Coefficient r Pearson	,412*	0,348	0,285	0,342	0,273
Signification p (bilatéral)	0,019	0,051	0,127	0,055	0,130
Coefficient p Spearman	0,279	,353*	,385*	,399*	,384*
Signification p (bilatéral)	0,123	0,047	0,036	0,024	0,030

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$.

Tableau III-16 Matrices de corrélation de la pression inspiratoire maximale (sous-groupe IRB)

Tout d'abord, soulignons qu'il existe une forte corrélation entre $\mathbb{P}I_{\max}$ relevée lors de l'épreuve de mesure de la force des muscles respiratoires avec l'analyseur de pression Micro RPM Micromedical® et la pression inspiratoire maximale de référence ($PI_{\max;pro2}$) du test IRB établie avec le dispositif Pro2®.

Globalement, nous constatons des relations entre $\mathbb{P}I_{\max}$ et les mesures de force périphérique (quadriceps), la fonction pulmonaire dont, notamment, une relation négative ($r = -0,370$, $p = 0,048$ (Pearson)) avec le volume résiduel et une relation positive ($r = 0,496$, $p = 0,004$ (Pearson)) avec la capacité vitale forcée.

Il en est de même entre $\mathbb{P}I_{\max}$ et les paramètres de tolérance à l'effort, notamment la puissance maximale aérobie (Puissance_{pic}) et le débit maximal de CO₂ atteints lors de l'EFX.

Pour $\mathbb{P}I_{\max}(\%pred)$, il existe aussi une corrélation avec la pression inspiratoire maximale de référence ($PI_{\max;pro2}$).

Nous constatons encore un ensemble de corrélations avec les caractéristiques de la fonction pulmonaire (capacité pulmonaire totale, capacité vitale forcée et volume expiratoire maximal à la seconde) des patients.

Nous considérons maintenant les résultats de corrélation (tests de Pearson et de Spearman) pour la pression expiratoire maximale $\mathbb{P}E_{\max}$ (exprimée en valeur absolue (cmH₂O) et relative (%pred)).

Nous rapportons les résultats dans les matrices du tableau III.17 dans lequel :

- les deux premières matrices correspondent aux corrélations de $\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH₂O) avec :
 - . la pression inspiratoire maximale de référence $PI_{\max;pro2}$,
 - . la puissance maximale aérobie ($Puissance_{pic}$) et la fréquence cardiaque maximale FC au cours de l'EFX,
 - . la force maximale des quadriceps et la force maximale de préhension (Handgrip),
 - . les variables ventilatoires et métaboliques ($\dot{V}E_{pic}$), ($\dot{V}O_{2pic}$), $\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$ et $\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_{2pic}$,
- la dernière matrice correspond aux corrélations de $\mathbb{P}E_{\max}$ relatif avec :
 - . la fréquence cardiaque maximale au cours de l'EFX,
 - . le débit maximal en O₂ ($\dot{V}O_{2pic}$),
 - . la force maximale de préhension (Handgrip).

$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	$PI_{\max;pro2}$	$Puissance_{pic}$ (Watt)	FC_{pic} (%pred)	Force quadriceps (Nm)	Handgrip (Kg)	Handgrip (%pred)
Coefficient r Pearson	,387*	,463**	,414*	,425*	,610**	,442*
Signification p (bilatéral)	0,029	0,008	0,018	0,015	0,000	0,011
Coefficient p Spearman	0,314	,503**	,484**	,390*	,617**	,471**
Signification p (bilatéral)	0,080	0,003	0,005	0,027	0,000	0,007

$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}O_{2pic}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	$\dot{V}CO_{2pic}$ (mL·min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_{2pic}$	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_{2pic}$
Coefficient r Pearson	,461**	,359*	,417*	-,382*	-,449**
Signification p (bilatéral)	0,008	0,043	0,018	0,031	0,010
Coefficient p Spearman	,457**	0,342	,387*	-,373*	-,450**
Signification p (bilatéral)	0,009	0,055	0,029	0,036	0,010

$\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred)	FC_{pic} (%pred)	$\dot{V}O_{2pic}$ (%pred)	Handgrip (%pred)
Coefficient r Pearson	,417*	,474**	,556**
Signification p (bilatéral)	0,017	0,006	0,001
Coefficient p Spearman	,434*	,482**	,614**
Signification p (bilatéral)	0,013	0,005	0,000

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$

Tableau III-17 Matrices de corrélation de la pression expiratoire maximale (sous-groupe IRB)

Globalement, nous retrouvons pour $\mathbb{P}E_{\max}$ absolue des corrélations avec :

- la pression inspiratoire maximale de référence $PI_{\max;pro2}$,
- les marqueurs de la force musculaire périphérique (quadriceps et handgrip),
- certains marqueurs cliniques de l'EFX : la puissance maximale aérobie, la fréquence cardiaque relative maximale, les débits maximaux de O₂ et de CO₂ et les équivalents respiratoires de fin d'effort en O₂ et CO₂ ($\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$ et $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2pic}$).

Par contre, $\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred) n'est corrélée qu'à peu d'éléments. Nous ne constatons des relations qu'avec la fréquence cardiaque relative maximale, le débit maximal ($\dot{V}O_{2pic}$) et les résultats du handgrip.

Nous attirons l'attention sur le fait que nous n'avons pas relevé de relation entre les valeurs maximales des tests d'endurance musculaire respiratoire et les marqueurs de la force musculaire respiratoire des patients.

Enfin, comme précédemment, nous donnons pour information dans le tableau III.18, sans les discuter, les corrélations significatives mises en évidence entre les caractéristiques (absolues et relatives) de la force des muscles respiratoires.

		$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	$\mathbb{P}I_{\max}$ (%pred)	$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	$\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred)	
$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	Coef. r Pearson	↙	,452 ^{**}	,548 ^{**}	ns	
	Signification p		0,009	0,001		
	Coef. ρ Spearman		,438 [*]	,596 ^{**}	ns	
	Signification p		0,012	0,000		
$\mathbb{P}I_{\max}$ (%pred)	Coef. r Pearson	,452 ^{**}	↙	ns	,616 ^{**}	
	Signification p	0,009			0,000	
	Coef. ρ Spearman	,438 [*]		,488 ^{**}	0,005	
	Signification p	0,012		0,005		
$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	Coef. r Pearson	,548 ^{**}	ns	↙	,659 ^{**}	
	Signification p	0,001			0,000	
	Coef. ρ Spearman	,596 ^{**}			,709 ^{**}	0,000
	Signification p	0,000			0,000	
$\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred)	Coef. r Pearson	ns	,616 ^{**}	,659 ^{**}	↙	
	Signification p		0,000	0,000		
	Coef. ρ Spearman		,488 ^{**}	,709 ^{**}		
	Signification p		0,005	0,000		

Significativité : * pour $p < 0,05$, ** pour $p < 0,01$

Tableau III-18 Corrélation entre les pressions respiratoires maximales (sous-groupe IRB)

III.4.3 Discussion de l'étude 3

L'objectif de l'étude 3 était d'étudier la force des muscles respiratoires, rapportée par les mesures de pressions inspiratoire ($\mathbb{P}I_{\max}$) et expiratoire ($\mathbb{P}E_{\max}$) et sa signification par rapport à l'endurance vis-à-vis des paramètres cliniques des patients atteints de mucoviscidose.

Dans cette discussion, nous allons commenter les relations entre les variables de la force et les paramètres cliniques de la fonction pulmonaire, la tolérance à l'exercice et la fonction musculaire périphérique.

III.4.3.1 Marqueurs force

Notons immédiatement que $\mathbb{P}E_{\max}$ semble être un meilleur marqueur de la capacité physique globale des patients que le marqueur $\mathbb{P}I_{\max}$, indépendamment du nombre de patients constituant les groupes étudiés.

Nous rappelons que dans cette étude 3, la force des muscles respiratoires a été évaluée par la mesure des pressions statiques maximales inspiratoire et expiratoire, respectant les recommandations d'évaluation des muscles respiratoires (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002; Laveneziana et al., 2019). Nous rappelons aussi que la force musculaire du groupe de patients atteints de mucoviscidose de cette étude ne présente pas de différence avec celui des participants en bonne santé. Ces résultats sont en accord avec une partie de la littérature rapportant la force musculaire respiratoire comme étant inchangée, comme notamment (Dekerlegand et al. 2015) où les auteurs rapportent que les patients dont la sévérité d'atteinte pulmonaire est modérée (comme c'est le cas dans notre étude (VEMS = 59,2%pred), ne présentent pas de différence de force musculaire respiratoire avec un groupe contrôle en bonne santé.

De plus, nous ne signalons pas de différence significative pour les valeurs de $\mathbb{P}I_{\max}$ et de $\mathbb{P}E_{\max}$ entre les patients ayant effectué les deux tests IHE et IRB et ceux n'ayant pu réaliser que le test IRB.

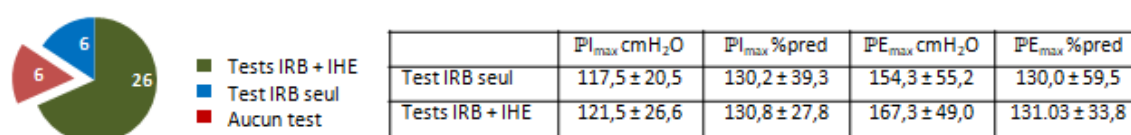


Tableau III-19 Pressions respiratoires maximales (comparaison)

Nous n'avons pas trouvé de lien existant entre la force musculaire respiratoire et l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose alors que nous avons pourtant observé ce lien dans l'étude 1 chez les participants en bonne santé. Ceci souligne l'intérêt d'évaluer indépendamment ces deux caractéristiques dans cette population comme cela a déjà été mentionné par Lands et al. (1993) et en accord avec notre raisonnement initial.

Quel que soit le sous-groupe considéré IHE ou IRB considéré, nous rapportons davantage de corrélations significatives pour le marqueur $\mathbb{P}E_{\max}$ que pour $\mathbb{P}I_{\max}$. Précisons cet aspect.

Pour les mesures de force concernant les patients ayant réalisé le test IHE (N=26), la variable $\mathbb{P}I_{\max}$ présente deux corrélations significatives avec la force musculaire périphérique (handgrip et quadriceps).

La force musculaire expiratoire $\mathbb{P}E_{\max}$ paraît être un marqueur plus sensible, présentant un nombre plus élevé de relations significatives avec les variables de puissance maximale aérobie de l'EFX relatives à $\dot{V}O_{2pic}$.

De plus, de façon intéressante, nous rapportons une relation négative entre $\mathbb{P}E_{\max}$ et le rapport $\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$. Ce rapport est utilisé par les cliniciens au cours de l'EFX afin de détecter une limitation ventilatoire en lien avec le développement d'une hyperventilation excessive pour la puissance mécanique développée (généralement avéré lorsque ce rapport est supérieur à 45).

Nous consignons enfin, pour ce sous-groupe, l'absence de corrélation entre la force musculaire respiratoire et la fonction pulmonaire des patients.

Pour les mesures de force concernant les patients ayant réalisé le test IRB (N=32), nous relevons un nombre plus important de corrélations que pour les mesures concernant les patients du sous-groupe IHE (nous pouvons simplement attribuer ce constat au nombre plus élevé de patients dans ce sous-groupe).

$\mathbb{P}I_{\max}$ affiche des relations positives significatives avec plusieurs variables de l'EFX dont, notamment, avec $\dot{V}E_{pic}$, soit le débit ventilatoire à effort maximal ; elle est aussi corrélée à la force

périphérique du quadriceps, aux variables de la fonction pulmonaire (VEMS et CVF) et a une relation significative négative avec le volume résiduel.

Certains travaux qui visaient à comprendre la signification clinique des mesures de force musculaire respiratoire et identifier les facteurs compromettant la tolérance à l'exercice des patients atteints de mucoviscidose, ont rapporté la présence de relations positives entre les mesures de force musculaire respiratoire et la force musculaire périphérique du quadriceps (Dunnink et al., 2009; Mier et al., 1990); nous retrouvons ce point dans nos résultats. De plus, dans (Dassios et al., 2013), une corrélation positive significative a été établie entre $\mathbb{P}I_{\max}$ et la surface musculaire du bras chez des patients atteints de mucoviscidose, mettant probablement en avant l'importance du statut nutritionnel chez cette population dans l'apparition d'une diminution de la force musculaire qu'elle soit respiratoire ou périphérique.

Récemment, dans (Sovtic et al., 2018), les auteurs rapportent que $\mathbb{P}E_{\max}$ est un meilleur prédicteur que $\mathbb{P}I_{\max}$ en ce qui concerne la puissance maximale aérobie, ce que nous pouvons confirmer puisque nous trouvons cette relation entre $\mathbb{P}E_{\max}$ et la puissance maximale aérobie ($\text{Puissance}_{\text{pic}}$) significative pour les deux sous-groupes (IHE et IRB); ce n'est pas le cas pour $\mathbb{P}I_{\max}$ qui montre uniquement une relation avec la $\text{Puissance}_{\text{pic}}$ pour le sous-groupe IRB.

Enfin, les liens que nous rapportons avec la fonction pulmonaire sont en accord avec la littérature (Dekerlegand et al., 2015; Sovtic et al., 2018) et la relation négative que nous trouvons entre $\mathbb{P}I_{\max}$ et VR va dans le sens de certains travaux (Bradley et al., 1999; Sovtic et al., 2018) qui ont mis évidence des relations entre la force des muscles respiratoires et le niveau d'hyperinflation statique des patients atteints de mucoviscidose.

Cette étude 3 expose les liens cliniques que nous avons mis en évidence pour les variables de la force des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Nous rapportons dans un premier temps que cette fonction musculaire spécifique n'est pas affaiblie chez les patients de notre étude. Nous avons discuté ces résultats au regard des deux sous-groupes établis au cours de l'étude 2 de ce chapitre afin :

- d'offrir un vrai point de comparaison entre les marqueurs de la force des muscles respiratoires et ceux de l'endurance des muscles respiratoires des patients ayant effectivement réalisé le test d'endurance correspondant,
- de déterminer si l'un de ces marqueurs (force ou endurance des muscles respiratoires) avait une meilleure sensibilité pour :
 - . détecter une diminution de la fonction musculaire respiratoire,
 - . refléter la signification clinique concernant la tolérance à l'effort (EFX, force périphérique) et la fonction pulmonaire des patients de notre recherche.

III.4.3.2 Significativité clinique entre marqueurs force / marqueurs endurance

En comparant pour les variables issues du test IHE les résultats de l'étude 3 à ceux obtenus précédemment dans l'étude 2, nous remarquons qu'il est établi plus de liens avec la variable de l'endurance musculaire respiratoire $\dot{V}E_{\text{pic}}$ ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) qu'avec les marqueurs de la force musculaire respiratoire $\mathbb{P}I_{\max}$ et $\mathbb{P}E_{\max}$, faisant apparaître le marqueur de l'endurance musculaire respiratoire plus sensible que ceux de la force.

Pour les variables issues du test IRB, le nombre de corrélations mises en évidence avec l'endurance des muscles respiratoires pour le marqueur $\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH_2O) est comparable à ceux présentés pour les marqueurs de la force des muscles respiratoires.

La différence entre le nombre de patients ayant réalisé chacun des deux tests peut induire un effet statistique ne permettant pas de trouver les mêmes résultats, en influençant la puissance des corrélations recherchées.

Rappelons que nous avons souligné dans l'étude 2 que, si le test IRB semblait être plus adapté pour détecter les changements de l'endurance des muscles respiratoires, il montrait en revanche moins de relations avec les autres variables cliniques.

Ce test IRB est établi selon une référence basée sur la force des muscles inspiratoires (rappelons d'ailleurs l'excellente corrélation trouvée entre $PI_{\max;pro2}$ et PI_{\max} ($r = 0,896$; $p < 0,001$)).

De ce fait, les mesures des variables du test IRB et celles du test de force des muscles respiratoires sont de nature semblable (exprimées selon la même unité (cmH₂O)).

III.5 CONCLUSION

Ce chapitre était consacré à la présentation détaillée des résultats des trois premières études que nous avons menées sur la fonction musculaire respiratoire.

Nous avons d'abord présenté les résultats obtenus pour l'étude de la reproductibilité des deux tests d'endurance musculaire respiratoire IHE et IRB que nous avons retenus dans nos travaux. Cette étude 1 a été menée avec un groupe de participants en bonne santé.

Nous avons ensuite présenté les résultats obtenus dans l'étude 2 évaluant l'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose.

Ensuite, nous avons rapporté les résultats obtenus dans l'étude 3 relative à la force musculaire respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.

Nous soulignons en conclusion les traits principaux de ces résultats.

La reproductibilité des variables d'intérêt $\dot{V}E_{\max}$ et PI_{\max} , représentatives de l'endurance des muscles respiratoires, a présenté un degré d'accord satisfaisant dans les sessions de test-retest IHE et IRB. De plus, des corrélations significatives ont été établies entre les marqueurs de l'endurance musculaire respiratoire issus de chaque test et les variables cliniques de la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire des participants en bonne santé.

Nous avons établi que l'endurance des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose était diminuée par rapport à celle des participants en bonne santé, en particulier lorsque cette fonction musculaire était évaluée avec le test IRB.

Nous avons aussi montré que la mise en évidence de cette diminution est dépendante du test avec lequel l'endurance des muscles respiratoires est évaluée.

De plus, comme pour les participants en bonne santé, nous avons relevé l'existence de corrélations significatives entre les marqueurs de l'endurance des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire, mais aussi la fonction musculaire périphérique, certains marqueurs relevés au cours de l'EFX, notamment $\dot{V}O_{2pic}$, et cela pour chacun des tests IHE et IRB de notre étude.

Nous avons enfin présenté les résultats de la force musculaire des patients atteints de mucoviscidose relevée par les variables PI_{\max} et PE_{\max} sans constater de différence avec les valeurs atteintes par les participants en bonne santé. Comme pour les variables de l'endurance des muscles respiratoires, nous avons établi des corrélations entre les pressions maximales respiratoires PI_{\max} et PE_{\max} et certaines variables de l'EFX, dans lesquelles nous retrouvons $\dot{V}O_{2pic}$, mais aussi avec la force musculaire périphérique et la fonction pulmonaire. PE_{\max} semble être la variable la plus sensible de ces mesures de force musculaire respiratoire car nous retrouvons un nombre plus élevé de relations que pour PI_{\max} .

Enfin, nous rapportons que les marqueurs de l'endurance des muscles respiratoires issus du test IHE, notamment la variable $\dot{V}E_{\max}$, révèlent avoir, au regard de la tolérance à l'effort et de la fonction pulmonaire, une signification clinique supérieure à celle trouvée pour les marqueurs de la force musculaire respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose.

Nous avons prolongé ce travail avec deux autres études dont nous développons les résultats dans le chapitre IV.

CHAPITRE IV.

RESULTATS HYPERINFLATION DYNAMIQUE / ENTRAINEMENT DES MUSCLES RESPIRATOIRES

Nous présentons et commentons dans ce chapitre les résultats établis dans les deux dernières études que nous avons effectuées dans notre travail.

Ces deux études sont consacrées, l'une, aux effets de l'hyperinflation dynamique pulmonaire sur la tolérance à l'effort (EFX), la fonction pulmonaire et la fonction musculaire respiratoire (force et endurance) des patients atteints de mucoviscidose, l'autre, aux effets potentiels sur la fonction respiratoire d'un entraînement des muscles respiratoires pour les patients.

Le chapitre est organisé en deux sections traitant successivement de ces deux études.

IV.1 TOLERANCE A L'EFFORT ET HYPERINFLATION DYNAMIQUE (ETUDE 4)

Nous avons présenté dans le chapitre I les effets progressifs de la mucoviscidose sur le patient affecté et nous avons évoqué l'apparition possible du phénomène d'hyperinflation dynamique au cours de l'effort. Comme nous l'avons expliqué alors et approfondi durant le chapitre II (§ II.1.2.1.3), le phénomène d'hyperinflation dynamique est une adaptation ventilatoire, survenant au cours de l'effort, en présence de résistances expiratoires augmentées.

Nous nous intéressons dans ce paragraphe à ce phénomène en considérant les résultats de l'épreuve d'effort maximale (EFX) des patients atteints de mucoviscidose, distinguant particulièrement les résultats des patients développant ou non une hyperinflation dynamique.

Pour cela, nous réunissons dans le tableau IV.1 les résultats de l'ensemble du groupe de patients atteints de mucoviscidose et de deux sous-groupes formés de patients développant ou ne développant pas d'hyperinflation dynamique (respectivement patients HD et patients Non-HD). Nous étendons cette distinction aux caractéristiques anthropométriques, à la fonction pulmonaire ainsi qu'aux caractéristiques de la fonction musculaire respiratoire des patients. Les données expérimentales correspondant à cette étude sont fournies dans l'annexe F du mémoire.

Pour rappel (cf chapitre II, § II.1.2.2.2), nous avons appliqué des critères de distinction des sous-groupes faisant appel aux variations de la capacité inspiratoire des patients au cours du test d'effort EFX selon Stevens et al. (2013).

Nous avons constitué les sous-groupes comme suit :

- sous-groupe « Non-HD » : pas d'évidence de développement d'hyperinflation dynamique s'il y a une augmentation de la capacité inspiratoire (CI) avec une variation ΔCI (repos-pic) $\geq 0,1L$
- sous-groupe « HD » : évidence de développement d'hyperinflation dynamique s'il y a une diminution de la capacité inspiratoire (CI) avec une variation de ΔCI (repos-pic) $\geq 0,1L$.

Les deux sous-groupes HD et Non-HD comportent respectivement 19 patients HD et 7 patients Non-HD alors le groupe de patients atteints de mucoviscidose comprend au total 38 patients. En effet, il n'a pas été possible de déterminer avec certitude la présence ou non du phénomène d'hyperinflation dynamique pour 12 patients.

Ainsi, dans cette classification que nous avons faite en fonction du développement de l'hyperinflation dynamique, nous avons mis en évidence que 50 % des patients considérés dans nos travaux développent de façon formelle ce phénomène, avec une diminution moyenne ΔCI de la capacité inspiratoire entre l'état de repos et la fin de l'effort de $-0,5 \pm 0,4$ L. De plus, nous avons constaté que 18% des patients ne présentaient aucun signe du développement de ce phénomène, avec une variation moyenne ΔCI de $+0,4 \pm 0,3$ L.

Nous illustrons ce phénomène d'hyperinflation dynamique par les tracés A et B de la figure IV.1 issus de données de patients atteints de mucoviscidose inclus dans notre étude. Ces tracés rapportent l'évolution des courbes débit-volume permettant d'évaluer la capacité inspiratoire (CI) au cours de l'EFX de ces patients, appartenant respectivement au sous-groupe Non-HD (tracé A) et HD (tracé B).

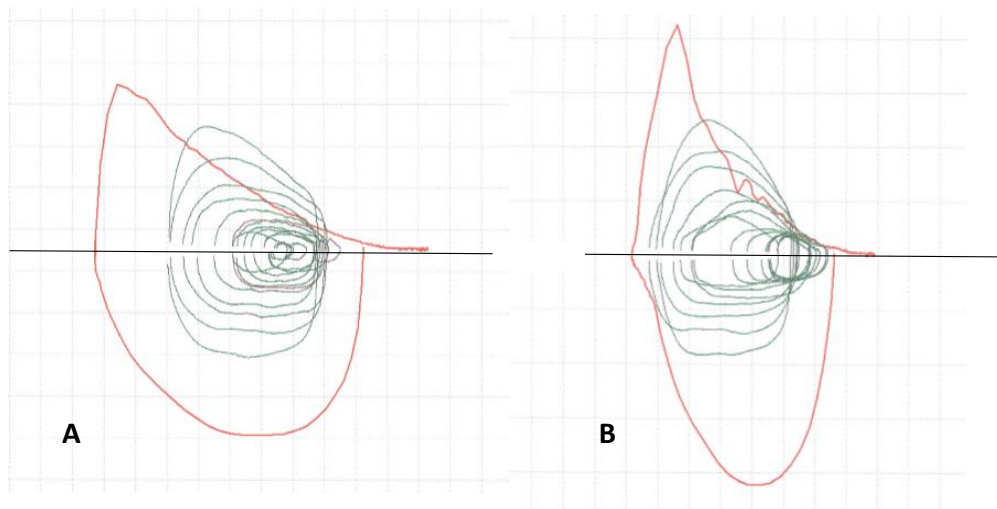


Figure IV-1. Cycle respiratoire de patients Non-HD et HD

La courbe enveloppe (en rouge) du tracé A traduit une allure normale, sans caractérisation particulière de la présence d'obstruction bronchique (sans aspect concave de la partie expiratoire). Nous voyons aussi la position initiale centrée des courbes débit-volume au départ de l'exercice (en vert) et le léger déplacement de ces mêmes courbes vers la droite au cours de l'EFX correspondant à une augmentation de CI de 0,3 L pour ce patient.

Sur le tracé B, il apparaît nettement une cassure de la courbe enveloppe au niveau haut (aspect concave), juste après la position du point théorique du débit expiratoire de pointe du patient. Cette particularité, est caractéristique à la présence d'obstruction bronchique. Nous constatons aussi le déplacement progressif des courbes débit-volume au cours de l'effort, cette fois vers la gauche, et ce très nettement au cours des manœuvres répétées enregistrées durant l'EFX à intensité élevée. Par rapport au cas Non-HD, nous pouvons alors constater, de façon visuelle, le développement de l'hyperinflation dynamique au cours de l'effort avec une diminution significative de CI de 0,4L pour ce patient.

Nous avons comparé pour les deux groupes de patients les résultats obtenus pour la tolérance à l'effort (mesures de l'EFX) et la fonction pulmonaire (mesures de spirométrie et de pléthysmographie).

De plus, nous avons poursuivi ces comparaisons avec les caractéristiques de la fonction musculaire respiratoire (force et endurance).

Nous présentons dans le tableau IV.1 les résultats de l'épreuve d'effort maximale des patients HD, des patients non-HD et des autres patients.

Dans ce tableau, nous donnons d'abord les caractéristiques anthropométriques et les valeurs de la fonction pulmonaire des patients ainsi regroupés.

Notons immédiatement que nous n'avons pas trouvé de différence significative inter-groupes concernant l'âge, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que le pourcentage de masse grasse des patients (l'âge moyen des patients HD est cependant plus élevé (22%) que celui des patients Non-HD).

Caractéristiques	HD (N=19)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=12)
Age (année)	33,6 ± 9,8	27,6 ± 9,2	29 ± 8,5
Taille (m)	1,68 ± 0,1	1,68 ± 0,1	1,64 ± 6,1
Poids (kg)	60,6 ± 10,5	62,8 ± 5,1	55,5 ± 10,2
IMC (kg.m ²)	21,3 ± 2,4	22,3 ± 1,4	20,6 ± 3,0
Masse grasse (%)	16,2 ± 5,6	18,5 ± 6,5	17,7 ± 8,9
Tolérance à l'effort	HD (N=18)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=10)
Puissance _{pic} (Watt)	124,7 ± 35,1	157,9 ± 32,3*	114,2 ± 42,7
FC _{max} (bpm)	157,1 ± 20,0	178,0 ± 12,2**	160,5 ± 18,9
FC _{max} (%pred)	84,4 ± 10,4	92,6 ± 5,5	84,0 ± 9,1
SpO ₂ (%)	80,8 ± 12,2	88,5 ± 9,4	88,4 ± 9,9
VO _{2pic} (ml·min ⁻¹)	1481,5 ± 520,7	1844,9 ± 510,9	1359,2 ± 474,9
VO _{2pic} (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	24,6 ± 8,6	29,1 ± 6,3	24,8 ± 8,5
VO _{2pic} (%pred)	63,5 ± 21,5	74,7 ± 16,6	65,0 ± 16,5
VO _{2pic} (ml·min ⁻¹)	1629,3 ± 635,0	2308,1 ± 558,3**	1650,4 ± 661,4
VE _{pic} (L·min ⁻¹)	50,6 ± 16,5	80,8 ± 20,2**	60,5 ± 25,7
VE _{pic} (%VMV _{12sec})	76,4 ± 22,9	71,6 ± 17,9	77,2 ± 31,5
VE/VO _{2pic}	35,6 ± 7,7	46,2 ± 11,7**	43,9 ± 6,5
VE/VO ₂	32,3 ± 6,3	36,4 ± 8,5*	36,7 ± 4,5
RER _{pic}	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1**	1,2 ± 0,1
Δ CI (L)	-0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,3**	-0,2 ± 0,2
Δ EEVL (L)	0,8 ± 0,8	-0,3 ± 0,3**	0,2 ± 0,2
Fonction pulmonaire	HD (N=18)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=10)
VEMS (L)	1,7 ± 0,6	2,9 ± 0,6**	2,1 ± 0,7
VEMS (%pred)	48,9 ± 18,1	77,0 ± 13,1**	66,0 ± 25,1
CVF (L)	2,8 ± 0,8	4,0 ± 0,9**	3,3 ± 1,0
CVF (%pred)	67,8 ± 16,1	92,1 ± 17,4*	85,8 ± 22,6
VEMS/CVF (%)	60,3 ± 13,0	72,2 ± 7,3	65,0 ± 16,4
VMV _{12sec} (L)	68,3 ± 21,6	117,0 ± 28,2	88,0 ± 38,3
VMV (%pred)	125,4 ± 35,8	117,6 ± 18,6	133,0 ± 66,1
CPT (L)	6,6 ± 1,1	6,6 ± 0,7	6,2 ± 1,0
CPT (%pred)	111,8 ± 16,6	111,9 ± 12,6	117,3 ± 9,4
VR (L)	3,3 ± 0,9	2,5 ± 0,5*	2,7 ± 0,7
VR (%)	208,6 ± 52,8	171,0 ± 43,9	175,7 ± 46,2
VR/CPT (%)	50,4 ± 8,5	38,8 ± 6,2	43,8 ± 10,6

Signification des tests : * p < 0,05 ; ** p < 0,01

Tableau IV-1. Résultats EFX et fonction pulmonaire des sous-groupes de patients

IV.1.1 Tolérance à l'effort

Au cours de l'EFX, l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose ont présenté en moyenne, une puissance maximale aérobie (Puissance_{pic}) de 127,5 watts, un débit maximal en oxygène

($\dot{V}O_{2pic}$) à 66% de la valeur de prédiction soit $25,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, une fréquence cardiaque maximale (FC_{max}) à 85,8 % de la fréquence cardiaque maximale théorique pour un débit ventilatoire ($\dot{V}E$) de $59,3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ à 76% de la valeur théorique.

Au niveau de la fonction pulmonaire, nous avons également relevé pour le groupe complet une hyperventilation de fin d'effort importante, avec un coefficient respiratoire de 1,2 pour un équivalent en oxygène ($\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$) à la fin de l'exercice, supérieur à 40. La lactatémie, relevée une minute après la fin de l'effort, était de $6,2 \pm 2,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ et les scores enregistrés sur l'échelle de Borg étaient en moyenne de $17,6/20 \pm 1,9$ pour la sensation d'essoufflement et de $17,8/20 \pm 1,6$ pour la sensation de l'effort musculaire des jambes.

IV.1.1.1 Résultats EFX, HD vs. Non-HD

En ce qui concerne les résultats de l'épreuve d'effort, nous rapportons des différences significatives entre les sous-groupes HD et Non-HD.

Pour les patients HD nous relevons :

- une diminution moyenne de :
 - . la puissance maximale aérobie P_{pic} avec une diminution moyenne de 20%, soit 32 watts ($p = 0,03$),
 - . la fréquence cardiaque maximale FC_{pic} avec 20 bpm en moins, soit 11 %, ($p = 0,015$),
 - . une ventilation maximale $\dot{V}E_{pic}$ inférieure de $30 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, soit 22 %, ($p = 0,001$),
 - . un débit maximal $\dot{V}CO_{2pic}$ en CO_2 réduit de près de $700 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p = 0,008$),
 - . un équivalent respiratoire en O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$), inférieur de 11 points ($p = 0,008$) et celui $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2pic}$ en CO_2 inférieur de 4 points ($p = 0,041$),
- une augmentation moyenne :
 - . du quotient respiratoire, (RER) supérieur de 0,2 points ($p = 0,003$),par rapport aux patients du sous-groupe Non-HD.

Soulignons la variation importante de :

- la capacité inspiratoire entre les patients : $\Delta CI = -0,5L$ pour les patients HD et $\Delta CI = +0,4$ pour les patients Non-HD ($p = 0,001$),
- le volume pulmonaire de fin d'expiration : $\Delta EELV = +0,8L$ pour les patients HD et $\Delta EELV = 0,3L$ pour les patients Non-HD, ($p = 0,001$).

Nous discutons ces résultats dans le paragraphe IV.2.

Nous ne relevons aucune différence significative entre les patients HD et les autres patients (ceux non distingués par rapport à l'hyperinflation dynamique) même si des écarts existent sur les valeurs moyennes.

A ce niveau, il est important de souligner que, pour ces 12 patients :

- certains n'ont effectivement pas présenté de variation de leur capacité inspiratoire ($\Delta CI \approx 0$) au cours du test,
- d'autres ont présenté une variation importante de CI au cours de la dernière manœuvre alors que l'ensemble des autres relevés étaient corrects. Plusieurs raisons étant susceptibles d'expliquer ce résultat singulier (lassitude, mauvaise manœuvre,...), nous avons choisi de ne pas les intégrer au sous-groupe HD.

Une conséquence est que nous constatons pour ce sous-groupe « autres patients » des variations $\Delta CI = -0,2L$ et $\Delta EELV = 0,2L$ sans pouvoir, néanmoins, interpréter ces résultats.

IV.1.1.2 Fonction pulmonaire

Nous remarquons que les patients du sous-groupe HD présentent une altération de la fonction respiratoire avec :

- une diminution moyenne :
 - . du volume expiratoire maximal à la seconde, inférieur de 1,2 L, soit 41 %, ($p = 0.003$),
 - . de la capacité vitale forcée, inférieure elle aussi de 1,2 L, soit 30 %, ($p = 0,008$),
 - . de la ventilation maximale volontaire absolue, inférieure de 49 L, soit 42 %, ($p = 0,004$) ainsi que de VMV relative, supérieure de 8 points ($p < 0,01$),
 - une augmentation du volume résiduel de 32 %, soit plus 0,8 L, ($p = 0,027$) et du rapport VR/CPT de 11,6 points ($p < 0,05$),
- par rapport aux patients du sous-groupe Non-HD.

Par contre, nous ne relevons aucune différence significative entre le groupe total de patients (N=38) et les patients du sous-groupe HD et ceux du sous-groupe Autres patients.

IV.1.1.3 Fonction musculaire

Nous venons de confronter les caractéristiques anthropométriques, du test EFX et pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose en fonction de leur caractérisation par le développement ou non d'hyperinflation dynamique. Nous poursuivons cette comparaison en considérant maintenant les caractéristiques de force et endurance de la fonction musculaire respiratoire de ces patients.

Nous donnons dans le tableau IV.2 :

- les résultats caractéristiques de la force musculaire respiratoire : la pression inspiratoire maximale (PI_{max}) et la pression expiratoire maximale (PE_{max}) exprimées en valeurs absolues et en % de la valeur de prédiction,
- la ventilation minute maximale ($\dot{V}E_{max}$) atteinte en fin du test d'endurance IHE, exprimée en absolu et en pourcentage de VMV_{12sec} ,
- la pression inspiratoire maximale (PI_{max}) atteinte en fin de test d'endurance IRB, exprimée en absolu et en pourcentage de la pression de référence $PI_{max;pro2}$.

Force musculaire respiratoire	HD (N=18)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=10)
$\dot{V}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	119,8 ± 13,8	146,0 ± 34,3	110,6 ± 28,8
$\dot{V}I_{\max}$ (%pred)	126,1 ± 26,9	147,5 ± 40,6	136,9 ± 38,7
$\dot{V}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	180,2 ± 48,6	175,8 ± 38,7	138,3 ± 55,0
$\dot{V}E_{\max}$ (%pred)	138,0 ± 40,9	137,3 ± 54,3	127,4 ± 47,0

Endurance Test IHE	HD (N=18)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=10)
$\dot{V}E_{\max}$ (L·min ⁻¹)	37,8 ± 14,8	70,1 ± 31,7**	46,7 ± 21,2
$\dot{V}E_{\max}$ (%VMV _{12sec})	55,7 ± 13,9	62,5 ± 9,6	50,0 ± 10,0

Endurance Test IRB	HD (N=18)	Non-HD (N=7)	Autres patients (N=10)
Nombre d'inspirations	80,6 ± 24,9	79,8 ± 13,4	89,9 ± 24,2
PI_{\max} (cmH ₂ O)	65,3 ± 15,6	75,3 ± 26,2	65,1 ± 26,4
PI_{\max} (% $PI_{\max,pro2}$)	58,1 ± 12,8	56,7 ± 5,2	60,0 ± 14,1

Signification des tests : ** $p < 0,01$

Tableau IV-2. Caractéristiques de la fonction musculaire respiratoire en fonction de la présence d'hyperinflation dynamique.

Pour les variables de la force musculaire respiratoire, nous ne rapportons aucune différence significative entre les sous-groupes HD et Non-HD. Notons seulement une diminution de 18% pour $\dot{V}I_{\max}$, soit 26 cmH₂O, pour les patients HD par rapport à ceux Non-HD. Cet écart (non significatif) n'est cependant pas observé pour $\dot{V}E_{\max}$.

En ce qui concerne les résultats de l'endurance des muscles respiratoires relevés à partir du test IHE, nous attirons l'attention sur le fait que les sous-groupes HD et Non-HD comportent pour ces variables un nombre plus faible de patients : 14 patients dans le groupe HD et 4 pour le groupe Non-HD.

Nous avons relevé pour les patients HD une diminution significative de 33 L·min⁻¹ pour le débit ventilatoire maximal $\dot{V}E_{\max}$ atteint au cours du test IHE ($p = 0,018$) par rapport aux patients Non-HD. Cependant, lorsque cette valeur est normalisée par rapport à VMV (%VMV_{12sec}), nous ne notons aucune différence significative.

Par ailleurs, nous ne trouvons aucune différence significative entre les résultats des deux sous-groupes pour les autres grandeurs (tous les $p > 0,05$) :

- les variables du temps d'effort maximal (min),
- la sensation d'essoufflement et celle d'effort musculaire respiratoire recueillis par l'échelle de Borg à la fin du test IHE.

Pour les caractéristiques d'endurance évaluée par le test IRB, ici encore, comme pour le test IHE, les effectifs des sous-groupes ont évolué : 16 patients pour le sous-groupe HD et 6 patients pour le sous-groupe Non-HD.

Nous ne rapportons aucune différence significative entre les deux sous-groupes HD et Non-HD pour les variables PI_{\max} (avec néanmoins une diminution non significative de 13%), le nombre d'inspirations, le temps d'effort maximal et les sensations recueillis en fin de l'effort (tous les $p > 0,05$).

IV.1.2 Discussion de l'étude 4

Dans cette étude 4, nous voulions étudier comment les muscles respiratoires étaient impliqués dans la survenue du phénomène d'hyperinflation dynamique et nous avons successivement examiné les résultats sur les caractéristiques des patients, les variables de l'EFX, de la fonction pulmonaire ainsi que de la fonction musculaire respiratoire.

Nos résultats ne nous permettent pas de conclure formellement que la survenue de l'hyperinflation dynamique au cours d'un test à effort maximal puisse être associée à un profil musculaire respiratoire spécifique des patients. Aussi, nous proposons ici une discussion de ces résultats en les situant par rapport à ceux de la littérature disponible.

Nous retenons d'abord que, parmi les patients atteints de mucoviscidose impliqués dans nos travaux, seule une moitié environ a été considérée comme développant le phénomène d'hyperinflation dynamique au cours de l'EFX. Ce nombre est inférieur aux résultats publiés dans (Savi, 2018) qui rapportent que 70% de la population de leur étude développe ce phénomène. Nous rappelons que pour distinguer les patients HD, nous avons appliqué les critères rapportés par Stevens et al. (2013), considérant l'évidence du phénomène HD pour une diminution de la capacité respiratoire supérieure à 100mL lors du test EFX. Ceci a permis d'identifier 19 patients présentant une variation moyenne $\Delta CI = -0,5 \pm 0,4$ (cf tableau IV.1).

Nous rapportons aussi dans nos résultats que le sous-groupe de patients HD présente une diminution significativement plus marquée de la tolérance à l'effort par rapport à ceux Non-HD, avec une capacité moindre à développer une puissance mécanique maximale au cours de l'EFX (Puissance_{pic} diminuée) mais pour une sensation d'effort musculaire des jambes similaire au sous-groupe de patients non-HD ($p > 0,05$). N'ayant pas constaté de différence de la force maximale isométrique du quadriceps entre les sous-groupes, nous excluons que la diminution de la tolérance à l'effort des patients du sous-groupe HD soit imputable à une moindre force musculaire périphérique.

Sur ce point, différents travaux (Alison et al., 1998; Regnis et al., 1991; Stevens et al., 2013) ont montré que les patients atteints de mucoviscidose présentaient une diminution de la tolérance à l'exercice. Ces auteurs rapportent que l'intolérance à l'effort relative au développement de l'hyperinflation dynamique des patients atteints de mucoviscidose semble être fonction de la sévérité de l'altération du statut nutritionnel (Stevens et al., 2013) mais aussi de la sévérité de la maladie pulmonaire qui caractérise cette pathologie (Regnis et al., 1991).

Dans notre étude, nous montrons que cette intolérance est marquée par une diminution de la puissance maximale aérobie par rapport aux patients Non-HD mais sans constater que le statut nutritionnel des patient HD soit différent de celui des Non-HD.

Par ailleurs, il a été supposé que le développement de l'hyperinflation dynamique dans la mucoviscidose puisse être un facteur de limitation à la pratique des activités physiques quotidienne (Alison et al., 1998). Dans notre étude, nous ne constatons pas de différence entre les sous-groupes HD et Non-HD concernant les scores obtenus au questionnaire d'habitude de pratique en activité physique (AQAP, $p > 0,05$). Notons qu'il a été récemment exclu que la mesure des habitudes journalières en activités physiques (mesurée par actimétrie) soit un prédicteur de la survenue d'hyperinflation dynamique à l'exercice chez des patients atteints de mucoviscidose (Savi et al., 2018).

Nous montrons dans nos résultats que le sous-groupe de patient HD présente une fonction pulmonaire diminuée (volumes et débits) et un niveau de distension thoracique de repos (hyperinflation statique) modéré (VR/CPT < 50 % d'après Szeinberg et al. (1985)) mais cependant significativement supérieur au sous-groupe Non-HD.

En pratique, l'hyperinflation dynamique est un phénomène transitoire qui révèle au cours de l'exercice des altérations de la mécanique ventilatoire, déjà présentes au repos (Langer et al., 2014). Nous avons déjà rapporté dans les résultats de l'étude 2 (chapitre III.2.2.2) que malgré la détection de la diminution de l'endurance musculaire respiratoire au cours du test IRB, nous n'avons pas relevé de faiblesse de la force des muscles respiratoires. Aussi, il n'est pas surprenant que nous ne constatons pas de différence significative entre les variables de la fonction musculaire respiratoire dans cette étude.

En revanche, nous rapportons que $\dot{V}E_{max}$ atteint à la fin du test IHE est significativement moins élevé chez les patients HD, ce qui souligne que les patients ne développant pas d'hyperinflation dynamique sont capables d'atteindre des niveaux ventilatoires maximaux plus élevés que les patients HD, permettant une performance à l'effort elle aussi plus élevée.

En effet, les patients Non-HD (N=7) ont été capables de développer une ventilation à l'effort plus élevée et plus efficace que ceux du sous-groupe HD. Nous relevons que le volume de leur capacité inspiratoire à l'effort est augmenté de 0,4 L pour un $\Delta EELV$ (repos-pic) diminué de 0,3 L.

Sur un autre plan, les patients HD présentent en moyenne une réduction significative de $\dot{V}E_{pic}$ à l'effort par rapport au sous-groupe Non-HD, pour une même sensation d'essoufflement. Cela peut souligner, chez ces patients un déséquilibre précoce de la balance charge/capacité, c'est-à-dire une difficulté à satisfaire la demande ventilatoire à l'effort intense en effectuant des contractions musculaires respiratoire à des vitesses très élevées, limitant alors la progression de $\dot{V}E$.

Dans nos résultats, nous remarquons aussi que les patients HD présentent une hyperinflation statique de repos plus importante, avec des valeurs VR/CPT significativement supérieure à celles des patients Non-HD. Or, il a été montré que l'hyperinflation statique de repos altère progressivement, dans son aggravation, la fonction des muscles respiratoires. En effet, elle impose une augmentation de la charge élastique sur le diaphragme (augmentation du rayon de courbure), limitant sa force de contraction (relation force/longueur). Ce phénomène, ajouté à la charge de travail musculaire respiratoire déjà augmentée par les résistances bronchiques, pourrait générer chez les patients HD, le développement d'une fatigue précoce des muscles respiratoires lors de l'exercice (Langer et al., 2014).

Notons aussi que la plus grande tolérance à l'effort des patients Non-HD peut être expliquée par une PI_{max} de la force des muscles inspiratoires supérieure à celle du groupe HD (+22 % mais non significatif ($p > 0,05$)).

Au delà de ces commentaires, il demeure que la différence majeure entre les sous-groupes étudiés est l'altération plus marquée de la fonction pulmonaire pour les patients HD et cette dégradation reste, au final, le facteur sous-jacent probablement principal de leur moindre tolérance à l'effort.

Comme la fonction musculaire respiratoire moyenne des patients HD de notre étude était plutôt préservée, les résultats ne nous ont pas permis de distinguer nettement l'hyperinflation dynamique par la caractérisation de la fonction musculaire respiratoire.

Il serait intéressant de disposer d'une population de patients ayant un spectre plus étendu de dégradation musculaire respiratoire pour mieux étudier les correspondances avec l'hyperinflation dynamique et pouvoir déterminer le moment où leur défaillance vient aggraver ce phénomène chez les patients.

IV.2 ENTRAÎNEMENT DES MUSCLES RESPIRATOIRES (ETUDE 5).

Le protocole de recherche global MUCOMUREE mis en place spécialement pour ce travail d'investigation nous permettait de proposer aux patients leur participation à un programme d'entraînement des muscles respiratoires de façon autonome à domicile.

Le but de ce protocole était d'observer les effets potentiels de cet entraînement sur :

- l'amélioration de la tolérance à l'exercice,
- l'amélioration de la capacité musculaire respiratoire (force et endurance),
- l'amélioration de la qualité de vie des patients,

mais également de pouvoir comparer deux méthodologies d'entraînement spécifique des muscles respiratoires par deux dispositifs disponibles dans le commerce, le Spirotiger® et le PRO2®, afin de déterminer s'il existait une supériorité d'une technique sur l'autre par les effets positifs qu'elle induisait.

De plus, nous supposons que cette pratique proposée aux patients puisse avoir un effet « accélérateur » dans l'engagement de la pratique des activités physiques (mesurée par les scores du questionnaire AQAP).

IV.2.1 Protocole d'entraînement

D'un point de vue pratique, il a été systématiquement proposé à tous les patients de participer à ce volet interventionnel de notre recherche. Cependant, malgré la présentation de tous les aspects positifs potentiels du programme d'entraînement, le recrutement pour ce volet de notre recherche s'est avéré difficile. Seuls, dix patients ont accepté de participer à l'issue de la présentation du protocole et trois d'entre eux ont abandonné le programme dès la première semaine d'entraînement.

Au final, nous présentons dans ce paragraphe les résultats partiels obtenus par sept patients (2 femmes et 5 hommes) ayant participé à la totalité des huit semaines du programme et donc effectué 40 séances d'entraînement. Les données expérimentales de cette étude sont disponibles dans l'annexe G du mémoire.

Pour chaque patient ayant accepté de participer à l'entraînement, nous avons aménagé à la suite de la deuxième demi-journée des tests d'endurance (voir la description du cadre expérimental de l'étude 2, § III.3.1) un temps individualisé de préparation aux entraînements.

Un appareil d'entraînement des muscles respiratoires, un Spirotiger® ou un Pro2®, leur a été affecté de façon aléatoire et mis à leur disposition après familiarisation avec celui-ci. Nous leur avons communiqué les consignes nécessaires à la bonne réalisation du programme et un carnet d'entraînement individualisé.

Les patients ont effectué leur entraînement personnalisé de façon autonome à leur domicile. Nous avons assuré un contact téléphonique régulier avec ces patients durant toute la durée de cette période d'entraînement.

A l'issue de leur entraînement, ils sont revenus au laboratoire pour se soumettre aux évaluations nous permettant d'effectuer les relevés nécessaires au traitement des résultats.

Les évaluations post-entraînement ont consisté exactement au même ensemble de tests que ceux présentés dans le paragraphe III.3.1 (étude 2) et ont été conduites dans les cinq jours qui suivaient la dernière séance d'entraînement effectué.

Trois patients ont été dans l'incapacité de se présenter aux évaluations-retours pour les tests relatifs à l'endurance musculaire respiratoire (IHE et IRB).

Etant donné le faible nombre de patients ayant, au final, participé à l'intégralité de cette étude, nous rapportons dans les résultats les effets obtenus pour chaque entraînement de façon confondu, sans distinction particulière entre les deux méthodes proposées.

Au final, les patients engagés dans le programme d'entraînement ont effectué au total quatre demi-journées d'évaluation. Nous rappelons le déroulement de ces évaluations pré et post-entraînement (deux demi-journées par évaluation) :

- première demi-journée :
 - . test IHE ou IRB (ordre aléatoire),
 - . récupération (remplissage des questionnaires),
 - . évaluation de la force périphérique,
 - . test IRB ou IHE (fonction de l'ordre du premier test),
- seconde demi-journée :
 - . test IRB ou IHE (en fonction de la première ½ journée),
 - . tests P_lmax et P_Emax,
 - . test EFR,
 - . test EFX.

Nous présentons d'abord dans le tableau IV.3 les caractéristiques anthropométriques et pulmonaires des patients entraînés.

Anthropométrie	Pré-entraînement	Post-entraînement
Taille (m)	1,6 ± 0,1	/
Poids (kg)	55,5 ± 7,7	55,2 ± 8,4
Masse grasse (%)	16,2 ± 5,7	15,5 ± 5,6
Masse hydrique (%)	54,6 ± 10,6	58,8 ± 5,2

Fonction respiratoire	Pré-entraînement	Post-entraînement
CVF (L)	3,0 ± 0,9	3,0 ± 0,6
CVF (%pred)	77,8 ± 20,4	76,8 ± 12,7
VEMS (L)	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,8
VEMS (%pred)	64,0 ± 23,6	62,2 ± 24,2
VEMS/CV (%)	63,3 ± 14,7	64,3 ± 14,9
VMV _{12sec} (L)	87,7 ± 36,7	93,4 ± 30,6
VMV (%pred)	75,9 ± 34,6	78,1 ± 24,0
VR (L)	2,8 ± 0,7	/
VR (%pred)	180,1 ± 26,6	/
CPT(L)	6,1 ± 1,0	/
CPT (%pred)	111,8 ± 17,4	/
VR/CPT	45,6 ± 8,1	/

Tableau IV-3. Caractéristiques anthropométriques et pulmonaires pré et post-entraînement

Nous constatons immédiatement qu'il n'y a pas d'écart significatif entre les valeurs présentées dans ce tableau pour les relevés pré-entraînement et post-entraînement.

Notons que les patients engagés dans ce protocole d'entraînement présentent un IMC de 22 kg.m⁻², soit un statut pondéral normal ne présentant pas d'indication de sous-nutrition avec une proportion de masse grasse de 16,2 % illustrant un bon équilibre de composition corporelle (compte tenu du fait que ce sous-groupe de patients est majoritairement composé d'hommes (71%)).

De plus, ces patients présentent une atteinte pulmonaire modérée avec, en moyenne :

- une capacité vitale forcée à 78 % de la valeur prédite,
- un volume expiratoire maximal à la seconde à 64 % de la valeur prédite,
- une ventilation maximale volontaire évaluée sur 12 secondes s'élevant à 76 % de la valeur prédite,
- un niveau d'obstruction pulmonaire rapporté par le rapport VEMS/CVF modéré à 64%,
- un indice de distension thoracique (hyperinflation statique, VR/CPT) lui aussi modéré s'élevant à 46 % (correspondant à une capacité pulmonaire totale supranormale (112% de la valeur prédite) et un volume résiduel élevé à 180 % de la valeur prédite.

Nous avons ensuite testé les effets de l'entraînement sur les caractéristiques spécifiques de la force et de l'endurance des muscles respiratoires des patients du programme. Nous donnons dans le tableau IV.4 les relevés pré et post-entraînement correspondants.

Force respiratoire	Pré-entraînement	Post-entraînement
$\mathbb{P}I_{\max}$ (cmH ₂ O)	115 ± 12	132 ± 16*
$\mathbb{P}I_{\max}$ (%pred)	130 ± 29	163 ± 49*
$\mathbb{P}E_{\max}$ (cmH ₂ O)	187 ± 48	181 ± 65
$\mathbb{P}E_{\max}$ (%pred)	153 ± 34	123 ± 40

Test IHE	Pré-entraînement	Post-entraînement
VE _{max} (L.min ⁻¹)	44,5 ± 19,3	60,9 ± 26,9
VE _{max} (%VMV)	52,0 ± 9,8	68,0 ± 9,8
Temps effort max (min)	8,8 ± 2,4	14,4 ± 3,0
Essoufflement (Borg)	14,4 ± 1,7	15,8 ± 3,5*
Effort muscul. resp. (Borg)	10,0 ± 3,7	9,6 ± 1,2

Test IRB	Pré-entraînement	Post-entraînement
PI _{max;pro2} (cmH ₂ O)	117,8 ± 14,3	126,8 ± 23,1
PI _{max} (cmH ₂ O)	73,2 ± 10,8	77,5 ± 17,1
PI _{max} (%PI _{max;pro2})	67,5 ± 5,0	120,3 ± 37,4
Nombre d'inspirations	98,3 ± 12,2	95,8 ± 11,3
Temps effort max (min)	13,1 ± 1,6	17,1 ± 4,3
Essoufflement (Borg)	9,0 ± 1,6	10,5 ± 3,3
Effort muscul. resp. (Borg)	12,5 ± 3,8	12,0 ± 4,7

Tableau IV-4. Caractéristiques musculaires respiratoires pré et post entraînement

Pour les résultats relatifs à la force des muscles respiratoires, nous notons une augmentation significative de la pression inspiratoire maximale $\mathbb{P}I_{\max}$ de 17 cmH₂O, soit 15% pour les patients après leur programme d'entraînement ($p = 0,028$). Par contre, nous ne retrouvons pas cette amélioration pour la pression expiratoire maximale $\mathbb{P}E_{\max}$ dont la valeur exprimée avant l'entraînement était cependant déjà supranormale.

Concernant l'endurance des muscles respiratoires, nous ne pouvons conclure sur des améliorations significatives malgré la tendance d'évolution de chacune des variables mesurées.

En effet, pour le test IHE, les mesures relevées en post-entraînement montrent :

- une augmentation de plus de 16 L.min⁻¹ pour la ventilation minute maximale atteinte à la fin du test,
- une augmentation de 16% pour $\dot{V}E_{\max}$ relative à la ventilation maximale volontaire,
- une augmentation de 5,6 minutes pour le temps d'effort maximal.

Notons aussi que, si la sensation d'essoufflement rapportée à effort maximal augmente légèrement de façon significative, celle d'effort musculaire respiratoire diminue dans le même ordre de grandeur.

Concernant le test IRB, nous observons également une tendance d'amélioration, avec :

- une augmentation de 4,3 cmH₂O pour la pression inspiratoire maximale atteinte à la fin du test,
- une augmentation de 52,8 points pour PI_{max} relative à la pression inspiratoire maximale de référence mais cette valeur de ($PI_{max ; pro2}$) a, elle aussi, augmenté de 9 cmH₂O à l'issue du programme d'entraînement.

Par contre, nous ne constatons aucune amélioration du nombre de répétitions inspiratoires au cours de l'exercice ainsi qu'aucun changement significatif des sensations subjectives de l'essoufflement et de l'effort musculaire fourni.

Nous considérons maintenant les résultats obtenus par les patients pour l'épreuve d'effort maximale (EFX) avant et après entraînement des muscles respiratoires.

Nous rapportons dans le tableau IV.5 les mesures relevées.

Tolérance à l'effort	Pré-entraînement	Post-entraînement
Puissance _{pic} (Watt)	135,0 ± 48,6	140,3 ± 40,9
FC _{max} (bpm)	166,9 ± 19,1	168,1 ± 23,1
FC _{max} (%pred)	88,8 ± 9,0	87,3 ± 12,0
SpO ₂ (%)	81,6 ± 17,9	79,2 ± 12,8
$\dot{V}O_{2pic}$ (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	29,2 ± 7,8	28,4 ± 5,2
$\dot{V}O_{2pic}$ (ml·min ⁻¹)	1635,4 ± 606,8	1563,1 ± 414,6
$\dot{V}O_{2pic}$ (%pred)	80,2 ± 20,6	76,9 ± 13,4
$\dot{V}E_{pic}$ (L·min ⁻¹)	57,5 ± 13,5	67,7 ± 21,0
$\dot{V}E_{pic}$ (%VMV _{12sec})	77,9 ± 11,4	80,2 ± 13,3
$\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$	38,1 ± 12,5	36,3 ± 6,1
RER _{pic}	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1
ΔCI (L)	-0,5 ± 0,7	-0,3 ± 0,5
$\Delta EEVL$ (L)	0,9 ± 1,1	0,5 ± 0,3

Tableau IV-5. Résultats EFX avant et après entraînement des muscles respiratoires.

Nous ne constatons aucune différence significative permettant de rapporter un effet de l'entraînement des muscles respiratoires sur les réponses à l'effort.

Nous notons seulement :

- une augmentation de 5,3 watts de la puissance maximale aérobie pour une même fréquence cardiaque maximale d'effort et une sensible diminution de la saturation maximale en oxygène,
- un débit maximal en oxygène inchangé ($\dot{V}O_{2pic}$),
- une augmentation de 18% du débit ventilatoire maximal,
- une diminution de 2 points pour le rapport $\dot{V}E/\dot{V}O_{2pic}$ témoignant d'une possible meilleure efficacité ventilatoire,
- une diminution de 0,2 L pour la variation de la capacité inspiratoire d'effort et de repos après la période d'entraînement.

Remarquons cependant que les patients engagés dans ce protocole d'entraînement présentaient des caractéristiques de tolérance à l'effort relativement élevées au cours de l'EFX de référence avec une valeur de $\dot{V}O_{2pic}$ s'élevant à 80% de leur valeur de prédiction.

Nous présentons maintenant dans le tableau IV.6 les valeurs des mesures de force périphérique effectuées en pré et post-entraînement sur les patients.

Force périphérique	Pré-entraînement	Post-entraînement
Handgrip (kg)	33,4 ± 7,2	34,8 ± 8,4
Hangrip (%pred)	99,7 ± 23,1	104,2 ± 23,6
Quadriceps (Nm)	124,7 ± 59,5	135,9 ± 55,4
Quadriceps (%pred)	87,6 ± 28,9	103,1 ± 32,4

Tableau IV-6. Force périphérique avant et après entraînement des muscles respiratoires

Nous constatons, après entraînement, aucune amélioration significative sur ces mesures tant pour les résultats de la force de préhension de la main (mesures handgrip ; exprimées en Kg et en % de valeur prédite) que pour ceux de la force du muscle quadriceps (mesures exprimés en Newton-mètre et en % de valeur prédite).

Pour clore la présentation des résultats de cette étude, nous considérons enfin les données des questionnaires CFQ14+ et AQAP.

Nous présentons dans le tableau IV.7 les résultats concernant l'évolution des scores du questionnaire CFQ14+, reflétant la perception de qualité de vie des patients ayant participé au programme d'entraînement.

Questionnaire CFQ14+	Pré-entraînement	Post-entraînement
Physique	73,9 ± 22,5	71,4 ± 17,6
Rôle	54,3 ± 50,6	70,8 ± 7,2
Energie	50,0 ± 27,9	61,9 ± 30,0
Psychique	75,0 ± 24,6	73,3 ± 7,7
Social	55,1 ± 26,4	70,2 ± 17,9
Alimentation	81,3 ± 22,6	81,0 ± 20,2
Marginalisation	65,5 ± 21,8	61,9 ± 15,5
Image du corps	48,8 ± 19,9	54,0 ± 31,1
Traitement	62,6 ± 11,8	61,9 ± 12,6
Symptômes respiratoires	71,9 ± 12,8	66,0 ± 24,2
Symptômes digestifs	81,3 ± 24,3	88,1 ± 12,6
Poids	74,9 ± 34,7	57,1 ± 41,8
Perception de l'état de santé	57,0 ± 22,3	66,2 ± 12,5

Tableau IV-7. Scores de qualité de vie (questionnaire CFQ14+) avant et après entraînement

Même si nous ne constatons pas de différence significative, il apparaît cependant une amélioration des scores aux items représentatifs de la participation au monde professionnel ou scolaire (rôle), de la sensation de vitalité (énergie), des interaction sociale (social), de l'image corporelle (image du corps), des symptômes digestifs mais aussi de la perception de l'état de santé en général.

Par contre, nous relevons peu de changement ou même une légère baisse pour les scores représentatifs des items physique, psychique, marginalisation, traitement, symptômes respiratoires et poids.

Nous donnons enfin dans le tableau IV.8 les scores du questionnaire relatif aux habitudes de pratique d'activités physiques des patients (AQAP).

Questionnaire AQAP	Pré-entraînement	Post-entraînement
Index activité habituelle	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,7
Index activité sportive	3,0 ± 0,8	3,2 ± 0,9
Index activité de loisirs	3,2 ± 0,8	3,1 ± 1,0
Index d'activité global	9,1 ± 1,8	9,3 ± 2,3

Tableau IV-8. Scores des habitudes de pratique d'activité physique (questionnaire AQAP)

Nous constatons ici aucune modification dans les habitudes de pratique d'activité physique des patients et, ce, malgré le fait qu'ils aient effectué quarante séances d'entraînement des muscles respiratoires sur une période de huit semaines d'entraînement (cinq entraînements par semaine). Il est vrai que le questionnaire AQAP ne comprend pas de question relative à la pratique d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires.

IV.2.2 Discussion de l'étude 5

Dans cette étude, les difficultés de recrutement que nous avons rencontrées nous permettent de discuter uniquement de résultats très préliminaires sur l'effet de l'entraînement spécifique des muscles respiratoires de sept patients pour les résultats de la fonction pulmonaire et de ceux relatifs aux fonctions musculaires (périphérique et respiratoire) et de quatre patients pour les résultats relatifs à l'endurance des muscles respiratoires.

Le principal résultat de cette étude est qu'un entraînement spécifique des muscles respiratoires de huit semaines (40 séances) améliore la force des muscles inspiratoires (IP_{max}) des patients atteints de mucoviscidose.

Cependant, malgré une tendance d'amélioration pour :

- . les variables de la ventilation maximale volontaire,
- . celles de l'endurance des muscles respiratoires sur les deux tests (IHE et IRB),
- . la ventilation maximale au cours de l'EFX, en relation avec une amélioration de la capacité inspiratoire,
- . certains items relatifs à la qualité de vie des patients,

nous ne pouvons conclure à un effet de l'entraînement sur ces variables (non significatifs, $p > 0,05$).

Nos résultats sont, en cela, en accord avec la littérature montrant que l'entraînement spécifique des muscles respiratoires améliore la force des muscles inspiratoires (Asher et al., 1982; Sawyer and Clanton, 1993), sans montrer d'effet sur la tolérance à l'exercice et la fonction pulmonaire (Asher et al., 1982).

D'autres travaux ont également rapporté que l'entraînement des muscles respiratoires améliorerait, outre la fonction musculaire respiratoire, la fonction pulmonaire, la tolérance à l'exercice et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose (de Jong et al., 2001; Enright et al., 2004; Keens et al., 1977; Sartori et al., 2008) ce que nous ne pouvons pas conclure avec nos résultats.

Des différences existent néanmoins entre ces études :

- . intensité et fréquence de l'exercice,
- . mode de supervision des entraînements,
- . type d'appareillage,
- . caractéristiques des patients

et, malgré les aspects positifs cités, elles ne permettent pas de conclure à l'unisson de l'efficacité d'un entraînement des muscles respiratoires par un dispositif spécifique chez les patients atteints de mucoviscidose (Hilton and Solis-Moya, 2018).

Outre le faible nombre de participants, il semble qu'une faiblesse de notre étude est de ne pas avoir pu proposer un entraînement supervisé aux participants. En effet, les études qui rapportent des effets positifs chez les patients (effets physiologiques et psychologiques), proposaient systématiquement une supervision des séances (Enright et al., 2004; Sartori et al., 2008; Sawyer and Clanton, 1993). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant le processus d'adhésion de patients atteints de mucoviscidose à un programme spécifique d'entraînement des muscles respiratoires. Une conséquence est le manque de connaissance sur les freins potentiels et les facteurs favorables à ce processus d'adhésion.

Ainsi, il aurait été intéressant de pouvoir proposer dans notre étude un protocole d'entraînement supervisé en plus de celui d'entraînement autonome, afin de déterminer objectivement les effets de ces deux voies distinctes de prise en charge (supervisé et autonome).

Dans la très récente expertise collective de l'Inserm (Expertise Collective, Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques, 2019), il est souligné que les enjeux actuels majeurs de la recherche en activités physiques sont, outre l'enrichissement des connaissances d'ordre physiologique, de comprendre les mécanismes socio-culturels qui favorisent ou freinent l'engagement des patients atteints de maladies chroniques dans les pratiques d'activités physiques.

Comme nous l'avons rapporté, il existe incontestablement des effets positifs de l'entraînement des muscles respiratoires pour les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, la plupart des études portent sur des essais cliniques, dans des conditions expérimentales ne permettant pas une comparaison directe avec les prises en charge pratiquées sur le terrain.

En effet, si les dispositifs permettant l'entraînement spécifique des muscles respiratoires ont montré leur efficacité chez les patients atteints de mucoviscidose, le faible nombre de patients que nous avons réussi à recruter dans cette étude montre que ces appareillages ainsi que leur mode de pratique ne semblent pas convenir à la majorité des patients pour une pratique autonome.

Une étude, cependant, a mis en évidence une alternative possible, pour les patients ne présentant pas de motivation à entreprendre un entraînement par des dispositifs tels ceux que nous avons proposés dans notre étude (Franco et al., 2014). Cette étude a montré qu'une heure de gymnastique Pilates® par semaine pratiquée sur une période de quatre mois, soit 16 séances, améliore de 30 % en moyenne la force des muscles inspiratoires et de 25 % la force des muscles expiratoires des patients atteints de mucoviscidose.

Ceci illustre qu'une pratique d'entraînement effectuée dans un milieu ordinaire et non médicalisé constitue un réel intérêt thérapeutique pour ces patients. De plus, le fait que le Pilate® soit une discipline déjà présente hors du milieu clinique présente l'avantage de réduire l'écart entre les pratiques conditionnées de la recherche et les pratiques ordinaires, ceci pouvant faciliter le maintien de l'activité pour le patient

Par ailleurs, dans notre étude nous avons laissé sur les cahiers d'entraînement un champ d'expression libre permettant de recueillir l'avis du patient sur ses sensations et toute autre remarque relative à la façon dont l'entraînement avait été perçu. De façon synthétique, nous avons dégagé en point positif de ces annotations que l'entraînement des muscles respiratoires semblait faciliter leur séance quotidienne de kinésithérapie respiratoire. En revanche, six des sept patients ayant effectué intégralement le programme ont rapporté une sensation d'ennui en l'associant de façon récurrente avec un aspect non ludique de la pratique.

En conclusion partielle, notre étude suggère, sur la base de données préliminaires, que l'entraînement spécifique des muscles respiratoires améliore la force musculaire inspiratoire. Cependant, le faible nombre de participants ayant accepté de participer au programme interroge sur les aspects motivationnels de l'engagement dans cette pratique, cela au-delà des aspects bénéfiques physiologiques avérés. Les perspectives de l'entraînement musculaire respiratoire pour les patients atteints de mucoviscidose sont multiples ; des études futures devraient

s'engager à évaluer des pratiques physiques ayant un intérêt direct avec la physiologie musculaire respiratoire, cela dans le but d'enrichir de façon scientifique les connaissances et les possibilités d'action des professionnels en activités physiques adaptées.

IV.3 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons rapporté les résultats des deux dernières études réalisées dans notre travail.

Ces deux études concernant, pour la première, les résultats des performances à l'EFX des patients affectés par le développement du phénomène d'hyperinflation dynamique et, pour la seconde, les résultats des effets d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires, ont toutes deux porté sur des effectifs de patients plus réduits.

Des résultats ont cependant été dégagés.

Pour l'étude 4, nous avons étudié comment les muscles respiratoires étaient impliqués dans la survenue du phénomène d'hyperinflation, sans pouvoir réellement conclure sur le lien entre le profil musculaire respiratoire des patients et ce phénomène, et, par extension sur le rôle que jouent les muscles respiratoires dans la tolérance à l'effort.

De plus, nous avons rapporté que les patients HD ne présentent pas d'altération forte de la fonction musculaire respiratoire malgré celle de leur fonction pulmonaire (volumes et débits) et une hyperinflation statique modérée.

Cependant, nos résultats ont recoupé ceux de la littérature en divers points.

La diminution de la tolérance à l'effort des patients de notre étude est significativement plus marquée chez ceux développant de l'hyperinflation dynamique ; elle est illustrée par une diminution de la puissance maximale aérobie, c'est à dire une capacité moindre à développer une puissance mécanique au cours de l'EFX. De plus, ces patients (HD) présentent une réduction significative du débit ventilatoire maximal au cours de l'EFX ($\dot{V}E_{pic}$), ce qui peut souligner un déséquilibre précoce de la balance charge/capacité du système respiratoire à l'effort.

Nous avons aussi rapporté que la principale différence trouvée entre les patients HD et les patients Non-HD sont que ces derniers présentent une fonction respiratoire (volume et débit), significativement plus préservée que ceux affectés par le phénomène d'hyperinflation dynamique au cours de l'EFX.

Au niveau de l'étude 5, nous rapportons qu'un entraînement spécifique des muscles respiratoires, réalisé en autonomie, améliore de façon significative la force des muscles inspiratoires de 15%.

Nous ne pouvons conclure à d'autres effets significatifs de l'entraînement malgré des tendances d'amélioration pour les variables de l'endurance musculaire respiratoire (IHE et IRB), la valeur absolue de la ventilation maximale volontaire, de débit ventilatoire maximal au cours de l'EFX et de plusieurs items relatifs à la qualité de vie des patients.

CONCLUSION GENERALE

La mucoviscidose est une maladie génétique grave et évolutive qui affecte principalement les fonctions respiratoires et digestives des patients. Les atteintes pulmonaires consécutives à cette pathologie sont, aujourd'hui, les causes principales de décès des patients par une défaillance respiratoire, consécutive à l'infection et l'inflammation pulmonaire chronique.

L'activité physique employée comme thérapie non-médicamenteuse trouve son intérêt dans la mucoviscidose ; cet axe de prise en charge est de plus en plus considéré par les patients, leur entourage et les équipes soignantes. L'activité physique est un outil permettant de limiter le déclin fonctionnel physiologique en préservant l'intégrité physique et psychique des patients. Pratiquée dans sa forme adaptée, c'est un moyen d'augmenter ou maintenir la capacité physique des patients et de les accompagner tout au long de leur vie afin qu'ils disposent d'un état de santé optimisé le jour où la greffe pulmonaire sera envisagée.

L'altération des fonctions respiratoires est un facteur influant de l'intolérance à l'effort. Pourtant, les muscles respiratoires « s'adaptent » face aux contraintes mécaniques de la ventilation présentes dans cette pathologie : la toux chronique et la gêne expiratoire semblent participer à « entraîner » les muscles respiratoires dans les premières phases de la maladie. Cependant, ce travail supplémentaire imposé aux muscles respiratoires participe à augmenter leur fatigabilité.

Dans ces conditions, il nous est apparu que :

- . le marqueur « force » des muscles respiratoires, communément utilisé pour caractériser l'évolution de la pathologie, pouvait être insuffisamment sensible et représentatif de l'état clinique du patient,
- . l'endurance de ces muscles était, peut-être, un marqueur plus sensible que la force du déclin des fonctions physiologiques, notamment, celles de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose.

Dans cette logique, nos objectifs de recherche ont été d'étudier les mécanismes de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucoviscidose sous l'angle de la fonction musculaire respiratoire et, plus particulièrement, de l'endurance musculaire respiratoire.

Par ce travail, nous visons à affiner notre connaissance sur les caractéristiques des muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose afin de pouvoir impliquer davantage celles-ci dans le suivi de cette pathologie et les améliorations, par les activités physiques adaptées, de la prise en charge de ces patients.

La démarche de recherche que nous avons suivie s'est appuyée sur une approche d'expérimentations auprès des patients atteints de mucoviscidose et a été organisée autour de cinq études liées :

- . le choix et la validation de deux méthodes d'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires, les tests IHE et IRB (étude 1),
- . l'étude des caractéristiques d'endurance des muscles respiratoires des patients suivant ces deux approches (étude 2),
- . la comparaison des caractéristiques d'endurance à celles de la force de ces muscles ainsi que la recherche de relations significatives entre ces caractéristiques et les principales variables cliniques pulmonaires et de tolérance à l'effort (étude 3),

- . l'incidence sur la fonction musculaire respiratoire du développement d'hyperinflation dynamique pulmonaire au cours de l'effort (étude 4),
- . l'action d'un entraînement adapté des muscles respiratoires sur l'amélioration de la fonction respiratoire et de l'état de santé des patients (étude 5).

Bilan.

Nous résumons les principaux résultats pratiques qui ont découlé de ces cinq études.

L'étude 1 visait à vérifier la reproductibilité des deux méthodes d'évaluations de l'endurance des muscles respiratoires que nous avons retenues : le test ventilatoire IHE et celui inspiratoire IRB, basés sur le principe de charge incrémentale. Nous avons étudié cette reproductibilité en utilisant le protocole de test-retest avec un groupe de participants en bonne santé.

Bien que les deux tests soient des tests maximaux exigeant un effort important de la part des participants, ils ont été bien tolérés par ce groupe en bonne santé.

La reproductibilité des mesures a atteint un niveau comparable pour les deux tests.

La sensation d'effort musculaire respiratoire par les participants était comparable avec, néanmoins, une perception d'essoufflement plus élevée pour le test IHE (nous avons retrouvé ce problème dans l'étude 2 avec les patients atteints de mucoviscidose qui, pour certains, n'ont pu réaliser le test).

Les quelques différences à ce niveau soulignent que l'IRB et l'IHE évaluent probablement des mécanismes ventilatoires différents. Cette hypothèse est soutenue par l'absence de corrélation entre les résultats des deux tests.

Bien que ces tests aient été conçus pour évaluer l'endurance des muscles respiratoires, leurs caractéristiques diffèrent et conduisent à des résultats distincts. Le test IHE nécessite des niveaux de ventilation élevés qui imitent l'effort ventilatoire de l'exercice global et, pourtant, même si la production de pressions inspiratoires élevées n'est pas nécessaire au cours de la vie quotidienne, le test IRB révèle cependant davantage d'associations avec les variables de la fonction respiratoire et les habitudes de pratique en activité physique.

Aussi, le test IRB, basé uniquement sur le groupe musculaire inspiratoire, pourrait suffire à représenter la fonction musculaire respiratoire dans son ensemble chez des participants en bonne santé et semble particulièrement intéressant pour évaluer l'endurance musculaire respiratoire chez les patients qui souffrent d'obstruction bronchique

L'étude 2, dont nous résumons les résultats maintenant, comportait plusieurs objectifs.

Nous voulions d'abord caractériser les muscles respiratoires des patients atteints de mucoviscidose par comparaison aux résultats du groupe de participants en bonne santé.

Ensuite, comme dans l'étude 1, nous voulions dégager les relations existant entre l'endurance des muscles respiratoires et les marqueurs cliniques dont notamment ceux de la tolérance à l'exercice.

Cette étude est, à notre connaissance, la première qui rapporte les résultats de performance d'un test incrémental d'hyperpnée-isocapnique chez des patients atteints de mucoviscidose.

Pour ces résultats, notons en premier lieu que nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les principaux indicateurs qui, issus des deux tests IHE et IRB, caractérisent l'endurance des muscles respiratoires des patients.

Les différences constatées au départ entre les caractéristiques de spirométrie des deux groupes (participants en bonne santé et patients) se retrouvent dans le débit ventilatoire maximal des patients (test IHE), strictement inférieur à celui des participants en bonne santé avec aussi une sensation d'essoufflement et d'effort musculaire respiratoire augmentée.

Nous ne retrouvons pas cette information pour $\dot{V}E_{\max}(\%VMV_{12\text{sec}})$.

Pour les résultats du test d'endurance IRB, tous les paramètres relevant de la performance de l'endurance musculaire respiratoire sont diminués pour le groupe de patients par rapport à celui des participants en bonne santé avec, là, un même niveau de sensation d'essoufflement et de perception d'effort musculaire respiratoire.

Concernant directement les résultats obtenus par les patients, nous avons mis en évidence des corrélations significatives entre marqueurs de l'endurance des muscles respiratoires des deux tests IHE et IRB et la fonction pulmonaire et de la tolérance à l'exercice dont, notamment, la puissance maximale aérobie.

A l'issue de cette étude, il apparaît clairement, selon nous, que l'endurance des muscles respiratoires est bien un indicateur pertinent pour caractériser la tolérance à l'effort globale des patients atteints de mucoviscidose.

Cependant, le choix du test retenu pour mesurer cette endurance est déterminant afin de pouvoir détecter les changements potentiels au cours de la mucoviscidose.

Enfin, pour les deux tests considérés dans notre étude, celui inspiratoire à charge incrémentale (test IRB) présente une plus grande facilité d'emploi pour les patients, n'excluant pas ceux affectés par les débits ventilatoires les plus faibles.

Dans l'étude 3, nous examinons les corrélations entre la force des muscles respiratoires et les paramètres cliniques de leur endurance, de la force musculaire périphérique et de la tolérance à l'effort.

Nous avons montré pour les deux marqueurs de force PI_{\max} absolue et PE_{\max} absolue, des corrélations avec la plupart des marqueurs cliniques de la tolérance à l'effort des patients, les mesures de force périphérique et les marqueurs de la fonction pulmonaire. Malgré ces relations pour les deux marqueurs, la pression expiratoire maximale PE_{\max} est apparue globalement plus représentative que PI_{\max} .

Nous rappelons cependant que, lors de l'étude 2, nous n'avons pas constaté de différence significative pour les caractéristiques de force entre les deux groupes des participants en bonne santé et des patients atteints de mucoviscidose, ce qui réduit l'intérêt de représentativité de PE_{\max} .

L'étude 4 était destinée à analyser les liens entre l'hyperinflation dynamique, la tolérance à l'effort et les caractéristiques musculaires respiratoires des patients. Les résultats que nous avons obtenus ne nous ont pas permis de conclure sur le fait que la survenue de l'hyperinflation dynamique au cours d'un test à l'effort maximal soit caractérisée par le profil d'endurance musculaire respiratoire des patients.

Malgré de nombreuses différences significatives entre les patients HD et Non-HD sur la plupart des variables de la tolérance à l'effort (EFX) et toutes celles de la fonction pulmonaire (excepté VR), nous ne relevons pour les marqueurs d'endurance qu'une diminution significative de celui du test IHE, le débit ventilatoire maximal $\dot{V}E_{\max}$ pour les patients HD et une diminution non significative du marqueur PI_{\max} du test IRB. Pour les marqueurs de force, nous n'avons consigné qu'une diminution non significative de PI_{\max} .

Cependant, nous ne pouvons pas nous appuyer réellement sur la différence significative relevée pour $\dot{V}E_{\max}$ au cours du test IHE car la valeur relative de ce marqueur ($\%VMV_{12\text{sec}}$) ne varie pas significativement. En effet, $VMV_{12\text{sec}}$, relevée au cours du test de spirométrie et utilisée comme référence pour le test IHE, est déjà significativement inférieure pour les patients HD par rapport aux Non-HD.

Enfin, dans l'étude 5, nous voulions mettre en évidence, s'ils existaient, les effets d'un entraînement adapté des muscles respiratoires pour les patients atteints de mucoviscidose sur

l'amélioration de leur tolérance à l'exercice, leur capacité musculaire respiratoire et, au final, leur qualité de vie.

Cet objectif était doublé de celui d'une confrontation entre deux méthodologies différentes d'entraînement spécifique des muscles respiratoires afin de déterminer s'il existait une supériorité de l'une sur l'autre par les effets positifs qu'elle induisait. Notons tout de suite que ce deuxième objectif n'a pas été atteint à cause, principalement, du trop faible effectif de patients ayant, au final, effectué l'intégralité du programme d'entraînement.

Si nous avons observé pour les marqueurs de la force des muscles respiratoires une augmentation significative de la pression inspiratoire maximale PI_{max} des patients après leur programme d'entraînement, nous ne pouvons, pour ceux d'endurance, conclure sur des améliorations significatives malgré la tendance d'évolution de chacune des variables mesurées : ventilation minute maximale, ventilation volontaire maximale, temps d'effort maximal d'une part et pression inspiratoire maximale d'autre part. De même, nous n'avons constaté aucune différence significative sur les paramètres clinique de l'épreuve d'effort maximale sachant, néanmoins que les patients participants présentaient au départ des caractéristiques de tolérance à l'effort relativement élevées.

Indépendamment de ces résultats, l'étude 5 nous a permis de nous interroger sur les mécanismes incitatifs possibles, susceptibles d'accroître l'intérêt des patients pour une plus grande adhésion à des activités physiques adaptés. Nous reprendrons ce point dans la discussion ci-après.

Perspectives.

Les travaux que nous avons effectués dans cette recherche et les résultats obtenus dans les cinq études que nous avons menées permettent d'entrevoir, d'une part, des améliorations potentielles de ces études et, d'autre part, des prolongements et l'extension des investigations vers des pistes de développements supplémentaires.

Pour les améliorations,

- un premier point d'amélioration évident est de pouvoir disposer d'une population plus importante de patients, et ce, pour toutes les études dans lesquelles ils ont été impliqués ; c'est particulièrement le cas pour l'étude 5 dans laquelle les résultats sont très parcellaires et, surtout, n'ont pas permis de confronter, comme nous le souhaitions, deux formes distinctes d'entraînement ;
- ensuite, il paraît important de pouvoir travailler avec des populations offrant un spectre plus diversifié des caractéristiques qui les déterminent : les participants en bonne santé du groupe contrôle (tous jeunes et avec des caractéristiques proches) et, tout particulièrement, les patients atteints de mucoviscidose (dont les profils pathologiques restaient, somme tout, assez comparables). Ainsi, nous observons par exemple :
 - . dans l'étude 2, que les résultats du test IHE, réalisé par les seuls patients capables de subir les spécificités de ce test, ne portaient au final que sur des patients dont la fonction musculaire respiratoire était sensiblement intègre,
 - . dans l'étude 4, qu'une plus grande dispersion dans le degré de dégradation musculaire respiratoire des patients HD aurait permis de mieux étudier ce phénomène et le moment où la défaillance musculaire respiratoire vient aggraver ce phénomène chez les patients ;
- dans l'étude 5, nous avons proposé un programme d'entraînement des muscles respiratoires dans une forme autonome, à domicile ; nous croyons plus intéressant de proposer un entraînement supervisé qui offre de plus grands effets positifs chez les patients ;
- enfin, nous croyons qu'il serait très pertinent d'associer à ce type d'étude une composante de dimension psychosociale pour comprendre les freins et accélérateurs des processus de

« recrutement » et caractériser la motivation de ce type de population afin de mieux identifier les leviers pouvant favoriser l'adhérence de ces patients à l'entraînement physique spécifique des muscles respiratoires. Ce dernier point rejoint notre sentiment général sur le type de recherche auquel appartiennent nos travaux et qui présente un fort caractère pluridisciplinaire. Il nous paraît très important de pouvoir aborder ce type d'étude en associant toutes les compétences humaines représentatives de cette pluridisciplinarité.

Pour les extensions :

- un premier travail important nous paraît d'établir une base de données de « valeurs normales » pour le test d'endurance IRB que nous avons utilisés afin de créer un référentiel pouvant être utilisé dans l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires en pratique clinique, notamment lors des prises en charge par la réhabilitation à l'exercice ;

- il serait important de mettre en place un « observatoire » sur le processus d'engagement volontaire des patients dans des protocoles particuliers, notamment les entraînements spécifiques des muscles respiratoires, afin de mieux maîtriser les mécanismes accélérateurs ou, au contraire, de freins à cet engagement ;

- enfin, il nous semble essentiel de promouvoir très fortement les programmes d'activités physiques adaptées hors des milieux médicalisés. La pratique dans des cadres ordinaires est essentielle pour le transfert et le maintien de l'activité pour les patients. Outre son objectif de maintien et d'amélioration fonctionnelle des capacités physiques, un des enjeux principaux de la réhabilitation à l'exercice est de favoriser le maintien des activités physiques à l'issue des prises en charge de réhabilitation.

La population atteinte de mucoviscidose possède très souvent une culture de connaissance sur la pathologie qui permet de mettre facilement en évidence les bienfaits d'une pratique physique.

Aussi, il semble important de pouvoir axer la stratégie du maintien des AP comme suit :

- . jouer positivement avec cette connaissance de leur pathologie (acteur sur eux-mêmes) ;
- . jouer aussi de l'immersion aux activités de la population courante (plus ludique, plus « normal »).

A l'issue de ce travail de recherche, il apparaît aujourd'hui que la problématique de départ est plus que jamais d'actualité. Les résultats que nous avons établis sont une contribution à l'enrichissement des connaissances sur l'endurance des muscles respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose.

Plus que jamais, ce travail souligne que la prise en charge par les activités physiques est une problématique globale qui s'entend au-delà des structures de santé et qui ne peut s'affranchir de la prise en compte fine des caractéristiques de l'individu pour espérer être maintenue naturellement comme un comportement de santé.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Publications scientifiques en lien avec le sujet de thèse

- Methodology and reliability of respiratory muscle assessment.

Larribaut J, Gruet M, McNarry M.A., Mackintosh K.A., Verges S.
Respiratory Physiology & Neurobiol. (*en révision / RESPNB_2019_108*)

- L'endurance des muscles respiratoires dans la mucoviscidose : évaluation et impact clinique

Larribaut J, Gruet M, Vallier J.M, Camara B, Mely L, Vergès S.

Science & Sport. 2018

doi : 10.1016/j.scispo.2018.03.044

- 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.

Gruet M, Trooster T, **Larribaut J**, Verges S.

Cross talk, The Journal of physiology. 2017

Publications scientifiques sans lien direct avec le sujet de thèse

- Effects of acute nitric oxide precursor intake on peripheral and central fatigue during knee extensions in healthy men.

Le Roux-Mallouf T, Laurent J, Besset D, Marillier M, **Larribaut J**, Belaidi E, Corne C, Doutreleau S, Verges S.

Experimental Physiology. 2019

doi: 10.1113/EP087493

- Effects of Acute Salbutamol Intake on Peripheral and Central Fatigue in Trained Men.

Laurent J, Guinot M, Le Roux Mallouf T, Marillier M, **Larribaut J**, Verges S.

Medicine & Science in Sports & Exercise. 2018

doi: 10.1249/MSS.0000000000001565

- Ventilatory oscillations at exercise: effects of hyperoxia, hypercapnia, and acetazolamide.

Hernand E, Lhuissier FJ, **Larribaut J**, Pichon A, Richalet JP.

Physiological Reports. 2015

doi: 10.14814/phy2.12446

Communication à Conférences avec actes édités

- Respiratory muscle endurance in adults with cystic fibrosis measured by inspiratory resistive and isocapnic hyperpnea test.

Gruet M, **Larribaut J**, Vallier J.M, Camara B, Mely L, Quétant S, Wuyam B, Baillieux S, Goriot-Raynaud N, Vergès S.

24rd European College of Sport Science (ECSS Congress), juillet 2019 Prague (à venir)

- L'endurance des muscles respiratoire dans la mucoviscidose : Évaluation et impact clinique.

Larribaut J, Gruet M, Vallier J.M, Camara B, Mely L, Vergès S.

XIX journée de L'Association Francophone en Activité Physique Adaptée, mai 2018, Toulon.

(publié dans *Sport & Sciences 2018*)

- Methodology and clinical significance of respiratory muscle endurance assessment in cystic fibrosis: a bicentric prospective study.

Larribaut J, Gruet M, Vallier J.M, Lallement E, Camara B, Mely L, Quétant S, Wuyam B, Baillieul S, Goriot-Raynaud N, Vergès S.

Session Conférences

12th European CF Young Investigator Meeting (EYIM), février 2018, Paris.

Autres Communications (posters) :

- Méthode et signification clinique de l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose.

Larribaut J, Gruet M, Vallier J.M, Lallement E, Camara B, Mely L, Quétant S, Wuyam B, Baillieul S, Goriot-Raynaud N, Vergès S.

12^e Journées Francophones Alvéole, mars 2018 Nantes

- Methodology and clinical significance of respiratory muscle endurance assessment in cystic

Larribaut J, Gruet M, Vallier J.M, Lallement E, Camara B, Mely L, Quétant S, Wuyam B, Baillieul S, N.Goriot-Raynaud, S.Vergès.

Session Posters

12th European CF Young Investigator Meeting (EYIM), février 2018, Paris

BIBLIOGRAPHIE

- Aaron, S.D., Stephenson, A.L., Cameron, D.W., Whitmore, G.A., 2015. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 68, 1336-1345.
- Alison, J.A., Regnis, J.A., Donnelly, P.M., Adams, R.D., Sullivan, C.E., Bye, P.T., 1998. End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1450-1458.
- American Thoracic Society/European Respiratory, S., 2002. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 518-624.
- Arikan, H., Yatar, İ., Calik-Kutukcu, E., Aribas, Z., Saglam, M., Vardar-Yagli, N., Savci, S., Inal-Ince, D., Ozcelik, U., Kiper, N., 2015. 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. *Research in Developmental Disabilities* 45–46, 147-156.
- Aris, R.M., Ontjes, D.A., Buell, H.E., Blackwood, A.D., Lark, R.K., Caminiti, M., Brown, S.A., Renner, J.B., Chalermkulrat, W., Lester, G.E., 2002. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 13, 151-157.
- Asher, M.I., Pardy, R.L., Coates, A.L., Thomas, E., Macklem, P.T., 1982. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 126, 855-859.
- Astrand, P.O., Ryhming, I., 1954. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol* 7, 218-221.
- Atkinson, G., Nevill, A.M., 1998. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med* 26, 217-238.
- Bachasson D, V.-D.E., Verges S, Hayot M, Perez T, Chambellan A, Wuyam B. , 2013. Mesure ambulatoire de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps chez le patient BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires*.
- Baecke, J.A., Burema, J., Frijters, J.E., 1982. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 36, 936-942.
- Bai, T.R., Rabinovitch, B.J., Pardy, R.L., 1984. Near-maximal voluntary hyperpnea and ventilatory muscle function. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57, 1742-1748.
- Barry, S.C., Gallagher, C.G., 2003. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* (1985) 95, 1379-1384.
- Bieli, C., Summermatter, S., Boutellier, U., Moeller, A., 2017. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 52, 331-336.
- Black, L.F., Hyatt, R.E., 1969. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 99, 696-702.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
- Bolton, C.E., Ionescu, A.A., Evans, W.D., Pettit, R.J., Shale, D.J., 2003. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 58, 885-889.

- Borg, G.A., 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14, 377-381.
- Bradley, S., Solin, P., Wilson, J., Johns, D., Walters, E.H., Naughton, M.T., 1999. Hypoxemia and Hypercapnia During Exercise and Sleep in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* 116, 647-654.
- Castellani, C., Assael, B.M., 2017. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 74, 129-140.
- Celli, B.R., MacNee, W., Force, A.E.T., 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23, 932-946.
- Chatham, K., Berrow, S., Beeson, C., Griffiths, L., Brough, D., Musa, I., 1994. Inspiratory Pressures in Adult Cystic Fibrosis. *Physiotherapy* 80, 748-752.
- Collawn, J.F., Matalon, S., 2014. CFTR and lung homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 307, L917-923.
- Crawford, B., Monz, B., Hohlfeld, J., Roche, N., Rubin, B., Magnussen, H., Nivens, C., Ghafouri, M., McDonald, J., Tetzlaff, K., 2008. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respir Med* 102, 1545-1555.
- Cutting, G.R., 2015. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 16, 45-56.
- Dassios, T., 2015. Determinants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 16, 75-79.
- Dassios, T., Katelari, A., Doudounakis, S., Mantagos, S., Dimitriou, G., 2013. Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 48, 865-873.
- Davies, J.C., Alton, E.W., Bush, A., 2007. Cystic fibrosis. *BMJ* 335, 1255-1259.
- de Jong, W., van Aalderen, W.M., Kraan, J., Koeter, G.H., van der Schans, C.P., 2001. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 95, 31-36.
- De Lisle, R.C., Borowitz, D., 2013. The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, a009753.
- de Meer, K., Gulmans, V.A., van Der Laag, J., 1999. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 748-754.
- Dekerlegand, R.L., Hadjiliadis, D., Swisher, A.K., Parrott, J.S., Heuer, A.J., Myslinski, M.J., 2015. Inspiratory muscle strength relative to disease severity in adults with stable cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 14, 639-645.
- Dempsey, J.A., Romer, L., Rodman, J., Miller, J., Smith, C., 2006. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 151, 242-250.
- Dodd, J.D., Barry, S.C., Daly, L.E., Gallagher, C.G., 2005. Inhaled beta-agonists improve lung function but not maximal exercise capacity in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 4, 101-105.
- Dodd, J.D., Barry, S.C., Gallagher, C.G., 2006. Respiratory factors do not limit maximal symptom-limited exercise in patients with mild cystic fibrosis lung disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 152, 176-185.
- Domenech-Clar, R., Lopez-Andreu, J.A., Compte-Torrero, L., De Diego-Damia, A., Macian-Gisbert, V., Perpina-Tordera, M., Roques-Serradilla, J.M., 2003. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 35, 126-132.

- Doring, G., Gulbins, E., 2009. Cystic fibrosis and innate immunity: how chloride channel mutations provoke lung disease. *Cell Microbiol* 11, 208-216.
- Dufresne, V., Knoop, C., Van Muylem, A., Malfroot, A., Lamotte, M., Opdekamp, C., Deboeck, G., Cassart, M., Stallenberg, B., Casimir, G., Duchateau, J., Estenne, M., 2009. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 153-158.
- Dunnink, M.A., Doeleman, W.R., Trappenburg, J.C., de Vries, W.R., 2009. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 8, 31-36.
- Elborn, J.S., 2016. Cystic fibrosis. *Lancet* 388, 2519-2531.
- Elkin, S.L., Williams, L., Moore, M., Hodson, M.E., Rutherford, O.M., 2000. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 99, 309-314.
- Engelen, M.P., Com, G., Deutz, N.E., 2014. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 515-520.
- Enright, P.L., Kronmal, R.A., Manolio, T.A., Schenker, M.B., Hyatt, R.E., 1994. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 149, 430-438.
- Enright, S., Chatham, K., Ionescu, A.A., Unnithan, V.B., Shale, D.J., 2004. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 126, 405-411.
- Enright, S., Chatham, K., Ionescu, A.A., Unnithan, V.B., Shale, D.J., 2007. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 6, 384-390.
- Enright, S., Unnithan, V.B., Davies, D., 2006. Reproducibility of measurements of inspiratory work capacity in cystic fibrosis patients. *Respir Physiol Neurobiol* 150, 35-43.
- European Cystic Fibrosis, S., (2016). Annual data Report.
- Expertise Collective, C.E., *Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques.* Éditions EDP Sciences Collection Expertise collective.
- Fajac, I., De Boeck, K., 2017. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther* 170, 205-211.
- Farrell, P.M., 2008. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 7, 450-453.
- Formiga, M.F., Roach, K.E., Vital, I., Urdaneta, G., Balestrini, K., Calderon-Candelario, R.A., Campos, M.A., Cahalin, L.P., 2018. Reliability and validity of the test of incremental respiratory endurance measures of inspiratory muscle performance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13, 1569-1576.
- Franco, C.B., Ribeiro, A.F., Morcillo, A.M., Zambon, M.P., Almeida, M.B., Rozov, T., 2014. Air stacking: effects of Pilates mat exercises on muscle strength and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 40, 521-527.
- Fuchs A, B.J.C., Chanoine S, Quétant S, Vion V, Herbinet A, Llerena C, Pin I, Wuyam B, Camara B, Effets d'un accompagnement en activités physiques adaptées (APA) supervisé à domicile chez des patients atteints de mucoviscidose. *Science & Sports* Volume 33, Supplement 1, Pages S28-S29.

Gadsby, D.C., Vergani, P., Csanady, L., 2006. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 440, 477-483.

Gehrig, S., Duerr, J., Weitnauer, M., Wagner, C.J., Graeber, S.Y., Schatterny, J., Hirtz, S., Belaaouaj, A., Dalpke, A.H., Schultz, C., Mall, M.A., 2014. Lack of neutrophil elastase reduces inflammation, mucus hypersecretion, and emphysema, but not mucus obstruction, in mice with cystic fibrosis-like lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 1082-1092.

Gelfond, D., Borowitz, D., 2013. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11, 333-342; quiz e330-331.

Gibson-Corley, K.N., Meyerholz, D.K., Engelhardt, J.F., 2016. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J Pathol* 238, 311-320.

Gosselink, R., De Vos, J., van den Heuvel, S.P., Segers, J., Decramer, M., Kwakkel, G., 2011. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 37, 416-425.

Gruet, M., Decorte, N., Mely, L., Vallier, J.M., Camara, B., Quetant, S., Wuyam, B., Verges, S., 2016. Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 15, e1-8.

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

Hamnegard, C.H., Wragg, S., Kyroussis, D., Aquilina, R., Moxham, J., Green, M., 1994. Portable measurement of maximum mouth pressures. *Eur Respir J* 7, 398-401.

Hanning, R.M., Blimkie, C.J., Bar-Or, O., Lands, L.C., Moss, L.A., Wilson, W.M., 1993. Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference? *Am J Clin Nutr* 57, 580-587.

Hart, N., Hawkins, P., Hamnegard, C.H., Green, M., Moxham, J., Polkey, M.I., 2002. A novel clinical test of respiratory muscle endurance. *Eur Respir J* 19, 232-239.

Hart, N., Tounian, P., Clement, A., Boule, M., Polkey, M.I., Lofaso, F., Fauroux, B., 2004. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 80, 1201-1206.

Hebestreit, H., Arets, H.G., Aurora, P., Boas, S., Cerny, F., Hulzebos, E.H., Karila, C., Lands, L.C., Lowman, J.D., Swisher, A., Urquhart, D.S., European Cystic Fibrosis Exercise Working, G., 2015. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 90, 332-351.

Hebestreit, H., Schmid, K., Kieser, S., Junge, S., Ballmann, M., Roth, K., Hebestreit, A., Schenk, T., Schindler, C., Posselt, H.G., Kriemler, S., 2014. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 14, 26.

Heinzmann-Filho, J.P., Marostica, P.J., Donadio, M.V., 2012a. Ventilatory muscle strength in cystic fibrosis patients: a literature review. *Monaldi Arch Chest Dis* 77, 134-138.

Heinzmann-Filho, J.P., Vasconcellos Vidal, P.C., Jones, M.H., Donadio, M.V., 2012b. Normal values for respiratory muscle strength in healthy preschoolers and school children. *Respir Med* 106, 1639-1646.

Henry, B., Aussage, P., Grosskopf, C., Goehrs, J.M., 2003. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res* 12, 63-76.

- Hilton, N., Solis-Moya, A., 2018. Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 5, CD006112.
- Hogrel, J.Y., Payan, C.A., Ollivier, G., Tanant, V., Attarian, S., Couillandre, A., Dupeyron, A., Lacomblez, L., Doppler, V., Meininger, V., Tranchant, C., Pouget, J., Desnuelle, C., 2007. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 88, 1289-1297.
- Hopkins, W.G., 2000. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* 30, 1-15.
- Hopkins, W.G., 2002. Reliability from consecutive pairs of trials (Excel spreadsheet). *Internet Society of Sport Science A new view of statistics*.
- Houtmeyers, E., Gosselink, R., Gayan-Ramirez, G., Decramer, M., 1999. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 13, 1177-1188.
- Hulzebos, E.H., Bomhof-Roordink, H., van de Weert-van Leeuwen, P.B., Twisk, J.W., Arets, H.G., van der Ent, C.K., Takken, T., 2014. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 46, 2047-2052.
- Illi, S.K., Held, U., Frank, I., Spengler, C.M., 2012. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 42, 707-724.
- Ionescu, A.A., Chatham, K., Davies, C.A., Nixon, L.S., Enright, S., Shale, D.J., 1998. Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1271-1276.
- Jain, K., Smyth, A.R., 2012. Current dilemmas in antimicrobial therapy in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 6, 407-422.
- Johnson, B.D., Weisman, I.M., Zeballos, R.J., Beck, K.C., 1999. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 116, 488-503.
- Jones, N.L., Killian, K.J., 2000. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 343, 632-641.
- Jones, N.L., Makrides, L., Hitchcock, C., Chypchar, T., McCartney, N., 1985. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 131, 700-708.
- Keens, T.G., Krastins, I.R., Wannamaker, E.M., Levison, H., Crozier, D.N., Bryan, A.C., 1977. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 116, 853-860.
- Klijn, P.H., van der Net, J., Kimpen, J.L., Helders, P.J., van der Ent, C.K., 2003. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest* 124, 2215-2219.
- Kopito, L.E., Kosasky, H.J., Shwachman, H., 1973. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 24, 512-516.
- Lamhonwah, A.M., Bear, C.E., Huan, L.J., Kim Chiaw, P., Ackerley, C.A., Tein, I., 2010. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol* 67, 802-808.
- Lands, L.C., Heigenhauser, G.J., Jones, N.L., 1992. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 83, 391-397.
- Lands, L.C., Heigenhauser, G.J., Jones, N.L., 1993. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 147, 865-869.

Lane, M.A., Doe, S.J., 2014. A new era in the treatment of cystic fibrosis. *Clin Med (Lond)* 14, 76-78.

Langer, D., Ciavaglia, C.E., Neder, J.A., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2014. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med* 8, 731-749.

Langer, D., Jacome, C., Charususin, N., Scheers, H., McConnell, A., Decramer, M., Gosselink, R., 2013. Measurement validity of an electronic inspiratory loading device during a loaded breathing task in patients with COPD. *Respir Med* 107, 633-635.

Larson, J.L., Covey, M.K., Berry, J., Wirtz, S., Alex, C.G., Matsuo, M., 1999. Discontinuous incremental threshold loading test: measure of respiratory muscle endurance in patients with COPD. *Chest* 115, 60-67.

Laveneziana, P., Albuquerque, A., Aliverti, A., Babb, T., Barreiro, E., Dres, M., Dube, B.P., Fauroux, B., Gea, J., Guenette, J.A., Hudson, A.L., Kabitz, H.J., Laghi, F., Langer, D., Luo, Y.M., Alberto Neder, J., O'Donnell, D., Polkey, M.I., Rabinovich, R.A., Rossi, A., Series, F., Similowski, T., Spengler, C., Vogiatzis, I., Verges, S., 2019. ERS Statement on Respiratory Muscle Testing at Rest and during Exercise. *Eur Respir J*.

Leroy, S., Perez, T., Neviere, R., Aguilaniu, B., Wallaert, B., 2011. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros* 10, 159-165.

Lotters, F., Burdorf, A., 2002. Are changes in mechanical exposure and musculoskeletal health good performance indicators for primary interventions? *Int Arch Occup Environ Health* 75, 549-561.

Magnet, F.S., Callegari, J., Dieninghoff, D., Spielmanns, M., Storre, J.H., Schmoor, C., Windisch, W., 2017. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Respiratory Muscle Function in Adult Cystic Fibrosis Patients. *Respiration* 93, 42-50.

Mall, M.A., Hartl, D., 2014. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J* 44, 1042-1054.

Mancini, D.M., Henson, D., LaManca, J., Levine, S., 1994. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24, 972-981.

Manor, O., Levy, R., Pope, C.E., Hayden, H.S., Brittnacher, M.J., Carr, R., Radey, M.C., Hager, K.R., Heltshe, S.L., Ramsey, B.W., Miller, S.I., Hoffman, L.R., Borenstein, E., 2016. Metagenomic evidence for taxonomic dysbiosis and functional imbalance in the gastrointestinal tracts of children with cystic fibrosis. *Sci Rep* 6, 22493.

Martyn, J.B., Moreno, R.H., Pare, P.D., Pardy, R.L., 1987. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 135, 919-923.

McCormick, J., Mehta, G., Olesen, H.V., Viviani, L., Macek, M., Jr., Mehta, A., European Registry Working, G., 2010. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 375, 1007-1013.

McKelvie, R.S., Jones, N.L., 1989. Cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 10, 277-291.

Mier, A., Redington, A., Brophy, C., Hodson, M., Green, M., 1990. Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax* 45, 750-752.

Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas,

- D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., Force, A.E.T., 2005. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26, 319-338.
- Moorcroft, A.J., Dodd, M.E., Morris, J., Webb, A.K., 2005. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 25, 1050-1056.
- Moran, A., Dunitz, J., Nathan, B., Saeed, A., Holme, B., Thomas, W., 2009. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 32, 1626-1631.
- mucoviscidose, R.f.d.l., 2016. Registre des patients 2016. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined)
- Navarro, S., 2016. [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol* 39, 36-42.
- O'Donnell D, E., 2008. [Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD]. *Rev Mal Respir* 25, 1305-1318.
- O'Neill, S., Leahy, F., Pasterkamp, H., Tal, A., 1983. The effects of chronic hyperinflation, nutritional status, and posture on respiratory muscle strength in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 128, 1051-1054.
- Pezzulo, A.A., Tang, X.X., Hoegger, M.J., Abou Alaiwa, M.H., Ramachandran, S., Moninger, T.O., Karp, P.H., Wohlford-Lenane, C.L., Haagsman, H.P., van Eijk, M., Banfi, B., Horswill, A.R., Stoltz, D.A., McCray, P.B., Jr., Welsh, M.J., Zabner, J., 2012. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature* 487, 109-113.
- Pianos, P., Leblanc, J., Almudevar, A., 2005. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* 60, 50-54.
- Pinet, C., Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., Melot, C., Estenne, M., 2003. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 168, 989-994.
- Pinet, C., Scillia, P., Cassart, M., Lamotte, M., Knoop, C., Melot, C., Estenne, M., 2004. Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 59, 783-789.
- Quittner, A.L., Abbott, J., Georgiopoulos, A.M., Goldbeck, L., Smith, B., Hempstead, S.E., Marshall, B., Sabadosa, K.A., Elborn, S., International Committee on Mental, H., Group, E.T.S., 2016. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 71, 26-34.
- Radtke, T., Hebestreit, H., Gallati, S., Schneiderman, J.E., Braun, J., Stevens, D., Hulzebos, E.H., Takken, T., Boas, S.R., Urquhart, D.S., Lands, L.C., Tejero, S., Sovtic, A., Dwyer, T., Petrovic, M., Harris, R.A., Karila, C., Savi, D., Usemann, J., Mei-Zahav, M., Hatziagorou, E., Ratjen, F., Kriemler, S., group, C.F.-E.s., 2018. CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Ann Am Thorac Soc* 15, 209-216.
- Raia, V., Maiuri, L., de Ritis, G., de Vizia, B., Vacca, L., Conte, R., Auricchio, S., Londei, M., 2000. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 47, 344-350.
- Rand, S., Hill, L., Prasad, S.A., 2013. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes. *Paediatr Respir Rev* 14, 263-269.

- Regnis, J.A., Alison, J.A., Henke, K.G., Donnelly, P.M., Bye, P.T., 1991. Changes in end-expiratory lung volume during exercise in cystic fibrosis relate to severity of lung disease. *Am Rev Respir Dis* 144, 507-512.
- Regnis, J.A., Donnelly, P.M., Robinson, M., Alison, J.A., Bye, P.T., 1996. Ventilatory mechanics at rest and during exercise in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154, 1418-1425.
- Rochester, D.F., Arora, N.S., 1983a. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am* 67, 573-597.
- Rochester, D.F., Arora, N.S., 1983b. Respiratory Muscle Failure. *Medical Clinics of North America* 67, 573-597.
- Romer, L.M., McConnell, A.K., 2004. Inter-test reliability for non-invasive measures of respiratory muscle function in healthy humans. *Eur J Appl Physiol* 91, 167-176.
- Romer, L.M., McConnell, A.K., Jones, D.A., 2002. Effects of inspiratory muscle training on time-trial performance in trained cyclists. *J Sports Sci* 20, 547-562.
- Sahlberg, M., Strandvik, B., Eriksson, B.O., 2006. 212 Working capacity and lung function in physically active patients with Cystic Fibrosis were unchanged after 6 months of training. *Journal of Cystic Fibrosis* 5, Supplement 1, S49.
- Salvatore, D., Buzzetti, R., Baldo, E., Forneris, M.P., Lucidi, V., Manunza, D., Marinelli, I., Messori, B., Neri, A.S., Raia, V., Furnari, M.L., Mastella, G., 2011. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros* 10, 71-85.
- Sartori, R., Barbi, E., Poli, F., Ronfani, L., Marchetti, F., Amaddeo, A., Ventura, A., 2008. Respiratory training with a specific device in cystic fibrosis: A prospective study. *Journal of Cystic Fibrosis* 7, 313-319.
- Savi, D., Di Paolo, M., Simmonds, N.J., Pascucci, C., Quattrucci, S., Palange, P., 2018. Is daily physical activity affected by dynamic hyperinflation in adults with cystic fibrosis? *BMC Pulm Med* 18, 60.
- Sawyer, E.H., Clanton, T.L., 1993. Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. *CHEST*, 1490-1497.
- Schakman, O., Kalista, S., Barbe, C., Loumaye, A., Thissen, J.P., 2013. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 45, 2163-2172.
- Scotet, V., Dugueperoux, I., Saliou, P., Rault, G., Roussey, M., Audrezet, M.P., Ferec, C., 2012. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis* 7, 14.
- Shed, E.F., Haworth, C.S., Condliffe, A.M., McKeon, D.J., Scott, M.A., Compston, J.E., 2007. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax* 62, 650-651.
- Similowski, T., Yan, S., Gauthier, A.P., Macklem, P.T., Bellemare, F., 1991. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 325, 917-923.
- Sinaasappel, M., Stern, M., Littlewood, J., Wolfe, S., Steinkamp, G., Heijerman, H.G., Robberecht, E., Doring, G., 2002. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 1, 51-75.

- Sovtic, A., Minic, P., Markovic-Sovtic, G., Trajkovic, G.Z., 2018. Respiratory Muscle Strength and Exercise Performance in Cystic Fibrosis-A Cross Sectional Study. *Front Pediatr* 6, 244.
- Spengler, C.M., Roos, M., Laube, S.M., Boutellier, U., 1999. Decreased exercise blood lactate concentrations after respiratory endurance training in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 79, 299-305.
- Stevens, D., 2017. Clinical value of pulmonary hyperinflation as a treatment outcome in cystic fibrosis. *Respirology* 22, 12-13.
- Stevens, D., Stephenson, A., Faughnan, M.E., Leek, E., Tullis, E., 2013. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 12, 655-661.
- Szeinberg, A., England, S., Mindorff, C., Fraser, I.M., Levison, H., 1985. Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 132, 766-769.
- Tang, A.C., Turvey, S.E., Alves, M.P., Regamey, N., Tummler, B., Hartl, D., 2014. Current concepts: host-pathogen interactions in cystic fibrosis airways disease. *Eur Respir Rev* 23, 320-332.
- Troosters, T., Casaburi, R., Gosselink, R., Decramer, M., 2005. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 19-38.
- Troosters T, G.N., 2005. [Question 3-2. Functional evaluation of respiratory muscles]. *Revue des maladie respiratoire*.
- Troosters, T., Langer, D., Vrijsen, B., Segers, J., Wouters, K., Janssens, W., Gosselink, R., Decramer, M., Dupont, L., 2009. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 33, 99-106.
- Vallier, J.M., Gruet, M., Mely, L., Pensini, M., Brisswalter, J., 2011. Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol* 21, 242-248.
- van de Weert-van Leeuwen, P.B., Slieker, M.G., Hulzebos, H.J., Kruitwagen, C.L., van der Ent, C.K., Arets, H.G., 2012. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 39, 893-898.
- Vendrusculo, F.M., Heinzmann-Filho, J.P., Piva, T.C., Marostica, P.J., Donadio, M.V., 2016. Inspiratory Muscle Strength and Endurance in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Respir Care* 61, 184-191.
- Verges, S., Flore, P., Nantermoz, G., Lafaix, P.A., Wuyam, B., 2009a. Respiratory muscle training in athletes with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 30, 526-532.
- Verges, S., Renggli, A.S., Notter, D.A., Spengler, C.M., 2009b. Effects of different respiratory muscle training regimes on fatigue-related variables during volitional hyperpnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 169, 282-290.
- Verges, S., Sager, Y., Erni, C., Spengler, C.M., 2007. Expiratory muscle fatigue impairs exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 101, 225-232.
- Villiot-Danger, J.C., Villiot-Danger, E., Borel, J.C., Pepin, J.L., Wuyam, B., Verges, S., 2011. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes (Lond)* 35, 692-699.
- Vincent, M., Court-Fortune, I., Brun, C., Camdessanche, J.P., Verges, S., Costes, F., 2016. Determination of normal values for an isocapnic hyperpnea endurance test in healthy individuals. *Respir Physiol Neurobiol* 230, 5-10.

Vol, S., Bedouet, M., Gusto, G., Leglu, C., Beslin, E., Decou, P., Negre, E., Planage, B., Chazelle, E., Mercier, F., Lantieri, O., Tichet, J., 2011. Evaluating physical activity: the AQAP questionnaire and its interpretation software. *Ann Phys Rehabil Med* 54, 478-495.

Wanke, T., Formanek, D., Lahrmann, H., Brath, H., Wild, M., Wagner, C., Zwick, H., 1994. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J* 7, 2205-2211.

Welsh, M.J., Smith, A.E., 1993. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 73, 1251-1254.

Wilschanski, M., Durie, P.R., 2007. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 56, 1153-1163.

Wilschanski, M., Novak, I., 2013. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, a009746.

Wilson, S.H., Cooke, N.T., Edwards, R.H., Spiro, S.G., 1984. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 39, 535-538.

Yu, J., Chen, Z., Ni, Y., Li, Z., 2012. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 27, 25-35.

Ziegler, B., Lukrafka, J.L., de Oliveira Abraao, C.L., Rovedder, P.M., Dalcin Pde, T., 2008. Relationship between nutritional status and maximum inspiratory and expiratory pressures in cystic fibrosis. *Respir Care* 53, 442-449.

Zielenski, J., Tsui, L.C., 1995. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 29, 777-807.

ANNEXES

ANNEXE A. Questionnaires

Questionnaire CFQ14+ - Qualité de vie Patients

Physique	Rôle	Energie	Psychique	Social	Alimentation	Marginalisation	Image du corps	Traitement	Symptômes respiratoires	Symptômes digestifs
83		83	93	58	100	78	56	67	90	100
79	100	58	80	75	100	67	67	33	48	50
29		0	20	0	83	67	44	67	76	100
96		75	87	42	100	56	100	83	86	100
96		75	87	42	100	56	100	83	86	100
63		50	87	33	100	78	44	50	78	83
100		67	100	75	100	89	56	83	81	67
67	100	58	87	83	83	78	44	67	38	100
96	100	67	80	92	100	89	11	67	71	100
58		25	80	58	67	56	33	50	67	33
79		67	73	92	100	67	100	17	89	100
71		67	87	50	50	56	56	67	81	100
0	0	67	0	0	0	0	0	0	62	83
0	0	42	0	0	0	0	0	0	76	100
71	0	67	87	50	50	56	56	67	81	100
63	0	33	13	58	83	56	0	50	62	83
46	88	8	80	75	100	56	56	50	48	100
79	0	58	73	50	100	22	56	50	52	83
38	0	58	100	92	67	78	100	83	67	33
54		50	87	58	100	44	0	33	76	100
33	87,5	58	80	75	100	67	78	83	52	100
21	25	42	87	42	100	44	33	83	43	67
96	100	50	100	92	100	88	67	76,19	83	100
67		58	87	67	100	89	78	67	62	100
54		58	80	75	100	89	67	33	72	83
92	100	75	93	75	83	100	44	50	81	100
42	100	75	80	58	100	89	33	67	52	100
75	63	33	67	58	50	67	78	50	57	67
83	63	67	73	100	67	44	0	67	81	83

Tableau A-1. Questionnaire CFQ14+ (Patients)

Questionnaire AQAP - Activités physiques patients

Age (année)	Index activité habituelle /5	Index activité sportive /5	Index activité de loisirs /5	Index d'activité global /15
18	3,00	1,75	2,25	7,00
18	3,50	3,00	3,75	10,25
18	1,88	1,50	3,00	6,38
19	3,38	3,50	3,50	10,38
21	3,88	1,25	2,50	7,63
21	3,50	4,25	3,25	11,00
22	3,13	4,25	4,50	11,88
22	3,00	3,50	3,50	10,00
23	3,38	3,50	4,50	11,38
23	2,00	2,25	2,75	7,00
25	3,13	2,75	2,75	8,63
25	2,88	1,75	3,00	7,63
26	3,13	4,25	2,75	10,13
27	3,38	3,50	3,50	10,38
28	3,13	3,50	2,75	9,38
30	3,50	2,00	2,25	7,75
30	3,00	3,75	3,50	10,25
30	2,25	3,25	2,25	7,75
33	2,63	4,00	2,00	8,63
35	3,50	2,50	3,50	9,50
35	3,25	2,75	3,25	9,25
37	2,00	3,50	3,50	9,00
37	2,38	2,50	2,50	7,38
40	2,00	3,25	2,50	7,75
42	2,00	3,25	2,50	7,75
43	2,50	3,00	2,50	8,00
46	3,00	3,00	3,25	9,25
47	2,63	2,25	2,50	7,38
47	2,13	2,50	3,00	7,63
48	2,13	2,25	2,00	6,38

Tableau A-2. Questionnaire AQAP - Patients

ANNEXE B. Données expérimentales étude 1 - Reproductibilité

Données expérimentales des tests IHE1 et IHE2 des participants en bonne santé.

	$\dot{V}E_{max}$ (L.min-1)		$\dot{V}E_{max}$ (%VMV)		Temps maximal Effort	
	IHE1	IHE2	IHE1	IHE2	IHE1	IHE2
1	157,6	137,9	80	70	18,3	17,2
2	104,6	104,6	70	70	15,0	16,5
3	94,1	94,1	60	60	12,4	10,5
4	86,1	86,1	50	50	9,1	10,2
5	58,6	73,3	40	50	6,5	9,4
6	121,3	104,0	70	60	18,3	13,3
7	94,1	109,8	60	70	12,3	15,4
8	53,9	125,8	30	70	5,5	15,1
9	129,0	129,0	60	60	13,3	13,1
10	95,4	95,4	50	50	9,1	11,2
11	174,3	174,3	70	70	7,1	15,4
12	150,5	105,7	70	50	9,0	9,1
13	105,7	105,7	50	50	10,2	10,2
14	99,5	119,1	50	60	10,5	12,3
15	78,6	65,5	60	50	13,5	9,4

Tableau A-3. Relevés expérimentaux reproductibilité test-retest IHE

Données expérimentales des tests IRB1 et IRB2 des participants en bonne santé.

	$PI_{max;pro2}$		PI_{max} (cmH ₂ O)		PI_{max} (% $PI_{max;pro2}$)		Nombre inspirations		Temps maximal Effort	
	IRB1	IRB2	IRB1	IRB2	IRB1	IRB2	IRB1	IRB2	IRB1	IRB2
1	142	140	85,2	84	60	60	95	89	14,12	11,87
2	116	124	69,6	62	60	50	92	67	13,45	8,93
3	121	127	84,7	101,6	70	80	105	121	17,37	16,13
4	113	117	101,7	70,2	90	60	144	95	20,46	13,09
5	80	94	56	56,4	70	60	110	94	17,15	12,53
6	148	130	103,6	78	70	60	71	83	10,43	11,07
7	111	112	77,7	78,4	70	70	103	103	14,12	13,73
8	151	134	75,5	53,6	50	40	64	58	13,08	7,73
9	130	148	91	88,8	70	60	107	88	16,16	11,73
10	150	148	105	118,4	70	80	105	123	17,56	16,40
11	199	175	119,4	105	60	60	80	85	14	11,33
12	106	114	42,4	79,8	40	70	46	117	6,13	15,60
13	151	168	105,7	117,6	70	70	103	102	16,28	16,60
14	165	159	99	111,3	60	70	91	101	13,46	15,20
15	114	114	79,8	79,8	70	70	114	110	17,25	16,09

Tableau A-4. Relevés expérimentaux reproductibilité test-retest IRB

ANNEXE C. Effectifs des patients

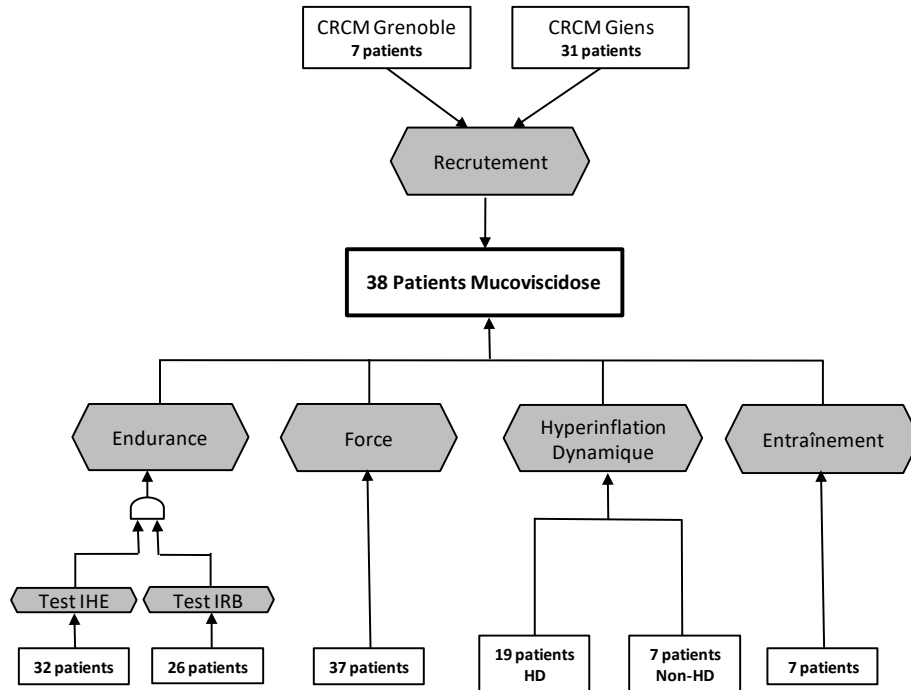


Figure A-1. Diagramme effectif / études

38 patients		Etude 2			Etude 3	Etude 4			Etude 5	
Hommes	Femmes	Test IRB	Tests IHE et IHE	Aucun test	Test force MR	HD	Non-HD	Autres	Entraînés	
24	14	32	26	6	37	19	7	12	7	Patients
24	/	20	18	4	23	14	5	5	4	Hommes
	14	12	8	2	14	5	2	7	3	Femmes
		12	26	/	32	16	2	10	2	IRB
			26	/	26	14	4	8	5	Tests IHE +IRB
				6	1	2	1	2	0	Aucun test
					37	19	7	11	7	Test force MR
						19	/	/	5	HD
							7	/	1	Non-HD
								12	1	Autres
									7	Entraînés

Tableau A-5. Répartition de l'effectif des patients

ANNEXE D. Données expérimentales Etude 2 - Endurance

	$V_{E_{max}}$ (%MVV)	$V_{E_{max}}$ (L·min ⁻¹)	Force quadriceps (Nm)	Force Quad (%pred)	Handgrip (kg)	Handgrip (%pred)	VR (L)	VR (%pred)	CPT (L)	CPT (%pred)	CVF (L)	CVF (%pred)	VEMS (L)	VEMS (%pred)	\dot{P}_{max} (cmH ₂ O)	\dot{P}_{max} (%Wilson)
1	50	55.1	124	79	26.53	64.5	2.07	139.9	5.43	88.9	3.26	72.3	2.4	61.8	111	93.0
2	70	60.6	173	104	34.3	81.2	2.98	192.5	7.18	110.5	4.2	87.6	2.93	71.5	121	102.3
3	40	42.28	137	79	35	82.3	2.78	152.6	6.62	107.1	3.17	90.2	2.12	69.8	133	131.9
4	50	37.35	160	113	31.9	82.4	3.95	192.2	7.3	109.5	3.03	69.8	1.3	36.6	118	126.1
5	60	42.168	137	89	33.4	82.8	3.49	208.7	6.69	105.5	3.09	68.6	1.61	42.3	125	115.7
6	80	40.64	156	92	29.5	69.2	3.31	197.3	7.38	101.1	4.07	74.7	2.21	48.8	123	100.5
7	40	42.88	56	60	23.6	94.1	1.86	150.1	5.33	124.6	3.22	103.7	2.68	99.3	94	143.2
8	50	30.51	80	77	28.1	105.9	3.21	266.4	5.23	117.8	2.02	60.7	1.14	39.3	129	192.4
9	50	23.95	120	80	39.8	98.9	3.26	194.4	5.68	95.5	1.91	46.4	1.2	34.6	126	118.9
10	60	41.52	84	63	27.9	98.5	2.56	232.2	5.71	128.9	2.8	78	1.95	62.2	107	150.0
11	40	19.24	89	53	37.6	89.2	3.3	226.3	6.78	118.9	2.63	62.9	1.3	36.1	128	112.1
12	70	29.05	123	79	50.7	125.5	2.21	132.2	4.81	80.9	1.59	37.3	1.24	34.4	137	129.3
13	70	98.7	188	118	50.4	122.5	2.23	120.9	7.58	108.6	5.18	106	3.21	79	140	132.1
14	70	115.5	155	90	49.9	116.4	2.01	123.3	6.6	94.5	4.43	86	3.82	87.7	186	154.5
15	50	29.6	96	99	19.8	78.5	2.67	169.4	5.04	110.3	1.76	59.5	1.46	57.6	58	83.0
16	80	48.24	153	96	47.9	116.4	2.67	166.6	6.64	103.3	3.66	78.3	2.46	62	121	106.9
17	40	25.3	89	84	28.5	72.7	2.47	191.5	5.54	119.4	2.78	81.6	1.97	66.4	106	153.2
18	50	25.3	113	76	38.9	140.7	3.34	182.2	7.98	122.7	4.35	97.4	1.77	47.7	128	123.2
19	40	41.45	109	99	26.2	95.2	3.05	307.8	6.01	152.2	2.5	77.2	2.13	75.4	84	128.0
20	50	36.96	86	81	23.3	86.3					3.32	93.4	2.77	89.5	86	121.8
21	50	63	294	176	29	66.5	2.84		7.65	117.79	5.54	110.61	3.45	80.61	186	154.5
22	50	50	241	230	12	42.4	2.43		5.37	108.91	3.16	80.52	2.44	71.83	143	198.6
23	60	48.06	149	86	32	81.1		173.02			3.14	70.63	1.34	34.93	120	101.4
24	70	75.5	227	146	40	99.0	3.28	181	8.05	124	4.62	102.91	3.23	86.3	120	115.5
25	40	35.56	254	154	41	98.9	5.74	321	8.64	120	2.7	52.29	1.19	27.61	134	120.6
26	50	25.44	193	125	53	129.3	4.85	243.93	7.61	110.21	2.62	56.48	1.28	33.63	105	107.5

Tableau A-6. Relevés expérimentaux endurance - patients test IHE

	P Emax (cmH2O)	P Emax (%Wilson)	Puissance _{pic} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	VE _{pic} (L·min ⁻¹)	VE _{pic} (%VMV)	BF (L·min ⁻¹)	VO2 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	VO2 (%pred Jones)	VO2 (mL·min ⁻¹)	VCO2 (mL·min ⁻¹)	VE _{pic} /VO2	VE _{pic} /VCO2	RER _{pic}	SpO ₂ (%)	Δ CI	Δ EEIV
1	174	108,8	180	185,2	93,5	78,8	71,5	53,6	32,9	69,8	1725,8	2087,8	45,7	37,7	1,2	86,0	-0,18	3,1
2	137	86,1	140	159,3	80,9	83,0	91,5	45,7	25,8	56,3	1580,7	2141,0	52,5	38,8	1,4	98,9	0,3	-0,3
3	175	121,9	95	120,6	67,0	54,6	51,7	34,9	15,5	46,2	1228,1	1476,9	44,5	37,0	1,2	92,1		
4	177	129,0	140	172,3	99,6	40,4	54,0	40,9	22,9	62,0	1317,6	1460,8	30,6	27,6	1,1	70,1	-0,5	0,5
5	130	86,7	140	181,0	96,8	59,9	85,2	49,3	27,2	65,4	1542,0	1740,4	38,8	34,4	1,1	88,1	-0,6	2
6	106	65,1	155	133,8	66,5	81,0	92,2	50,9	34,0	63,4	2060,5	2480,9	39,3	32,6	1,2	79,9	-0,2	0,2
7	124	141,5	95	150,9	79,4	64,3	63,8	36,9	28,4	84,6	1217,0	1629,6	52,8	39,4	1,3	97,0	-0,6	0,6
8	186	209,6	100	193,7	99,3	49,1	80,5	60,3	24,1	71,9	1178,8	1328,3	41,7	37,0	1,1	82,0	-0,4	0,4
9	270	182,2	110	184,4	99,7	51,4	83,8	50,3	25,7	68,9	1485,0	1625,3	34,6	31,6	1,1	52,1	-0,2	0,2
10	127	138,0	110	184,0	91,1	67,3	82,0	50,7	26,4	74,4	1474,9	1736,6	45,6	38,7	1,2	88,4	0,1	-0,1
11	158	101,7	110	158,3	82,0	54,7	113,8	53,7	20,4	44,3	1318,0	1365,7	41,5	40,1	1,0	84,9	-0,14	0
12	230	155,2	110	156,0	84,3	46,6	86,1	49,4	23,4	61,2	1378,3	1451,4	33,8	32,1	1,1	96,4	-0,5	0,5
13	214	144,4	200	179,5	97,0	111,0	78,6	38,9	32,8	76,8	2110,8	2941,8	52,6	37,7	1,4	93,5	0	0
14	179	111,3	180	193,9	97,4	118,1	71,5	52,4	34,0	69,7	2188,4	2815,3	54,0	42,0	1,3	68,6	1,1	-1,1
15	87	95,7	80	139,0	79,9	40,3	68,0	49,7	16,2	64,9	945,6	898,3	42,6	44,8	1,0	92,0	-0,2	0,2
16	208	134,6	180	179,3	93,4	73,9	64,7	42,3	36,6	81,7	2121,1	2450,8	34,8	30,1	1,2	90,6	-0,6	0,6
17	156	172,6	185	172,3	94,1	104,1	133,2	38,6	38,7	95,7	2246,4	2511,9	46,4	41,5	1,1	90,4	-0,1	0,1
18	112	76,5	110	150,0	77,3	50,4	99,6	49,6	28,7	86,4	1491,7	1348,6	33,8	37,4	0,9	92,1	-0,1	1,4
19	104	118,7	95	152,0	75,2	63,4	76,5	65,0	25,5	73,7	1269,7	1521,9	50,0	41,7	1,2	72,6	-0,1	0,1
20	91	99,5	80	160,8	79,6	50,9	55,1	37,3	20,4	50,4	938,8	1216,3	54,2	41,8	1,3	94,5	-0,1	0,1
21	215	133,6	220	181,7	91,3	53,9	127,6	127,6	42,1	94,0	2931,5	3361,5	18,4	16,0	1,1	99,2	0,3	-0,3
22	108	116,6	100	141,4	71,4	45,2	84,4	57,3	19,2	58,5	1159,3	1413,3	39,0	32,0	1,2	96,5	0	0
23	211	132,6	135	171,1	86,9	53,8	35,6	62,2	32,2	66,4	1525,2	1793,2	35,3	30,0	1,2	94,2		
24	229	156,5	220	156,6	85,6	49,0	77,0	114,0	44,6	116,9	2950,0	3434,7	16,6	14,3	1,2	94,7	-0,4	0,4
25	255	167,0	120	147,1	83,1	36,8	36,8	51,3	23,0	59,0	1496,7	1493,3	24,6	24,7	1,0	92,4	-0,3	0,3
26	174	123,5	120	134,1	70,6	46,5	91,6	46,9	23,4	49,5	1458,5	1438,0	31,9	32,4	1,0	85,9	-0,5	1,8

Tableau A-7. Relevés expérimentaux endurance - patients test IHE (suite)

	P_{limax}^{no2}	Nbr inspirations	P_{limax} % P_{limax}^{no2}	P_{limax} (cmH ₂ O)	P_{limax} (cmH ₂ O)	P_{limax} (%pred)	P_{Emax} (cmH ₂ O)	P_{Emax} (%pred)	Force Quad (Nm)	Force Quad (%pred)	Handgrip (kg)	Handgrip (%pred)	VR (L)	VR (%pred)	CPT (L)	CPT (%)	CVF (L)	CVF (%pred)
1	119	70	50	59,5	121	93,0	174	108,8	124	79	26,53	64,5	2,07	139,9	5,43	88,9	3,26	72,3
2	138	63	50	69,0	111	102,3	137	86,1	173	104	34,3	81,2	2,98	192,5	7,18	110,5	4,2	87,6
3	145	57	40	58,0	126	176,7	181	196,6	63	69	27,2	111,5	3,64	216,5	6,42	132,7	2,02	67,4
4	173	64	50	86,5	152	215,3	221	241,5	148	149	33,3	130,0	1,86	118,4	5,85	122,6	3,71	119,5
5	141	46	40	56,4	133	131,9	175	121,9	148	149	33,3	130,0	1,86	118,4	5,85	122,6	3,71	119,5
6	123	87	60	73,8	118	126,1	177	129,0	137	79	35	82,3	2,78	152,6	6,62	107,1	3,17	90,2
7	152	83	60	91,2	124	108,6	176	113,2	170	103	37,5	89,4	3,01	187,6	6,4	97,3	3,39	70,6
8	148	86	60	88,8	125	115,7	130	86,7	137	89	33,4	82,8	3,49	208,7	6,69	105,5	3,09	68,6
9	154	61	50	77,0	123	100,5	106	65,1	156	92	29,5	69,2	3,31	197,3	7,38	101,1	4,07	74,7
10	100	105	70	70,0	94	143,2	124	141,5	56	60	23,6	94,1	1,86	150,1	5,33	124,6	3,22	103,7
11	126	50	40	50,4	129	192,4	186	209,6	80	77	28,1	105,9	3,21	266,4	5,23	117,8	2,02	60,7
12	135	80	60	81,0	126	118,9	270	182,2	120	80	39,8	98,9	3,26	194,4	5,68	95,5	1,91	46,4
13	106	83	60	63,6	107	150,0	127	138,0	84	63	27,9	98,5	2,56	233,2	5,71	128,9	2,8	78
14	130	88	60	78,0	128	112,1	158	101,7	89	53	37,6	89,2	3,3	226,3	6,78	118,9	2,63	62,9
15	117	90	60	70,2	137	129,3	230	155,2	123	79	50,7	125,5	2,21	132,2	4,81	80,9	1,59	37,3
16	141	84	60	84,6	140	132,1	214	144,4	188	118	50,4	122,5	2,23	120,9	7,58	108,6	5,18	106
17	181	92	60	108,6	186	154,5	179	111,3	155	90	49,9	116,4	2,01	123,3	6,6	94,5	4,43	86
18	61	59	40	24,4	58	83,0	87	95,7	96	99	19,8	78,5	2,67	169,4	5,04	110,3	1,76	59,5
19	107	123	80	85,6	121	106,9	208	134,6	153	96	47,9	116,4	2,67	166,6	6,64	103,3	3,66	78,3
20	154	86	60	92,4	128	123,2	112	76,5	89	84	28,5	72,7	2,47	191,5	5,54	119,4	2,78	81,6
21	118	104	70	82,6	106	153,2	156	172,6	113	76	38,9	140,7	3,34	182,2	7,98	122,7	4,35	97,4
22	83	123	80	66,4	84	128,0	104	118,7	109	99	26,2	95,2	3,05	307,8	6,01	152,2	2,5	77,2
23	82	109	70	57,4	86	121,8	91	99,5	86	81	23,3	86,3					3,32	93,4
24	122	45	60	48,8	108	115,4	147	107,1	177	213	52,2	121,9	4,01	191	7,68	111	2,54	56,2
25	95	38	30	28,5	92	118,4	151	155,7	119,2	112,2	29,1	108,7	3,72	236	6,08	112	1,54	40,1
26	181	94	60	33,1	186	154,5	215	133,6	294	176	29	66,5	2,84			117,79	5,54	110,61
27	133	84	60	45,1	105	107,5	174	123,5	193	125	53	129,3	4,85	243,93	7,61	110,21	2,62	56,48
28	157	96	60	38,2	143	198,6	108	116,6	241	230	12	42,4	2,43			103,91	3,16	80,52
29	117	116	70	59,8	120	101,4	211	132,6	149	86	32	81,1					3,14	70,63
30	130	79	50	38,5	134	120,6	255	167,0	254	154	41	98,9	5,74	321	8,64	120	2,7	52,29
31	118	104	70	59,3	120	115,5	229	156,5	227	146	40	99,0	3,28	181	8,05	124	4,62	102,91
32	90	100	70	77,8	93	131,7	64	69,9	86	91	16	63,0	3,36	255,82	6,38	133,77	3,1	87

Tableau A-8. Relevés expérimentaux endurance - patients test IRB

	CVF (L)	CVF (%pred)	VEMS (L)	VEMS (%pred)	Puissance _{ext} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	V _E REC (L·min ⁻¹)	V _E REC (%MVV)	BF (L·min ⁻¹)	VO ₂ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	VO ₂ (%pred Jones)	VO ₂ (mL·min ⁻¹)	VCO ₂ (mL·min ⁻¹)	V _E REC / VO ₂	V _E REC / VCO ₂	RE _R REC	SpO ₂ (%)	Δ CI	Δ EEIV
1	3,26	72,3	2,4	61,8	180	185,2	93,5	78,8	71,5	53,6	32,9	69,8	1725,8	2087,8	45,7	37,7	1,2	86,0	-0,18	3,1
2	4,2	87,6	2,93	71,5	140	159,3	80,9	83,0	91,5	45,7	25,8	56,3	1580,7	2141,0	52,5	38,8	1,4	98,9	0,3	-0,3
3	2,02	67,4	0,95	37,1	90	149,7	87,0	39,9	77,9	36,0	22,2	84,3	1203,1	1311,0	33,1	30,4	1,1	60,1	-1,87	0,9
4	3,71	119,5	2,61	97,8	155	165,8	93,1	74,5	54,2	34,5	26,5	98,9	1528,3	2029,6	48,7	36,7	1,3	86,3	0,26	0,03
5	3,71	119,5	2,61	97,8	95	120,6	67,0	54,6	51,7	34,9	15,5	46,2	1228,1	1476,9	44,5	37,0	1,2	92,1		
6	3,17	90,2	2,12	69,8	140	172,3	99,6	40,4	54,0	40,9	22,9	62,0	1317,6	1460,8	30,6	27,6	1,1	70,1	-0,5	0,5
7	3,39	70,6	2,54	62,3	140	191,3	99,1	68,9	71,5	48,0	21,9	50,3	1374,9	1693,7	50,1	40,7	1,2	89,0	0,1	-0,1
8	3,09	68,6	1,61	42,3	140	181,0	96,8	59,9	85,2	49,3	27,2	65,4	1542,0	1740,4	38,8	34,4	1,1	88,1	-0,6	2
9	4,07	74,7	2,21	48,8	155	133,8	66,5	81,0	92,2	50,9	34,0	63,4	2060,5	2480,9	39,3	32,6	1,2	79,9	-0,2	0,2
10	3,22	103,7	2,68	99,3	95	150,9	79,4	64,3	63,8	36,9	28,4	84,6	1217,0	1629,6	52,8	39,4	1,3	97,0	-0,6	0,6
11	2,02	60,7	1,14	39,3	100	193,7	99,3	49,1	80,5	60,3	24,1	71,9	1178,8	1328,3	41,7	37,0	1,1	82,0	-0,4	0,4
12	1,91	46,4	1,2	34,6	110	184,4	99,7	51,4	83,8	50,3	25,7	68,9	1485,0	1625,3	34,6	31,6	1,1	52,1	-0,2	0,2
13	2,8	78	1,95	62,2	110	184,0	91,1	67,3	82,0	50,7	26,4	74,4	1474,9	1736,6	45,6	38,7	1,2	88,4	0,1	-0,1
14	2,63	62,9	1,3	36,1	110	158,3	82,0	54,7	113,8	53,7	20,4	44,3	1318,0	1365,7	41,5	40,1	1,0	84,9	-0,14	0
15	1,59	37,3	1,24	34,4	110	156,0	84,3	46,6	86,1	49,4	23,4	61,2	1378,3	1451,4	33,8	32,1	1,1	96,4	-0,5	0,5
16	5,18	106	3,21	79	200	179,5	97,0	111,0	78,6	38,9	32,8	76,8	2110,8	2941,8	52,6	37,7	1,4	93,5	0	0
17	4,43	86	3,82	87,7	180	193,9	97,4	118,1	71,5	52,4	34,0	69,7	2188,4	2815,3	54,0	42,0	1,3	68,6	1,1	-1,1
18	1,76	59,5	1,46	57,6	80	139,0	79,9	40,3	68,0	49,7	16,2	64,9	945,6	898,3	42,6	44,8	1,0	92,0	-0,2	0,2
19	3,66	78,3	2,46	62	180	179,3	93,4	73,9	64,7	42,3	36,6	81,7	2121,1	2450,8	34,8	30,1	1,2	90,6	-0,6	0,6
20	2,78	81,6	1,97	66,4	110	150,0	77,3	50,4	99,6	49,6	28,7	86,4	1491,7	1348,6	33,8	37,4	0,9	92,1	-0,1	1,4
21	4,35	97,4	1,77	47,7	185	172,3	94,1	104,1	133,2	38,6	38,7	95,7	2246,4	2511,9	46,4	41,5	1,1	90,4	-0,1	0,1
22	2,5	77,2	2,13	75,4	95	152,0	75,2	63,4	76,5	65,0	25,5	73,7	1269,7	1521,9	50,0	41,7	1,2	72,6	-0,1	0,1
23	3,32	93,4	2,77	89,5	80	160,8	79,6	50,9	55,1	37,3	20,4	50,4	938,8	1216,3	54,2	41,8	1,3	94,5	-0,1	0,1
24	2,54	56,2	0,97	26,4	95	120,4	69,6	34,7	76,3	29,0	14,1	42,7	1232,3	1344,4	28,2	25,8	1,1	61,3	-0,7	0,7
25	1,54	40,1	0,69	20,6	80	178,6	94,0	41,5	122,2	47,8	21,4	59,6	1184,4	1385,9	35,0	29,9	1,2	68,1	-0,1	0,1
26	5,54	110,61	3,45	80,61	220	181,7	91,3	53,9	39,1	127,6	42,1	94,0	2931,5	3361,5	184	16,0	1,1	99,2	0,3	-0,3
27	2,62	56,48	1,28	33,63	120	147,1	83,1	36,8	36,8	51,3	23,0	59,0	1496,7	1493,3	24,6	24,7	1,0	92,4	-0,3	0,3
28	3,16	80,52	2,44	71,83	100	141,4	71,4	45,2	84,4	62,2	19,2	58,5	1159,3	1413,3	39,0	32,0	1,2	96,5	0	0
29	3,14	70,63	1,34	34,93	135	171,1	86,9	53,8	35,6	62,2	32,2	66,4	1525,2	1793,2	35,3	30,0	1,2	94,2		
30	2,7	52,29	1,19	27,61	120	134,1	70,6	46,5	91,6	46,9	23,4	49,5	1458,5	1438,0	31,9	32,4	1,0	85,9	-0,5	1,8
31	4,62	102,91	3,23	86,3	220	156,6	85,6	49,0	77,0	114,0	44,6	116,9	2950,0	3434,7	16,6	14,3	1,2	94,7	-0,4	0,4
32	3,1	87	1,93	62	90	154,5	79,2	32,6	40,8	39,2	18,8	45,6	766,0	918,7	42,5	35,4	1,2	71,8	0	0

Tableau A-9. Relevés expérimentaux endurance - patients test IRB (suite)

ANNEXE E. Données expérimentales Etude 3 - Force

	P _I max (cmH ₂ O)	P _I max (%pred)	P _E max (cmH ₂ O)	P _E max (%pred)	Force Quad (Nm)	Force Quad (%pred)	Handgrip (Kg)	Handgrip (%pred)
1	111	93,0	174	108,8	124	79	26,53	64,5
2	121	102,3	137	86,1	173	104	34,3	81,2
3	126	176,7	181	196,6	63	69	27,2	111,5
5	133	131,9	175	121,9	148	149	33,3	130,0
6	118	126,1	177	129,0	137	79	35	82,3
8	125	115,7	130	86,7	137	89	33,4	82,8
10	94	143,2	124	141,5	56	60	23,6	94,1
11	129	192,4	186	209,6	80	77	28,1	105,9
12	126	118,9	270	182,2	120	80	39,8	98,9
13	107	150,0	127	138,0	84	63	27,9	98,5
14	128	112,1	158	101,7	89	53	37,6	89,2
15	137	129,3	230	155,2	123	79	50,7	125,5
16	140	132,1	214	144,4	188	118	50,4	122,5
17	186	154,5	179	111,3	155	90	49,9	116,4
18	58	83,0	87	95,7	96	99	19,8	78,5
19	121	106,9	208	134,6	153	96	47,9	116,4
20	128	123,2	112	76,5	89	84	28,5	72,7
21	106	153,2	156	172,6	113	76	38,9	140,7
22	84	128,0	104	118,7	109	99	26,2	95,2
23	86	121,8	91	99,5	86	81	23,3	86,3
26	186	154,5	215	133,6	294	176	29	66,5
27	105	107,5	174	123,5	193	125	53	129,3
28	143	198,6	108	116,6	241	230	12	42,4
29	120	101,4	211	132,6	149	86	32	81,1
30	134	120,6	255	167,0	254	154	41	98,9
31	120	115,5	229	156,5	227	146	40	99,0
Patients tests IHE et IRB								
4	152	215,3	221	241,5	148	149	33,3	130,0
7	124	108,6	176	113,2	170	103	37,5	89,4
9	123	100,5	106	65,1	156	92	29,5	69,2
32	93	131,7	64	69,9	86	91	16	63,0
25	92	118,4	151	155,7	119,2	112,2	29,1	108,7
24	108	115,4	147	107,1	177	213	52,2	121,9
Patients test IRB seul								

Tableau A-10. Relevés expérimentaux force - patients tests IHE et IRB

ANNEXE F. Données expérimentales Etude 4 - Hyperinflation Dynamique

	Force Quad (Nm)	Force Quad %pred	Handgrip (Kg)	Handgrip %pred	VR (l)	VR (%pred)	CPT (l)	CP T (%pred)	CVF (l)	CVF (%pred)	VEMS (l)	VEMS (%pred)	P _{lmax} (cmH ₂ O)	P _{lmax} (%Wilson)	P _{Emax} (cmH ₂ O)	P _{Emax} (%Wilson)	Age (année)	VMV (l)
1	124	79	26,53	64,5	2,07	139,9	5,43	88,9	3,26	72,3	2,4	61,8	111	93,0	174	108,8	22,0	110,2
2	63	69	27,2	111,5	3,64	216,5	6,42	132,7	2,02	67,4	0,95	37,1	126	176,7	181	196,6	48,0	51,2
3	137	79	35	82,3	2,78	152,6	6,62	107,1	3,17	90,2	2,12	69,8	133	131,9	175	121,9	47,0	74,7
4	137	89	33,4	82,8	3,49	208,7	6,69	105,5	3,09	68,6	1,61	42,3	125	115,7	130	86,7	33,0	70,3
5	156	92	29,5	69,2	3,31	197,3	7,38	101,1	4,07	74,7	2,21	48,8	123	100,5	106	65,1	19,0	87,9
6																	36	46,9
7	80	77	28,1	105,9	3,21	266,4	5,23	117,8	2,02	60,7	1,14	39,3	129	192,4	186	209,6	25,0	61,0
8	120	80	39,8	98,9	3,26	194,4	5,68	95,5	1,91	46,4	1,2	34,6	126	118,9	270	182,2	35,0	61,4
9																	31	79,76
10																	52	44,25
11	89	53	37,6	89,2	3,3	226,3	6,78	118,9	2,63	62,9	1,3	36,1	128	112,1	158	101,7	27,0	48,1
12	123	79	50,7	125,5	2,21	132,2	4,81	80,9	1,59	37,3	1,24	34,4	137	129,3	230	155,2	35,0	54,1
13	153	96	47,9	116,4	2,67	166,6	6,64	103,3	3,66	78,3	2,46	62	121	106,9	208	134,6	28,0	114,2
14	89	84	28,5	72,7	2,47	191,5	5,54	119,4	2,78	81,6	1,97	66,4	106	153,2	156	172,6	26,0	50,6
15	109	99	26,2	95,2	3,05	307,8	6,01	152,2	2,5	77,2	2,13	75,4	84	128,0	104	118,7	18,0	82,9
16	177		52,2	121,9	4,01	191	7,68	111	2,54	56,2	0,97	26,4	108	115,4	147	107,1	47,0	45,5
17	193	125	53	129,3	4,85	243,93	7,61	110,21	2,62	56,48	1,28	33,63	105	107,5	174	123,5	43,0	100,0
18	254	154	41	98,9	5,74	321	8,64	120	2,7	52,29	1,19	27,61	134	120,6	255	167,0	30,0	50,8
19	227	146	40	99,0	3,28	181	8,05	124	4,62	102,91	3,23	86,3	120	115,5	229	156,5	37,0	63,6

Tableau A-11. Relevés expérimentaux sous-groupe patients HD

	Puissance _{pic} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	$\dot{V}E_{pic}$ (L.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}$ (%VMV)	BF (L.min ⁻¹)	$\dot{V}O_2$ mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	$\dot{V}O_2$ (%pred Jones)	$\dot{V}O_2$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_2$	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_2$	RER _{pic}	SpO ₂ (%)	Δ CI	Δ EELV
1	180	185,2	93,5	78,8	71,5	53,6	32,9	69,8	1725,8	45,7	37,7	1,2	86,0	-0,18	3,1
2	90	149,7	87,0	39,9	77,9	36,0	22,2	84,3	1203,1	33,1	30,4	1,1	60,1	-1,87	0,9
3	140	172,3	99,6	40,4	54,0	40,9	22,9	62,0	1317,6	30,6	27,6	1,1	70,1	-0,5	0,5
4	140	181,0	96,8	59,9	85,2	49,3	27,2	65,4	1542,0	38,8	34,4	1,1	88,1	-0,6	2
5	155	133,8	66,5	81,0	97,2	50,9	34,0	63,4	2060,5	39,3	32,6	1,2	79,9	-0,2	0,2
6	90	154,5	84,0	6,3	13,5	7,2	3,0	10,5	138,3	45,9	39,5	1,2	76,6	-0,7	1
7	100	193,7	99,3	49,1	80,5	60,3	24,1	71,9	1178,8	41,7	37,0	1,1	82,0	-0,4	0,4
8	110	184,4	99,7	51,4	83,8	50,3	25,7	68,9	1485,0	34,6	31,6	1,1	52,1	-0,2	0,2
9	110	136,0	72,0	51,1	64,1	36,4	18,8	43,0	1279,4	40,0	33,2	1,2	90,4	-0,5	0,5
10	95	139,9	83,2	47,4	107,2	40,3	17,8	52,7	1502,4	31,6	34,6	0,9	78,0	-0,6	0,6
11	110	158,3	82,0	54,7	113,8	53,7	20,4	44,3	1318,0	41,5	40,1	1,0	84,9	-0,14	0
12	110	156,0	84,3	46,6	86,1	49,4	23,4	61,2	1378,3	33,8	32,1	1,1	96,4	-0,5	0,5
13	180	179,3	93,4	73,9	64,7	42,3	36,6	81,7	2121,1	34,8	30,1	1,2	90,6	-0,6	0,6
14	110	150,0	77,3	50,4	99,6	49,6	28,7	86,4	1491,7	33,8	37,4	0,9	92,1	-0,1	1,4
15	95	152,0	75,2	63,4	76,5	65,0	25,5	73,7	1269,7	50,0	41,7	1,2	72,6	-0,1	0,1
16	95	120,4	69,6	34,7	76,3	29,0	14,1	42,7	1232,3	28,2	25,8	1,1	61,3	-0,7	0,7
17	120	147,1	83,1	36,8	36,8	51,3	23,0	59,0	1496,7	24,6	24,7	1,0	92,4	-0,3	0,3
18	120	134,1	70,6	46,5	91,6	46,9	23,4	49,5	1458,5	31,9	32,4	1,0	85,9	-0,5	1,8
19	220	156,6	85,6	49,0	77,0	114,0	44,6	116,9	2950,0	16,6	14,3	1,2	94,7	-0,4	0,4

Tableau A-12. Relevés expérimentaux sous-groupe patients HD (suite)

	Force Quad (Nm)	Force Quad (%pred)	Handgrip (kg)	handgrip (%pred)	VR (L)	VR (%pred)	CPT (L)	CP T (%pred)	CVF (L)	CVF (%pred)	VEMS (L)	VEMS (%pred)	P _l max (cmH ₂ O)	P _l max (%Wilson)	P _l Emax (cmH ₂ O)	P _l Emax (%Wilson)	Age (année)	VMV (L)
1	173	104	34,3	81,2	2,98	192,5	7,18	110,5	4,2	87,6	2,93	71,5	121	102,3	137	86,1	23	90,73
2	148	149	33,3	130,0	1,86	118,4	5,85	122,6	3,71	119,5	2,61	97,8	152	215,3	221	241,5	42	137,4
3																	41	109,55
4	170	103	37,5	89,4	3,01	187,6	6,4	97,3	3,39	70,6	2,54	62,3	124	108,6	176	113,2	27	96,28
5	84	63	27,9	98,5	2,56	233,2	5,71	128,9	2,8	78	1,95	62,2	107	150,0	127	138,0	18	82,06
6	155	90	49,9	116,4	2,01	123,3	6,6	94,5	4,43	86	3,82	87,7	186	154,5	179	111,3	21	165,27
7	294	176	29	66,5	2,84		7,65	117,79	5,54	110,61	3,45	80,61	186	154,5	215	133,6	21	138

	Puissance _{FC} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	V _{E_{FC}} (L·min ⁻¹)	V _{E_{FC}} (%VMV)	BF (L·min ⁻¹)	VO ₂ mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	VO ₂ (%pred Jones)	VO ₂ (mL·min ⁻¹)	VCO ₂ (mL·min ⁻¹)	V _{E_{FC}} /VO ₂	V _{E_{FC}} /VCO ₂	RR _{FC}	SPO ₂ (%)	Δ CI	Δ EELV
1	140	159,3	80,9	83,0	91,5	45,7	25,8	56,3	1580,7	2141,0	52,5	38,8	1,4	98,9	0,3	-0,3
2	155	165,8	93,1	74,5	54,2	34,5	26,5	98,9	1528,3	2029,6	48,7	36,7	1,3	86,3	0,26	0,03
3	160	170,4	95,2	99,9	91,2	42,0	26,9	79,2	1835,0	2379,1	54,4	42,0	1,3	89,6	0,3	-0,3
4	140	191,3	99,1	68,9	71,5	48,0	21,9	50,3	1374,9	1693,7	50,1	40,7	1,2	89,0	0,1	-0,1
5	110	184,0	91,1	67,3	82,0	50,7	26,4	74,4	1474,9	1736,6	45,6	38,7	1,2	88,4	0,1	-0,1
6	180	193,9	97,4	118,1	71,5	52,4	34,0	69,7	2188,4	2815,3	54,0	42,0	1,3	68,6	1,1	-1,1
7	220	181,7	91,3	53,9	39,1	127,6	42,1	94,0	2931,5	3361,5	18,4	16,0	1,1	99,2	0,3	-0,3

Tableau A-13. Relevés expérimentaux sous-groupe patients Non-HD

ANNEXE G. Données expérimentales Etude 5 - Entraînement



Cahier Entraînement Muscles Respiratoires

Prénom : _____

Nom : _____

Appareil d'entraînement : _____

Lieu : _____

Date de remise du cahier : _____

Semaine 1 du ____ au ____					Semaine 2 du ____ au ____				
Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires	Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires
Séance 1					Séance 6				
Séance 2									
Séance 3									
Séance 4									
Séance 5									
Séance 11									
Séance 12									
Séance 13									
Séance 14									

Semaine 5 du ____ au ____					Semaine 6 du ____ au ____				
Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires	Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires
Séance 21					Séance 26				
Séance 22					Séance 27				
Séance 23					Séance 28				
Séance 24					Séance 29				
Séance 25					Séance 30				

Semaine 7 du ____ au ____					Semaine 8 du ____ au ____				
Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires	Date	Intensité (Fréquence respiratoire/ MIP)	Heure de début	Heure de fin	Remarques/Commentaires
Séance 36					Séance 41				
Séance 37					Séance 42				
Séance 38					Séance 43				
Séance 39					Séance 44				
Séance 40					Séance 45				

Comment avez-vous vécu cette période d'entraînement?



Pas satisfait



Neutre



Satisfait

La parole est à vous : _____

Tableau A-14. Carnet d'entraînement

Pré-entraînement

CVF		VEMS		VEMS/CV	VMV	
mesuré	%pred,	mesuré	%pred,	mesuré	Pré	%Théo
3,26	72,3	2,4	61,8	64,97	110,24	78,2
2,02	67,4	0,95	37,1	39,8	51,19	52,3
3,39	70,6	2,54	62,3	74,84	88,9	
3,22	103,7	2,68	99,3	82,98	100,69	97,2
1,91	46,4	1,2	34,6	50,28	61,37	48,3
2,78	81,6	1,97	66,4	60,28	50,64	46,1
4,62	102,91	3,23	86,3	69,97	151	133,6

Post-entraînement

CVF		VEMS		VEMS/CV	VMV	
mesuré	%pred,	mesuré	%pred,	mesuré	Pré	%Théo
3,26	72,2	2,38	61,4	73,08	121	85,8
2,24	74,9	0,91	35,6	39,8	46,1	47,1
3,52	74,1	2,73	67,6	74,84	111,5	78
3,07	98,8	2,85	106	82,25	104,78	101,2
2,42	58,8	1,28	36,7	52,8	71,33	56,1
2,44	71,5	1,6	53,8	57,33	71,34	65
3,89	87	2,75	74	69,97	128	113,2

Tableau A-15. Relevés expérimentaux entraînement -Fonction respiratoire

Pré-entraînement				Post-entraînement			
PI _{max}		PE _{max}		PI _{max}		PE _{max}	
cmH ₂ O	%	cmH ₂ O	%	cmH ₂ O	%	cmH ₂ O	%
111,0	93,0	174,0	108,8	104	87	165	65
126,0	176,7	181,0	196,6	137	192	181	149
124,0	108,6	176,0	113,2	151	212	193	164
94,0	143,2	124,0	141,5	122	186	102	139
126,0	118,9	270,0	182,2	135	127	297	91
106,0	153,2	156,0	172,6	145	210	115	160
120,0	115,5	229,0	156,5	133	128	213	91

Tableau A-16. Relevés expérimentaux entraînement - Force respiratoire

Pré-entraînement

$\dot{V}E_{max}$ (L.min)	$\dot{V}E_{max}$ (%VMV)	Temps effort maximal	Dyspnée (Borg)	W musculaire respiratoire (Borg)
55,1	50	11	17	9
42,88	40	6	13	9
23,95	50	9,5	15	6
25,3	50	6	12	9
75,5	70	11,4	15	17

Post-entraînement

$\dot{V}E_{max}$ (L.min)	$\dot{V}E_{max}$ (%VMV)	Temps effort maximal	Dyspnée (Borg)	W musculaire respiratoire (Borg)
55,1	50	9	19	9
74,6	80	17	17	11
33,53	70	13,58	9	8
35,42	70	16,12	16	11
105,7	70	16,53	18	9

Tableau A-17. Relevés expérimentaux entraînement - Endurance respiratoire IHE

Pré-entraînement

$PI_{max;pro2}$	Nbr Inspirations	PI_{max} (cmH ₂ O)	PI_{max} (% $PI_{max;pro2}$)	Temps maximal Effort	Dyspnée (Borg)	W musculaire respiratoire (Borg)
119	70	59,5	50	9,3	3	15
145	57	58,0	40	7,6	12	16
152	83	91,2	60	11,1	9	12
154	61	77,0	50	8,1	6	13
100	105	70,0	70	14,0	9	15
135	80	81,0	60	10,7	11	15
118	104	82,6	70	13,9	9	13
118	104	59,3	70	13,9	7	7

Post-entraînement

$PI_{max;pro2}$	Nbr Inspirations	PI_{max} (cmH ₂ O)	PI_{max} (% $PI_{max;pro2}$)	Temps maximal Effort	Dyspnée (Borg)	W musculaire respiratoire (Borg)
/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/
100	100	100	171	22,8	11	14
135	81	60	85	14	11	11
154	107,8	70	101	13,5	6	6
118	94,4	80	124	18	14	17

Tableau A-18. Relevés expérimentaux entraînement - Endurance respiratoire IRB

Pré-entraînement															
Puissance _{pic} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	$\dot{V}E_{pic}$ (L.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}$ (%VMV)	BF (L.min ⁻¹)	$\dot{V}O_2$ mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	$\dot{V}O_2$ (%pred Jones)	$\dot{V}O_2$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}CO_2$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_2$	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_2$	RER _{pic}	SpO ₂ (%)	Δ CI	Δ EELV
180	185,2	93,5	78,8	71,5	53,6	32,9	69,8	1725,8	2087,8	45,7	37,7	1,2	86,0	-0,18	3,1
90	149,7	87,0	39,9	77,9	36,0	22,2	84,3	1203,1	1311,0	33,1	30,4	1,1	60,1	-1,87	0,9
140	191,3	99,1	68,9	71,5	48,0	21,9	50,3	1374,9	1693,7	50,1	40,7	1,2	89,0	0,1	-0,1
95	150,9	79,4	64,3	63,8	36,9	28,4	84,6	1217,0	1629,6	52,8	39,4	1,3	97,0	-0,6	0,6
110	184,4	99,7	51,4	83,8	50,3	25,7	68,9	1485,0	1625,3	34,6	31,6	1,1	52,1	-0,2	0,2
110	150,0	77,3	50,4	99,6	49,6	28,7	86,4	1491,7	1348,6	33,8	37,4	0,9	92,1	-0,1	1,4
220	156,6	85,6	49,0	77,0	114,0	44,6	116,9	2950,0	3434,7	16,6	14,3	1,2	94,7	-0,4	0,4

Post-entraînement															
Puissance _{pic} (Watt)	FC (bpm)	FC (%pred)	$\dot{V}E_{pic}$ (L.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}$ (%VMV)	BF (L.min ⁻¹)	$\dot{V}O_2$ mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	$\dot{V}O_2$ (%pred Jones)	$\dot{V}O_2$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}CO_2$ (mL.min ⁻¹)	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}O_2$	$\dot{V}E_{pic}/\dot{V}CO_2$	RER _{pic}	SpO ₂ (%)	Δ CI	Δ EELV
185,0	184,4	93,1	79,9	72,5	53,1	32,8	70,3	1737,3	2166,8	46,0	36,9	1,2	86,8	0,00	0,00
93,0	142,0	82,6	35,7	69,7	41,9	22,8	83,0	1184,8	1186,8	30,1	30,1	1,0	62,5	-1,14	1,14
152,5	201,4	104,3	73,6	82,8	50,5	24,0	56,2	1536,6	1911,4	47,9	38,5	1,2	84,0	0,00	0,00
104,4	146,6	79,3	82,6	82,1	34,1	31,8	90,6	1304,1	1706,6	63,4	48,4	1,3	61,4	-0,2	0,16
113,0	186,1	95,9	54,1	88,2	47,9	27,0	71,3	1535,9	1703,4	35,2	31,8	1,1	83,8	0,000	0,00
134,4	166,9	87,8	52,3	103,2	54,6	24,0	72,3	1248,6	1527,6	41,8	34,2	1,2	79,8	0,00	0,00
200,0	149,2	67,8	95,6	63,3	48,8	36,2	94,9	2394,2	2818,9	39,9	33,9	1,2	96,1	-0,75	0,75

Tableau A-19. Relevés expérimentaux entraînement - Test d'effort maximal