



**HAL**  
open science

# IMPACT DE LA FAIBLESSE MUSCULAIRE SUR LA TOLERANCE A L'EFFORT ET LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO : BENEFICE DU REENTRAINEMENT A L'EFFORT

Isabelle Vivodtzev

► **To cite this version:**

Isabelle Vivodtzev. IMPACT DE LA FAIBLESSE MUSCULAIRE SUR LA TOLERANCE A L'EFFORT ET LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO : BENEFICE DU REENTRAINEMENT A L'EFFORT. Physiologie [q-bio.TO]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT: . tel-00174963

**HAL Id: tel-00174963**

**<https://theses.hal.science/tel-00174963>**

Submitted on 25 Sep 2007

**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.

# UNIVERSITE JOSEPH FOURIER



Unité de Formation et de Recherche en  
Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives.



Laboratoire HP2, EFCR, CHU de Grenoble

---

## **IMPACT DE LA FAIBLESSE MUSCULAIRE SUR LA TOLERANCE A L'EFFORT ET LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO : BENEFICE DU REENTRAINEMENT A L'EFFORT**

---

### THESE

En vue de l'obtention du grade de Docteur d'Université

Présentée et soutenue publiquement par

Isabelle VIVODTZEV

Le 6 octobre 2006

FLORE Patrice (Examineur)	MCF	Université Joseph Fourier
LEVY Patrick (Directeur)	Professeur	Université Joseph Fourier
MALTAIS François (Rapporteur)	Professeur	Université Laval (Québec)
MILLET Guillaume (Examineur)	Professeur	Université Jean Monnet
PEPIN Jean-Louis (Examineur)	Professeur	Université Joseph Fourier
VARRAY Alain (Rapporteur)	Professeur	Université de Montpellier 1
WUYAM Bernard (Examineur)	PH-HDR	Université Joseph Fourier

## Un grand merci...

...à Bernard Wuyam, pour ta collaboration et le travail que nous avons mené ensemble, pour ta vraie capacité à associer une rigueur scientifique à une fine touche d'humanité et de bon vivre... pour tout ce qu'elle m'a apporté pendant ces cinq années de recherche clinique, dans le domaine scientifique bien-sûr, mais aussi dans le domaine de la compréhension des comportements humains et des enjeux politico-économiques qui règnent dans le monde de la recherche clinique tout comme ailleurs... menant assez aisément le « politiquement correct » que j'ai encore parfois du mal à cerner !.. Enfin, pour toutes les idées...hypothèses.. résultats.. discussions que nous avons échangés dans les couloirs de l'EFR et qui nous mènent progressivement vers de nouveaux horizons..

...à Messieurs les Professeurs François Maltais et Alain Varray qui me font l'honneur d'expertiser ce travail.

... à Patrick Lévy, pour la confiance que tu m'as accordée quelques années plus tôt et pour le soutien et l'intérêt permanent que tu sais porter à notre travail de recherche clinique.. dans le petit monde "grandissant" de l'exercice ... également pour la qualité du travail scientifique que tu fais émerger et que tu permets de transmettre au sein du laboratoire.. pour ce que tu as permis de construire et qui se met en place aujourd'hui autour de l'exercice, et les espoirs que tu donnes à une forme de collaboration future.. proche !

...à Patrice Flore, pour le soutien physique du « sportif » au cours des premières manip' de mise en place méthodologique, pour le soutien scientifique de l'écriture et le soutien moral dans tous les moments un peu difficiles et les limites que connaissent bien les 'STAPS' dans un monde médical !..

...à Jean-Louis Pépin, pour la collaboration que nous avons fondée sur les routes de Nyons, qui s'est poursuivie tout au long de ce travail de recherche et qui semble se perpétuer d'elle-même, dans les locaux de l'enseigne jaune et bleue notamment ou encore autour des données de CAROM ... CARO .. GSK.. 'Athéro' (?)... et d'un bon café. ...Pour cet autre regard du travail scientifique que cette collaboration m'a offert, avec toute l'importance du petit chemin parcouru à l'ATRIR qui m'ouvre aujourd'hui de beaux horizons.

...à Gabrielle Vottero, pour notre collaboration au sein de l'ATRIR, pour les bons rapports que tu m'as permis d'établir avec l'équipe kiné et tes collègues pneumologues et qui ont fortement contribué à l'obtention d'une étude clinique de qualité.. pour ton vrai soutien et toute la confiance que tu as su me donner en ces périodes de préparation et de stress d'avant compétition !!

.. et par là je salue toute l'équipe kiné de l'ATRIR qui s'est réellement investie dans l'étude RESQIR tout en créant les conditions pour que l'électrostimulation soit adoptée par la suite.

...à Christophe Pison, pour ton dynamisme et ton pragmatisme dans le cadre de la recherche clinique qui constitue un véritable moteur pour les études de grande ampleur dans une population de patients pas toujours facilement séduits par l'investigation clinique ! ...pour ta conviction des bienfaits du réentraînement, à en croire le nombre de patients que tu m'adresses chaque semaine (!! ) et l'énergie que tu fournis pour favoriser son évolution permanente.

...à Valérie Chaté et à Hervé Dubouchaud pour le goût de la recherche scientifique que vous avez su me donner quelques années auparavant. A Valérie pour l'investissement personnel que tu as apporté dernièrement à ce travail avec, il m'a semblé, un réel intérêt et quelques sacrifices !

...à Nadine, bien sûr, pour les petits moments de liberté que je t'ai volés dans un emploi du temps déjà bien copieux et de préférence, je le reconnais, à des heures impossibles.. pour ces instants donc que tu accordes toujours sans hésitation et qui sont, je te l'assure, un vrai soutien.

...à Jean-Christian pour ta participation active dans les premières investigations de 'twitch', comme pour le rôle et les compétences que tu m'as permises d'acquérir par la mise en place de la réhabilitation à l'effort des patients et au travail commun que nous réalisons au sein de l'AGIR à dom...

...et par là je salue également tous les intervenants de l'AGIR à dom, d'abord parce qu'ils ont activement participé à la gestion et au transport du matériel de réhabilitation à domicile.. mais encore et surtout pour l'ambiance qui règne entre nous, créant au sein des bureaux une atmosphère tout à fait confortable où il fait bon 'travailler' ...

... à Christelle et à Julien pour leur contribution à l'écriture de ce manuscrit... à Julia, Anne-Sophie, Aldjia, Marie, Nathalie, pour votre présence, votre aide (toujours de toute dernière minute !!) et surtout votre soutien dans les périodes un peu sur-bookées, où il fallait gérer le professionnel, le scientifique, le sportif et la sensation de faim et de soif !!!! pour le simple fait d'y avoir participé avec bonne humeur et compréhension. .. enfin, pour les meilleurs moments que l'on passe toujours.. devant... la machine à café !!

...à Rita, Renaud, nos médecins cliniciens « Mc Giver ! » .. efficaces dans la tâche clinique, scientifique .. informatique.. anglophone .. voire moldave ... ?

...à Nicole, Dominique, Brigitte, Mireille et Mireille... Simone et Claudie, pour votre participation indirecte mais certaine, simplement pour tous les petits services rendus.

...à Philippe et Karim pour leur contribution quotidienne à un équilibre 'boulot' / 'judo' favorable.. alliant un savoir-faire et une adaptation permanente à des disponibilités réduites, pour une pratique sur tatamis avec humour et rigueur.

...à ma famille .. et à ma deuxième famille  
...à Tristan

CE TRAVAIL A FAIT L'OBJET DES PUBLICATIONS SUIVANTES

**Publications dans des revues périodiques à comité de lecture international :**

**I. Vivodtzev, B. Wuyam, P. Flore and P. Lévy.** Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects.

*Muscle & Nerve. 2005, 32: 326-334*

**I. Vivodtzev, JL. Pépin, G. Vottero, V. Mayer, B. Porsin, P. Lévy, and B. Wuyam.** Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1-month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD.

*Chest. 2006 Jun; 129(6):1540-8*

**I. Vivodtzev, P. Flore, P. Lévy and B. Wuyam.** Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned COPD patients: benefit of endurance training

*Muscle & Nerve (Juillet 2006) En révision*

**I. Vivodtzev, C. Pison, P. Mezin, E. Maclet, K. Guerrero, JC. Borel, P. Lévy and B. Wuyam** Improvement in quadriceps muscle strength and functional capacities after a 3-month home-based endurance training in Lung Transplant Recipients

*En cours de soumission*

**I. Vivodtzev, C. Pison, P. Flore, C. Cherion, E. Maclet, P. Levy and B. Wuyam** Impact of peripheral muscle weakness on exercise tolerance and quality of life in very severe and hypoxemic COPD patients: benefit of a multimodality program including exercise training and oral supplementation

*En cours de soumission*

**Publications dans des Revues périodiques à comité de lecture national :**

B. Wuyam, Borel JC & **I. Vivodtzev**, [Question 4-3. Place de la ventilation non invasive associée à l'exercice, de l'électrostimulation du quadriceps et du travail musculaire excentrique dans la réhabilitation des patients atteints de BPCO].

*Rev Mal Respir, 2005 Nov; 22 (5 Pt 3):7S76-7S78*

B Wuyam, **I. Vivodtzev**, C. Crackowski, I. Pin, et B. Aguilaniu. Dysfonction des muscles périphériques dans la mucoviscidose.

*Rev mal respir. 2003; 20 : S16-S19*

## CE TRAVAIL A FAIT L'OBJET DES COMMUNICATIONS SUIVANTES

### **2006 - Congrès de l'American Thoracic Society: San Diego (mai)**

Session Poster discussion: "Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1-month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD." *I. Vivodtzev, JL Pépin, G. Vottero, V. Mayer, B. Porsin, P. Lévy, & B. Wuyam. Am J Respir Crit Care Med, 2006. Volume 3: A485. Abstract*

### **2006 - Congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française : Nice (janvier).**

Présentation d'un Atelier : « Muscle périphérique et BPCO » *I Vivodtzev*

### **2005 - Symposium international de Québec sur la prévention / réadaptation cardiorespiratoire : Québec (mai)**

Communication affichée-1 : "Electrostimulation of the quadriceps muscle : impact on functional ability and walking distance in severe COPD patients". *I Vivodtzev, G Vottero, B Wuyam, V Mayer, B Porsin, P Lévy & JL Pépin. Med Clin Exp, 2005: 28(2):90. Abstract*

Communication affichée-2 : "Effects of training on maximal quadriceps twitch tension (TwQmax) in normal subjects. *I. Vivodtzev, B. Wuyam, C. Pison, P. Mezin, P. Flore and P. Lévy. Med Clin Exp, 2005: 28(2):93. Abstract*

### **2004 - Congrès de l'European Respiratory Care Association: Lausanne (novembre)**

Atelier: « Exercise testing evaluation: the walking tests: description and interpretation of results » *JC Borel & I Vivodtzev*

### **2004 - Congrès des 5<sup>e</sup> Journées francophones Alvéole : Montpellier (mars)**

Communication affichée : « Effet d'un entraînement en force sur la tension de secousse du quadriceps induite par stimulation magnétique du nerf fémoral ». *I. Vivodtzev, B. Wuyam, P. Flore & P. Lévy.*

### **2003 - Congrès de l'ACAPS : Toulouse (octobre)**

Communication affichée : « Effet de l'entraînement en force du quadriceps sur la réponse ventilatoire et l'aptitude aérobie déterminée au cours d'un test maximal progressif ; perspectives pour le traitement des maladies de déconditionnement ». *I Vivodtzev, P Flore, B Wuyam & P Lévy*

### **2003 - XXIII<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française de Médecine du Sport: Toulouse (octobre)**

Communication orale : « Mesure de la force non coopérante du quadriceps par stimulation magnétique du nerf fémoral : intérêt dans le cadre de l'évaluation à l'exercice à visée clinique ». *I Vivodtzev, P Flore, B Wuyam & P Lévy*

### **2003 XIII<sup>ème</sup> Congrès annuel de l'European Respiratory Society: Vienne (septembre)**

Session Poster discussion: Maximal quadriceps twitch tension (TwQ) assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve : a non-volitional test of muscle strength ? *I Vivodtzev, B Wuyam, P Flore, et P Lévy Eur Respir J ; 22 Suppl 45,404s. Abstract*

### **Financements obtenus :**

Bourse André Dion (ATRIR, Nyons)

"ATS International Trainee Travel Award" (ATS, 2006, San Diego)

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>12</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>17</b>
A. LA BPCO .....	18
<b>1. La BPCO : Définition et étiologie .....</b>	<b>18</b>
Atteinte pulmonaire primaire	20
Atteinte pulmonaire : rôle de l'inflammation chronique	22
Atteinte pulmonaire : rôle du stress oxydatif	22
Atteinte pulmonaire : conséquence ventilatoire	25
Atteinte pulmonaire et dyspnée	28
Atteinte pulmonaire et insuffisance respiratoire chronique	30
Atteinte pulmonaire et exacerbations	33
Atteinte pulmonaire : Traitements ?	34
<b>2. De l'atteinte pulmonaire à une pathologie générale .....</b>	<b>36</b>
Conséquences vasculaires pulmonaires	36
Dénutrition	37
Déficit hormonal et ostéoporose	38
Dépression et anxiété	38
Dysfonction musculaire périphérique	39
B. DYSFONCTION MUSCULAIRE = FACTEUR CLE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE .....	41
<b>1. Manifestation de la dysfonction musculaire périphérique.....</b>	<b>41</b>
Atrophie musculaire	41
Faiblesse musculaire	43
Typologie des fibres	48
Oxygénation tissulaire et capillarisation des fibres	52
Anomalies métaboliques musculaires	54
Dysfonction musculaire : une caractéristique généralisée dans la BPCO ?	58
<b>2. Etiologie de la dysfonction musculaire périphérique .....</b>	<b>65</b>
Inactivité chronique	65
Corticostéroïdes	68
Hypoxémie	70
Hypoxémie	71
Anomalies métaboliques protéiques	72
Inflammation systémique	73
Stress oxydatif	75
<b>3. Conséquence de la dysfonction musculaire .....</b>	<b>81</b>
a) Conséquences fonctionnelles	81
Fatigabilité musculaire (induite par l'effort) .....	81
Perception de l'effort .....	85
Endurance locale .....	88
Qualité de vie .....	92
b) Conséquences sur la maladie	97



Hospitalisation .....	97
Survie	98
<b>4. La faiblesse musculaire, l'affaire de quels patients ? .....</b>	<b>101</b>
<b>C. PLACE ET INTERET DE L'EVALUATION MUSCULAIRE CHEZ LE PATIENT BPCO .....</b>	<b>105</b>
<b>1. Evaluation de la force musculaire périphérique.....</b>	<b>106</b>
a) Mesures statiques	106
i. Force maximale volontaire (FMV)	106
ii. Tension de secousse du quadriceps (TwQ)	109
b) Mesures dynamiques	112
i. 1-RM	112
ii. Force maximale isocinétique	113
<b>2. Evaluation de l'endurance musculaire périphérique .....</b>	<b>115</b>
<b>D. PRISE EN CHARGE DE LA DYSFONCTION MUSCULAIRE DES PATIENTS BPCO .....</b>	<b>117</b>
<b>Bases physiopathologiques du réentraînement à l'effort .....</b>	<b>117</b>
<b>Bénéfices du réentraînement en force.....</b>	<b>126</b>
<b>Bénéfices du réentraînement combiné « Aérobie + Force ».....</b>	<b>129</b>
<b>Nouvelles modalités de réentraînement à l'effort .....</b>	<b>132</b>
i. Bénéfices du réentraînement excentrique	133
ii. Bénéfices du réentraînement sous ventilation assistée	134
iii. Bénéfices du réentraînement par électrostimulation	135
<b>E. CONCLUSION .....</b>	<b>138</b>
<b>OBJECTIFS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>140</b>
<b>MATERIEL &amp; METHODES.....</b>	<b>144</b>
Spirométrie.....	147
Prélèvements artériels .....	147
Prélèvements artériels .....	148
Mesure de l'indice de masse corporel (IMC) et de la masse maigre par impédancemétrie .....	149
Détermination de la masse musculaire par anthropométrie (MM).....	150
Mesure de la Force musculaire volontaire dynamique 1-RM du quadriceps .....	151
Mesure de la Force maximale volontaire isométrique du quadriceps (FMV).....	152
Mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ).....	154
Mesure de la force de préhension (Hand Grip HG) .....	159
Test d'effort maximal incrémental sur cycloergomètre .....	160
Test d'effort en état stable sur cycloergomètre .....	162
Test de marche de six minutes .....	163
Questionnaire de qualité de vie CRQ.....	164
Questionnaire de qualité de vie MRF-28 .....	165
Protocole d'entraînement en force .....	166
Protocole de réentraînement sur cycloergomètre .....	167
Protocole de réentraînement par mobilisation active .....	169
Protocole de réentraînement par électrostimulation des quadriceps (ES).....	170

Education thérapeutique.....	171
Education thérapeutique.....	172
<b>RESULTATS.....</b>	<b>173</b>
<b>ETUDE I.....</b>	<b>174</b>
<b>ETUDE II.....</b>	<b>204</b>
<b>ETUDE III.....</b>	<b>241</b>
<b>ETUDE IV.....</b>	<b>273</b>
<b>ETUDE V.....</b>	<b>308</b>
<b>DISCUSSION &amp; PERSPECTIVES.....</b>	<b>346</b>
<b>A. Mise en place méthodologique : mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ) .....</b>	<b>347</b>
<b>B. Etude de la faiblesse musculaire périphérique chez les patients BPCO très sévères et bénéfice du réentraînement à l'effort.....</b>	<b>349</b>
➤ <b>Impact de la force musculaire sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients .....</b>	<b>349</b>
➤ <b>Stratégies ?.....</b>	<b>352</b>
Question 1 : le réentraînement musculaire spécifique par électrostimulation des quadriceps : une solution alternative chez les patients très déconditionnés ? .....	352
<i>Mécanismes des effets physiologiques de l'électrostimulation .....</i>	<i>353</i>
<i>Quel réentraînement pour quel BPCO ?.....</i>	<i>355</i>
➤ <b>Mécanismes ?.....</b>	<b>359</b>
Question 2 : des facteurs centraux sont-ils impliqués dans l'amélioration de la force musculaire après réentraînement chez les patients BPCO sévères ?.....	360
Question 3 : l'amélioration de la force musculaire a-t-elle un rôle dans l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie après réentraînement à l'effort ? .....	364
<b>Perspectives de recherche 1 : Etude en cours... ..</b>	<b>367</b>
<b>Perspectives de recherche 2 : Projet post-doctoral.....</b>	<b>380</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>386</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>390</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>412</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>416</b>

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

- Encadré N° 1 : Définition de la BPCO
- Encadré N° 2 : Remodelage tissulaire
- Encadré N° 3 : Rôle de l'inflammation
- Encadré N° 4 : Rôle du stress oxydatif
- Encadré N° 5 : De l'atteinte primaire à l'intolérance à l'effort
- Encadré N° 6 : BPCO et dyspnée
- Encadré N° 7 : BPCO et IRC
- Encadré N° 8 : BPCO : une maladie systémique / Evaluation du pronostic vital à travers l'index BODE, multifactoriel
- Encadré N° 9 : BPCO et Atrophie musculaire
- Encadré N° 10 : Composantes de la force musculaire
- Encadré N° 11 : BPCO et Force musculaire : 2 composantes
- Encadré N° 12 : BPCO et Faiblesse musculaire
- Encadré N° 13: Typologie des fibres musculaires
- Encadré N° 14 : Qualité et capillarisation des fibres musculaires
- Encadré N° 15 : Métabolisme oxydatif musculaire
- Encadré N° 16 : Une dysfonction musculaire non généralisée : membres supérieurs
- Encadré N° 17 : Une dysfonction musculaire non généralisée : muscles respiratoires
- Encadré N° 18 : Rôle de l'inactivité
- Encadré N° 19 : Rôle des corticostéroïdes et de l'hypoxie
- Encadré N° 20 : Rôle de l'inflammation systémique
- Encadré N° 21 : Effet du stress oxydant
- Encadré N° 22 : Etiologie de la dysfonction musculaire
- Encadré N° 23 : Fatigabilité musculaire à l'effort
- Encadré N° 24 : Perception de l'effort
- Encadré N° 25 : Endurance locale
- Encadré N° 26 : Endurance locale : reflet d'un déficit du métabolisme oxydatif musculaire
- Encadré N° 27 : Qualité de vie et l'index BODE
- Encadré N° 28 : Conséquences de la dysfonction musculaire périphérique
- Encadré N° 29 : Faiblesse musculaire : quels patients ?
- Encadré N° 30 : Evaluation de la tension de secousse du quadriceps par stimulation magnétique du quadriceps

- Encadré N° 31 : Evaluation de la force dynamique et de l'endurance locale
- Encadré N° 32 : Bases physiopathologiques du réentraînement à l'effort
- Encadré N° 33 : Bénéfice du réentraînement en endurance
- Encadré N° 34 : Le réentraînement à l'effort : élément de la prise en charge du BPCO
- Encadré N° 35 : Bénéfices du réentraînement en force
- Encadré N° 36 : Bénéfices du réentraînement combiné « Aérobic + Force »
- Encadré N° 37 : Effet du réentraînement par électrostimulation du quadriceps sur la force musculaire chez le sujet sain

## LISTE DES ABBREVIATIONS

- 1-RM** = Répétition maximale
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AMP** : Adénosine monophosphate
- BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- CAC** = Circonférence corrigée du bras
- CCC** = Circonférence corrigée de la jambe (mollet)
- CI** : Capacité inspiratoire
- CK** : Créatine kinase
- COX** : Cytochrome oxydase
- CPT** : Capacité pulmonaire totale
- CRF** : Capacité résiduelle fonctionnelle
- CS** : Citrate synthase
- CTC** : Circonférence corrigée de la cuisse
- CV** : Capacité vitale
- ECG** = Electrocardiogramme
- ES** : Électrostimulation
- FC** = Fréquence cardiaque
- FMV** : Force maximale volontaire
- FR** : **Fréquence respiratoire**
- GPx** : Glutathione peroxydase
- HADH** : 3 hydroxyacylCoA-deshydrogénase
- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Ion bicarbonate
- HIF** : Hypoxia-inducible factor
- HSP** : Heat shock protein
- IGF** : Insulin-like growth factor
- IL** : Interleukine
- IMC** : Indice de masse corporel
- IR** : Insuffisance respiratoire
- Iso watt max** : Intensité maximale commune (aux deux tests d'effort, avant et après entraînement)
- LDH** : Lactate déshydrogénase
- MM** = Masse Musculaire totale estimée par anthropométrie
- NADH** : Nicotinamide adenine dinucleotide
- NF-κB** : Nuclear factor kappa B
- PaO<sub>2</sub>** : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel
- PaCO<sub>2</sub>** : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
- PCr** : Phosphocréatine
- PFK** : Phosphofructokinase
- pH** : potentiel hydrogène.
- Pi** : Phosphate inorganique
- P<sub>max</sub>** : Puissance maximale atteinte sur cycloergomètre
- QR** : Quotient respiratoire
- REE** = réentraînement à l'effort
- SaO<sub>2</sub>** : Saturation en oxygène
- SD** : Standard déviation
- SOD** : Superoxyde dismutase
- SV** = Seuil ventilatoire
- TBARs** : Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
- Tlim** = Temps d'endurance musculaire.
- TNF-α** : Tumor necrosis factor alpha
- TwQi** : Tension de secousse du quadriceps surimposée
- TwQp** : Tension de secousse du quadriceps
- TwQp** : Tension de secousse du quadriceps potentiée
- TwQu** : Tension de secousse du quadriceps non potentiée
- VE** : Ventilation minute
- VEMS** : Volume d'expiration maximale en 1 seconde
- VO<sub>2</sub>** : Consommation
- VOCR** = vitesse d'onde de pouls carotido-radiale
- VVM** : Ventilation volontaire maximale

# **Introduction**

# **Générale**

## Introduction générale

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème de santé publique majeur qui touche près de 14 millions de Nord américains et 2,5 millions de Français. Cette maladie est la conséquence de l'inhalation chronique d'agents irritants tels que le tabac qui conduit à la réduction du débit expiratoire se traduisant par une intolérance à l'effort marquée (*ATS/ERS, 1999*). Le pronostic de la BPCO reste mauvais malgré l'amélioration des traitements. Les travaux actuels montrent ainsi que la BPCO ne doit plus être considérée comme une simple maladie respiratoire, mais de par sa chronicité et sa physiopathologie, comme une véritable maladie générale (*Agusti et al, 2003, Wouters, 2002*). Parmi les atteintes systémiques, la dysfonction musculaire est en effet un élément central dans la physiopathologie de la BPCO dominant l'évolution de la maladie (*Hamilton et al, 1995, Gosselink et al, 1996*).

Les anomalies musculaires du BPCO sont actuellement caractérisées par l'atrophie, la faiblesse musculaire et la diminution des capacités aérobies (*Maltais et al, 2002*). En 1993, 26% des patients BPCO étudiés présentaient une diminution de la masse musculaire associée à une perte de poids et 10 % un abaissement isolé de masse maigre avec un poids normal (*Wouters et al, 1993*); suggérant que la prévalence de l'atrophie musculaire peut être sous-estimée si on se base uniquement sur la mesure du poids corporel (*Maltais et al, 2002*). Plus récemment, Bernard et al. ont mis en évidence une diminution de 30% environ de la surface de section musculaire du quadriceps chez des patients BPCO modérés, associée à une diminution de la force musculaire d'autant plus importante lorsque les patients reçoivent un traitement à base de corticoïdes (*Bernard et al, 1999*).

Les causes exactes de cette perte de masse musculaire ne sont pas clairement établies et de nombreuses hypothèses sont encore à l'étude aujourd'hui. L'inactivité musculaire qui est une adaptation fréquente de tout patient porteur d'une BPCO à cette "maladie respiratoire dyspnéisante", est alors confortée par de nombreux facteurs qui contribuent à renforcer l'intolérance à l'effort. Parmi ceux-ci, l'inflammation systémique et la circulation accrue de cytokines pro-inflammatoires qui l'accompagne (*Schols et al, 1996*), le déséquilibre de la balance énergétique (*Schols et al, 1995*), les effets cataboliques des corticoïdes (*Decramer et al, 1994*), ou encore chez certains patients, l'hypoxémie chronique qui aggrave la susceptibilité du muscle du BPCO à produire un stress oxydatif tant au repos qu'à l'exercice (*Couillard et al, 2002* ;

*Koehlin et al, 2004*), ont été particulièrement étudiés. D'autre part, la perturbation de l'équilibre électrolytique (*Fiaccadori et al, 1990*) et le déficit en hormones anabolisantes (*Casaburi et al, 1996*) sont encore des facteurs susceptibles de contribuer au dysfonctionnement musculaire de ces sujets.

Or, le rôle particulier de la faiblesse musculaire périphérique a été souligné lorsque des études (notamment celles du groupe de Decramer) ont montré que la faiblesse musculaire était associée à une survie moindre et à des 'coûts' médico-économiques élevés (plus d'hospitalisation). Le risque de mortalité est aggravé chez les patients ayant un index de masse corporelle faible (IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, *Landbo et al, 1999*) ou une surface de section du quadriceps < 70 cm<sup>2</sup> (*Marquis et al, 2002*). Elle a un rôle dans la limitation fonctionnelle, notamment en augmentant la fatigue perçue dans les membres inférieurs à l'effort (*Hamilton et al, 1995 ; Killian et al, 1993*), en augmentant les besoins ventilatoires au cours l'effort (*Maltais et al, 1997*) et en contribuant au développement de la fatigue contractile des muscles périphériques (*Mador et al, 2000*).

Le muscle périphérique du BPCO est aujourd'hui considéré comme un élément central dans la réhabilitation à l'effort des patients BPCO. Le quadriceps est notamment une des muscles les plus souvent étudiés car il est facilement accessible et c'est un muscle ambulateur fondamental, préférentiellement sollicité dans les activités quotidiennes des sujets et particulièrement affaibli dans la BPCO (*Gosker et al, 2002 ; Jakobsson et al, 1995; Maltais et al, 1999 ; Sata et al, 1997*). Son évaluation vise ainsi à apprécier l'impact des facteurs musculaires sur l'intolérance à l'effort et à évaluer les effets d'un réentraînement.

La place d'un réentraînement spécifique local a ainsi été au cœur de nombreuses études scientifiques récentes qui ont comparé ses effets à ceux d'un re-entraînement général aérobie combiné ou non avec du réentraînement en local. Globalement, l'entraînement en force a fait la preuve de son efficacité sur la fonction musculaire périphérique (*Simpson et al, 1992; Clark et al, 1996; Storer et al, 2001; Ortega et al, 2002*), sur l'endurance du muscle spécifiquement entraîné et sur le périmètre de marche (*Clark, 1996; Ortega et al, 2002; Spruit et al, 2002*) et sur la qualité de vie (*Simpson et al, 1992 ; Spruit et al, 2002*). De plus, certains auteurs montrent que lorsqu'il est associé à un entraînement aérobie, ce type d'entraînement permet d'améliorer de façon significative, d'une part la force musculaire (*Bernard et al, 1999*), et d'autre part, les paramètres d'endurance générale (*Troosters et al, 2000*) ou de la distance de marche (*Panton et*

al, 2004) d'une amplitude similaire à celle obtenue après un entraînement en endurance seule (Mador et al, 2004) ou en force seule (Ortega et al, 2002).

Cependant, si le bénéfice en terme de gain musculaire d'un réentraînement en force ou combiné est reconnu (O'Shea et al, 2004), les gains en endurance et au périmètre de marche ne sont pas toujours supérieurs aux gains apportés par un entraînement en endurance seule (Bernard, 1999 ; Ortega et al, 2002) et restent donc controversés (O'Shea et al, 2004). De plus, le réentraînement sur cycloergomètre pose problème chez les **patients très sévères** qui présentent une atrophie musculaire marquée, une dénutrition et/ou des exacerbations fréquentes avec hospitalisation (Bourjeily et al, 2000). En effet, tous les patients ne sont pas capables de maintenir un effort sur cycloergomètre plus de quelques minutes et ce type de réentraînement n'est donc pas toujours réalisable (Epstein et al, 1995). De plus l'amélioration induite par l'entraînement chez ces patients est faible comparativement aux patients présentant un niveau de dyspnée moindre (Jones et al, 1992, Wedzicha et al, 1998). Enfin, chez les patients présentant une masse maigre diminuée, une réduction de la force musculaire plutôt que de l'endurance musculaire semble apparaître (Franssen et al, 2005).

Ce type d'entraînement est-il donc réellement plus efficace ? Pour quels patients BPCO ? **L'évaluation de la force musculaire** peut-elle aider à l'individualisation des programmes de réhabilitation ? Quels **outils** peuvent alors constituer un moyen fiable d'évaluation musculaire en clinique en vue de la mise en place en de programmes d'entraînement ? Enfin, l'amélioration spécifique de la force musculaire après entraînement peut-elle induire un **bénéfice** sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO ?

Notre travail de recherche a ainsi visé dans un premier temps à caractériser la force musculaire périphérique chez les patients BPCO les **plus déconditionnés** en vue de savoir si un **réentraînement spécifique de la force** pouvait avoir une pertinence clinique.

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés au bénéfice d'un réentraînement spécifique du muscle périphérique par **électrostimulation** des quadriceps comme **alternative** du réentraînement à l'effort chez les patients BPCO très sévères, technique dont la faisabilité a récemment été démontrée. A partir des résultats de cette étude, nous apportons des éléments de discussion autour de la place de l'amélioration spécifique de la force musculaire périphérique dans les programmes de réentraînement à l'effort chez les patients BPCO ainsi que les critères



qu'il nous semble pertinent de prendre en considération en vue du choix du type de réentraînement adapté à chaque patient BPCO.

Enfin, nous discutons d'une part, des **mécanismes** impliqués dans l'altération de la fonction musculaire chez les patients BPCO, et, d'autre part, de l'impact de l'amélioration de la force musculaire induite par l'entraînement dans l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie chez ces patients.

La présentation de ce travail est structurée en cinq parties principales. La première partie introduit la problématique générale, tandis que la deuxième partie sera consacrée aux méthodes communes aux cinq études et la troisième partie s'articulera autour des cinq études qui ont constituées le fond de ce travail de recherche. Suite à une validation méthodologique qui constitue l'étude I, quatre autres s'études s'intéresseront plus spécifiquement à l'évaluation de la force musculaire, à l'effet du réentraînement à l'effort ainsi qu'aux mécanismes impliqués dans l'amélioration de la force musculaire et de la tolérance à l'effort chez les patients BPCO. Enfin, dans la dernière partie, une discussion générale ainsi que des perspectives d'investigations futures seront proposées, avant la conclusion générale.

# **Revue de la littérature**

## A. LA BPCO

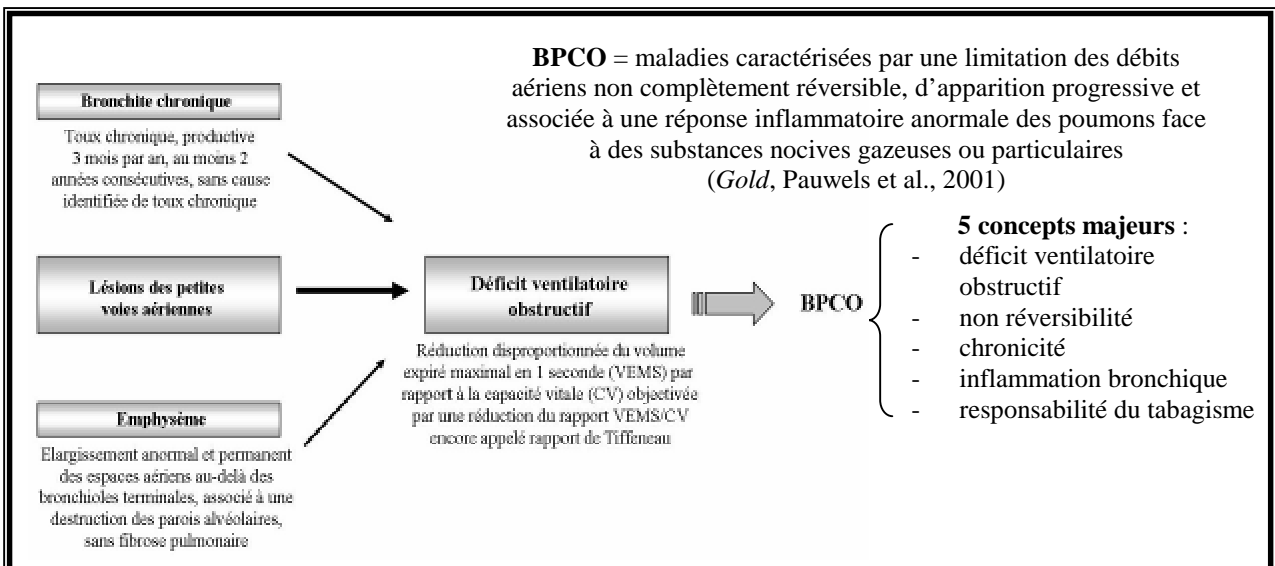
### 1. La BPCO : Définition et étiologie

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO, **Encadré N° 1**) est un problème de santé publique majeur qui touche près de 44 millions de personnes dans le monde (4 à 10% de la population mondiale) et plus particulièrement 3,5 millions de français soit 5,4 % de la population, dont 100 000 atteintes de formes sévères nécessitant une oxygénothérapie à domicile. Avec une augmentation de sa fréquence de 40% en 10 ans, le nombre de décès liés à la BPCO qui était de 16 000 décès en France en 1999, est évalué à 34 000 en 2020. Elle est la **cinquième cause de décès en France** et sera la troisième cause de décès dans le monde en 2020 (Murray et al., 1997)

Le rôle du tabac dans le développement de la BPCO est indiscutable à tel point que la BPCO est considérée comme la « **maladie du fumeur** ». Il constitue le facteur de risque le plus important puisqu'il est responsable de la maladie dans 80 à 90% des cas (Feenstra et al., 2001). La population atteinte est principalement constituée de personnes âgées de plus de 45 ans, dont 60% sont des hommes, mais avec une proportion croissante de femmes, en raison de l'augmentation de leur consommation de tabac (Fuhrman et al., 2006). Si le rôle du tabac est au premier plan, la précarité, la malnutrition et l'exposition à certaines substances chimiques (de type solvants) sont également des facteurs d'aggravation du risque d'apparition d'une BPCO. C'est une maladie du monde « moderne », directement en relation avec le mode de vie de nos sociétés : tabagisme, pollution et sédentarisation (Feenstra et al., 2001). Il existe enfin une susceptibilité accrue à provoquer un emphysème pulmonaire chez les patients qui présentent un déficit génétique en  $\alpha 1$ -antitrypsine (De Meo et al., 2004).

En terme de morbidité, **l'impact humain est considérable** : la BPCO est responsable de 13 % des hospitalisations dans les pays développés et notamment 10 à 15% des hospitalisations aux Etats-Unis, induisant des coûts socio-économiques élevés (Casaburi et al., 2001). La BPCO et ses complications (suivi habituel du patient, exacerbations, autres complications) sont ainsi responsables de 66 % des coûts, les 34 % restants n'étant pas liés à la maladie respiratoire et à ses complications. Les principaux postes de dépenses sont les hospitalisations (35 %, soit 1 509,9 euros/an/patient) et les médicaments (31 %, soit 1 340,6 euros/an/patient).

### Encadré N°1 : Définition de la BPCO



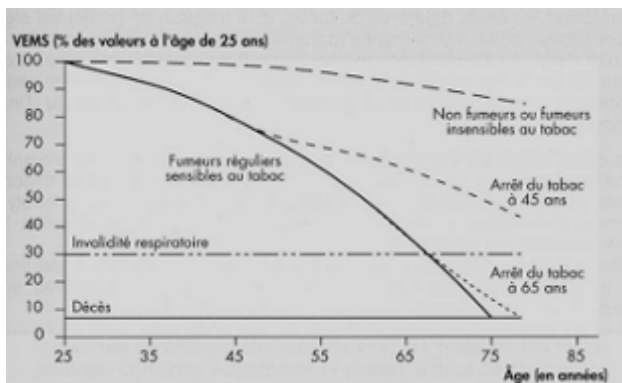
La BPCO est la cause de décès qui croît le plus vite actuellement avec 3 millions de décès par an (GOLD, 2005)

**Figure 1-2. Classification of Severity of COPD**

Stage	Characteristics
0: At Risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normal spirometry</li> <li>• chronic symptoms (cough, sputum production)</li> </ul>
I: Mild COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 80% predicted</li> <li>• with or without chronic symptoms (cough, sputum production)</li> </ul>
II: Moderate COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>• 50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80% predicted</li> <li>• with or without chronic symptoms (cough, sputum production)</li> </ul>
III: Severe COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>• 30% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50% predicted</li> <li>• with or without chronic symptoms (cough, sputum production)</li> </ul>
IV: Very Severe COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 30% predicted or FEV<sub>1</sub> &lt; 50% predicted plus chronic respiratory failure</li> </ul>

#### *Déclin annuel du VEMS*

- ✓ Population générale : 30mL/an
- ✓ Non fumeurs : 8-20mL/an
- ✓ Fumeurs actifs : 60mL/an
- ✓ BPCO établie : 60-90mL/an



Les fonctions pulmonaires diminuent naturellement avec l'âge mais le tabagisme aggrave cette altération entraînant une précocité de l'invalidité respiratoire jusqu'au décès

Tout arrêt de l'intoxication tabagique permet le retour de la pente de la courbe de déclin à celles des non fumeurs, sans rattraper ce qui a été perdu

Le coût direct total augmente avec le stade de sévérité de la maladie, essentiellement du fait des dépenses d'hospitalisation et d'assistance respiratoire (Fournier et al., 2005). Enfin, elle constitue la première cause d'arrêt de travail pour maladie respiratoire, tout en sachant que c'est une maladie longtemps « muette », encore sous diagnostiquée (Holguin et al., 2005) et insuffisamment traitée puisque deux tiers des malades ignorent leur pathologie et un malade sur deux ne bénéficie pas d'une prise en charge médicale optimale selon un traitement conforme aux recommandations professionnelles.

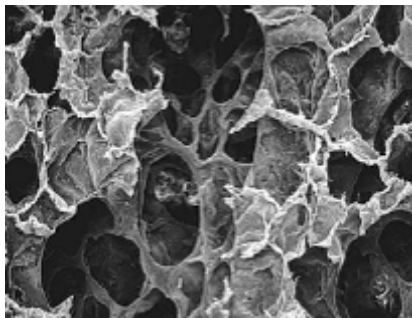
### *Atteinte pulmonaire primaire*

La BPCO est la conséquence de **l'inhalation chronique d'agents irritants** tels que le tabac. Elle affecte les bronches et entraîne des lésions anatomiques et fonctionnelles des poumons. Les fonctions pulmonaires diminuent naturellement avec l'âge mais le tabagisme aggrave cette altération entraînant une précocité de l'invalidité respiratoire jusqu'au décès. La BPCO, d'abord « silencieuse », débute par une toux et une expectoration matinale, des symptômes souvent banalisés et attribués à la « bronchite chronique » du fumeur par les patients eux-mêmes. Longtemps non ressentie par le malade et insuffisamment diagnostiquée, elle évolue à bas bruit, en l'absence de prise en charge adaptée, et peut être responsable d'une insuffisance respiratoire sévère limitant le moindre effort de la vie quotidienne, de complications aiguës (les exacerbations) et de décès prématuré avant 65 ans.

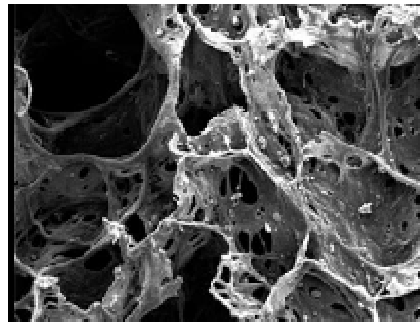
C'est une « **maladie chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens** » mise en évidence par la mesure du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) (Chaouat et al., 2004). La bronchite chronique, la bronchiolite chronique (comme une complication de la greffe pulmonaire) et l'emphysème concourent au déclin irréversible du VEMS dans la BPCO (Anonymous, 1965, **Encadré N°1**). La participation de chacun de ces phénomènes dans la diminution du VEMS est variable d'un patient à l'autre. A la différence de l'asthme, ce sont principalement la destruction du parenchyme pulmonaire et les altérations irréversibles des petites bronches qui conduisent à la chute rapide des débits lors des manœuvres d'expiration forcée, avec une conservation relative du débit de pointe (Bridevaux).

L'atteinte primaire de la BPCO est ainsi liée à une **diminution du pouvoir de rétraction du poumon** due à la destruction du parenchyme pulmonaire et au **rétrécissement des voies**

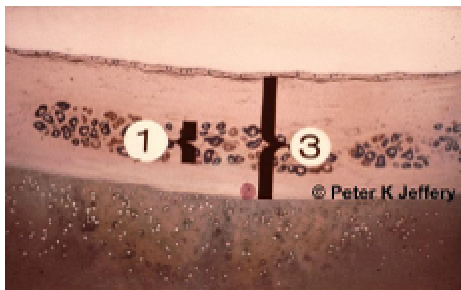
**Encadré N°2 : Remodelage tissulaire**



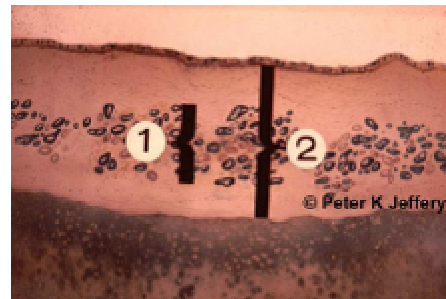
*Parenchyme pulmonaire normal*



*Parenchyme pulmonaire avec emphysème*



*Lumière de bronche normale  
Rapport de taille glandes / membrane  
= 1/3*

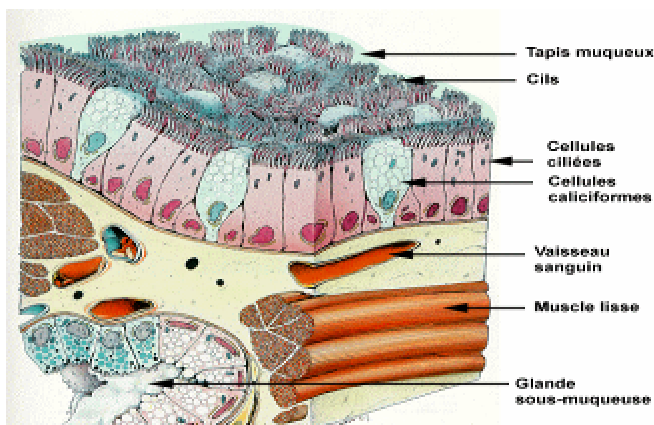


*Lumière de bronche avec hypertrophie  
des glandes muqueuses : Rapport de  
taille glandes / membrane > 1/2*

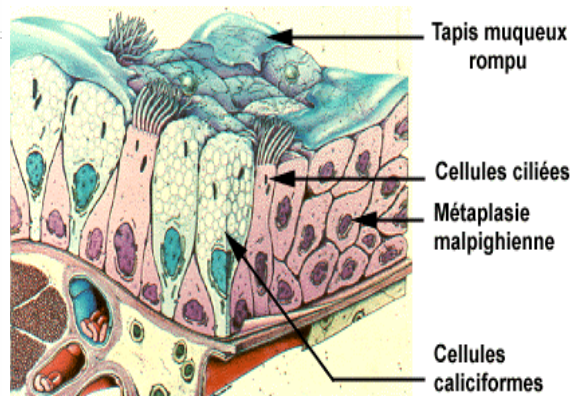


Références : Jeffery, 2001

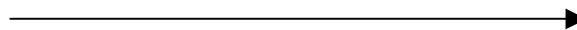
**Coupe de bronche saine**



**Coupe de bronche de BPCO**



*L'inflammation chronique des bronches conduit à leur obstruction progressive*



**aériennes** dû à l'inflammation des muqueuses qui participent tous deux à la réduction du débit expiratoire (**Encadré N°2**, Molina et al., 2003, Antonello et al., 2001).

### *Atteinte pulmonaire : rôle de l'inflammation chronique*

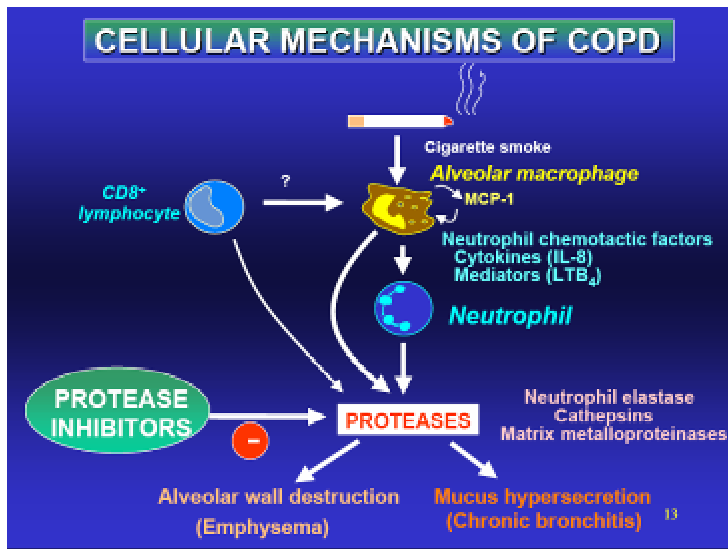
Une augmentation des neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes T et CD8+ dans tout l'arbre bronchique et le parenchyme pulmonaire caractérise la BPCO (**Encadré N°3**). Durant les phases d'exacerbations, le nombre d'éosinophiles peut augmenter également. La relation entre la sévérité de la BPCO et le nombre des cellules inflammatoires est bien documentée (Saetta et al., 1998, Hogg et al., 2004, O'Shaughnessy *et al.*, 1997, Saetta et al., 1997). Les neutrophiles prédominent dans les bronches des patients avec une BPCO ou une bronchite chronique alors qu'ils sont relativement moins présents dans les bronchioles terminales et respiratoires (Hogg et al., 2004). Ils sécrètent des protéases avec des capacités de lyse des cellules normalement présentes dans le poumon. Les exacerbations de BPCO s'associent à une forte augmentation des neutrophiles, qui peuvent être alors retrouvés dans le lavage broncho-alvéolaire. (Balbi et al., 1997, Bridevaux).

### *Atteinte pulmonaire : rôle du stress oxydatif*

Dans de nombreuses maladies chroniques, les réactions inflammatoires présentées précédemment et des remaniements tissulaires engageant un **stress oxydatif** (c'est-à-dire une incapacité pour un organe ou des cellules, à se défendre contre l'agression des oxydants **Encadré N°4**). Or, d'après de très nombreuses études, le stress oxydatif jouerait un rôle important dans la physiopathologie pulmonaire de la BPCO (Langen et al., 2003 ; Rahman et al., 1999) : présence d'oxydants dans la fumée de cigarette (McNee et al., 2000 ; Zang et al., 1995), excès d'oxydants dans les gaz d'origine respiratoire de patients BPCO (Dekhuijzen et al., 1996 ; Pinamonti et al., 1998), présence de lésions moléculaires, cellulaires et tissulaires susceptibles d'être induites par les oxydants (Boots et al., 2003 ; McNee et al., 2001; **Encadré N°4**).

Par ailleurs, l'inflammation joue un rôle important dans la genèse du stress oxydatif pulmonaire. En effet, les polynucléaires neutrophiles comme les macrophages dont le recrutement et l'activation sont caractéristiques de l'inflammation bronchique de la BPCO, constituent des sources importantes d'oxydants (**Encadré N°4** ; Biernacki et al., 2003). Ces phagocytes utilisent le stress oxydatif comme moyen de lutte contre l'infection, et la phagocytose représente l'aspect bénéfique de cette réaction inflammatoire

**Encadré N°3 : Rôle de l'inflammation**



Capacité des macrophages à sécréter des **médiateurs de l'inflammation** (TNF- $\alpha$ , l'IL-8 et LTB<sub>4</sub>)

= rôle clé dans la pathogenèse de l'emphysème en attirant des neutrophiles.

(Saetta et al., 1999 ; Keatings et al., 1996)



Type emphysemateux ou « Pink Puffer » (Selon Netter)



Type « bronchiteux chronique » ou « Blue bloater » (Selon Netter)

**Bronchite chronique** = Altération de la composition du mucus et du nombre, taille et fonction des glandes muqueuses (Jeffery et al., 2001).

Altérations de l'épithélium qui résultent en une diminution de la clearance mucociliaire, une colonisation bactérienne secondaire et un terrain d'autant plus propice à une destruction du parenchyme pulmonaire.

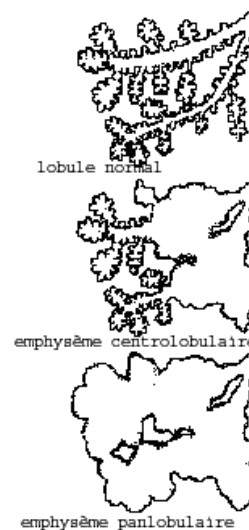
(Chung et al., 2003)

**Emphysème** = destruction des bronchioles respiratoires (distales aux terminales) (Fletcher, Thorax 1984).

**Emphysème centrolobulaire** : Inflammation des petites voies aériennes qui s'étend au parenchyme pulmonaire, favorisant une destruction des parois alvéolaires et un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales

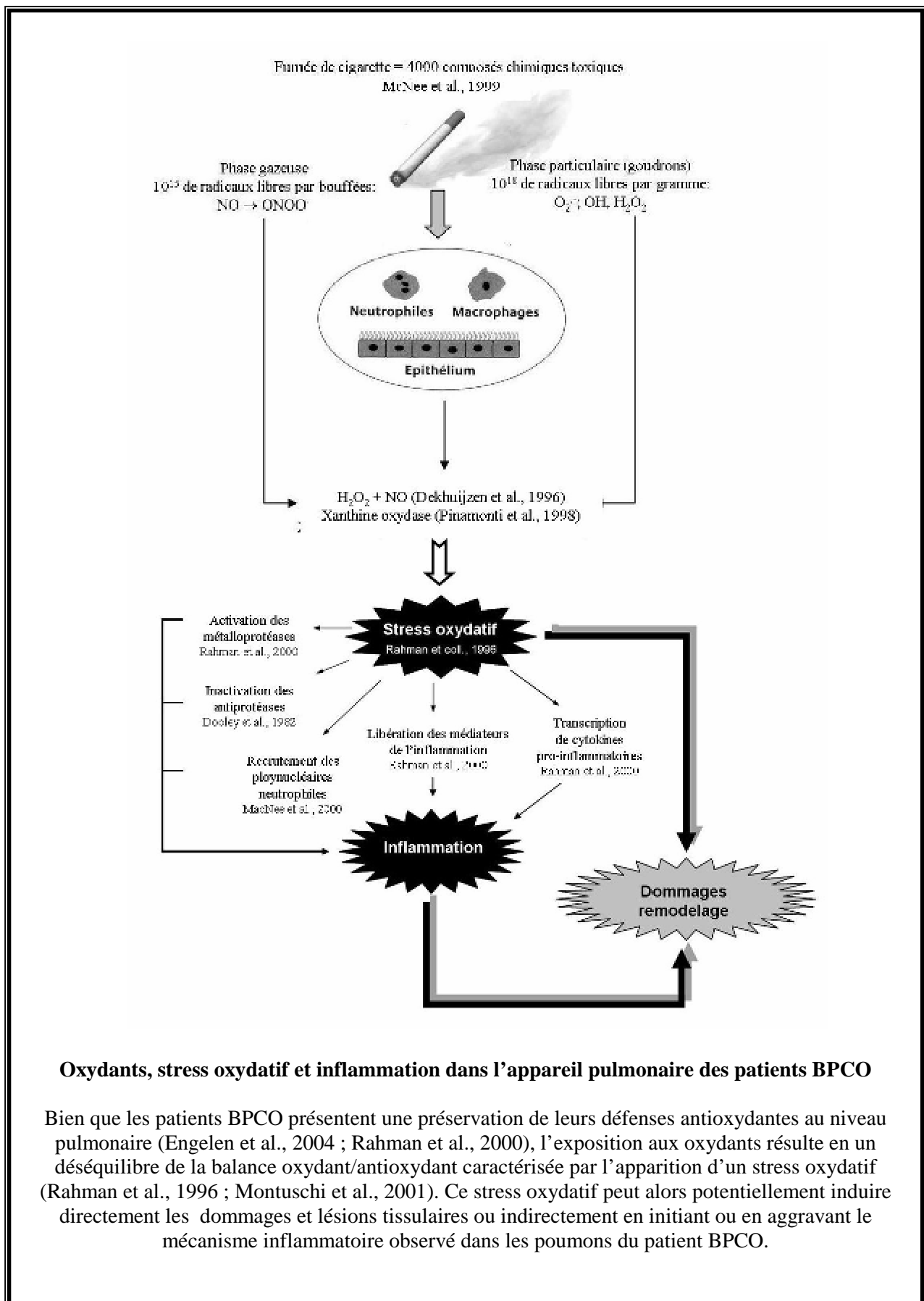
**Emphysème Panlobulaire** : Perte d'élasticité et destruction de l'architecture pulmonaire = déséquilibre entre l'activité des enzymes protéolytiques et antiprotéasique, consécutif au déficit génétique en  $\alpha$ 1-antitrypsine.

(De Meo et al., 2004).





## Encadré N°4 : Rôle du stress oxydatif



En retour, le stress oxydatif peut produire ou entretenir un processus inflammatoire (Rahman et al. 2000). A l'heure actuelle, il est difficile de dire si le stress oxydatif est une cause ou une conséquence de l'inflammation chez les patients BPCO mais ces deux processus pathogéniques sont initiés et aggravés par l'intoxication tabagique et participent à la physiopathologie de la BPCO.

### *Atteinte pulmonaire : conséquence ventilatoire*

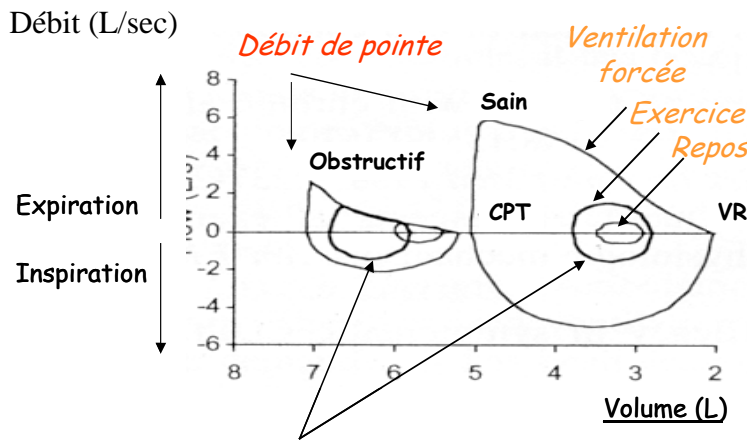
Chez le sujet porteur d'une BPCO, la diminution du débit expiratoire entraîne plusieurs conséquences. La première est une **augmentation du temps requis pour l'expiration** : selon l'importance de la limitation ventilatoire et du volume à exhaler, l'expiration n'est pas pleinement achevée avant le début de l'inspiration suivante et (i) d'une part la pression ne revient pas au niveau de la pression de relaxation du système respiratoire et il existe une pression positive de fin d'expiration (PEEP intrinsèque) et (ii) le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) augmente, ce qui définit l'hyperinflation dynamique. Ces phénomènes sont responsables d'une incapacité importante à l'exercice (**Encadré N°5**).

Il existe de plus des conséquences en terme ventilatoires (produit de la fréquence respiratoire par le volume courant). Au cours d'un effort, un sujet sain augmente son volume courant en augmentant à la fois le volume pulmonaire de fin d'inspiration (EILV) vers sa capacité pulmonaire totale (CPT), et en diminuant son EELV. Ceci est possible jusqu'à l'exercice maximal et on admet classiquement qu'il est limité par son système cardiovasculaire. Le patient BPCO présente, en revanche, une difficulté à augmenter sa ventilation pour subvenir aux besoins métaboliques induits par l'exercice, parfois même pour un niveau d'effort modéré. Les patients débutent déjà l'exercice avec une plus grande CRF (**hyper-inflation statique**) et **l'hyper-inflation dynamique** (élévation de EELV, **Encadré N°5**), causée par l'augmentation de la demande ventilatoire au cours de l'exercice, limite l'expansion du volume courant (O'donnell et al., 1993). L'hyperinflation pulmonaire, conséquence mécanique directe de l'obstruction, joue ainsi un rôle majeur dans l'apparition de la dyspnée (O'Donnell et al., 1993) et la limitation des capacités d'exercice du patient BPCO (Diaz et al., 2000).

De plus, l'inefficacité mécanique du diaphragme due à l'hyper-inflation dynamique, contribue encore à élever le métabolisme énergétique chez le BPCO. La stratégie adoptée par le patient BPCO consistant à respirer à des niveaux de volume pulmonaire élevés conduit, en effet, à

**Encadré N°5 : De l'atteinte primaire à l'intolérance à l'effort**

**Hyper-inflation dynamique chez un patient BPCO**



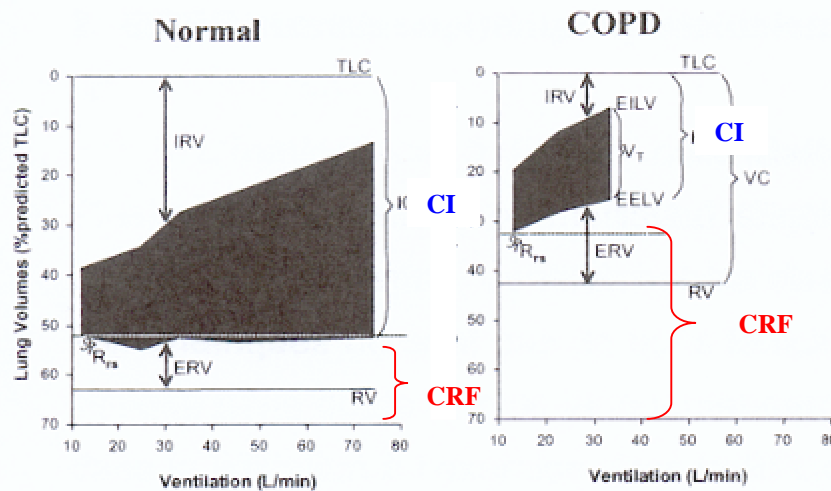
*Pour un même effort ventilatoire : un sujet obstructif est beaucoup plus proche de ses capacités maximales qu'un sujet normal*

Pour augmenter son débit ventilatoire, le patient BPCO doit **respirer à un plus haut niveau de volume pulmonaire**, alors que sa capacité pulmonaire est plus réduite.

L'augmentation de son volume courant est ainsi rapidement limitée et l'augmentation de sa fréquence respiratoire conduit à une **diminution du temps requis pour l'expiration**.

L'épuisement progressif de la réserve expiratoire, concomitant d'une diminution de la capacité inspiratoire (CI) conduit à une **limitation ventilatoire précoce à l'effort** (l'hyperinflation dynamique)

(O'donnell et al., 1993, Diaz et al., 2000)



L'évaluation de ce processus est réalisée par la **mesure de la CI** dont la diminution reflète, en miroir, l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle

(CRF = volume de réserve expiratoire + volume résiduel soit *ERV + RV sur le graphique*)

(O'Donnell, 2001)

Ce phénomène se produit pour une valeur de CRF supérieure à 120% de la théorique (European Respiratory Society, 2001)

IC : Capacité inspiratoire; VC = Capacité vitale; VT : Volume courant ; IRV : Volume de réserve inspiratoire ; ERV : volume de réserve expiratoire; EILV = volume de fin d'inspiration; EELV = volume de fin d'expiration ; RV : Volume résiduel; TLC : Capacité pulmonaire totale ; Théo : Théorique

⇒ **Essoufflement précoce et anormal au cours de l'effort**

augmenter la charge de travail des muscles inspiratoires et à modifier la relation tension-longueur des fibres musculaires du diaphragme, diminuant ainsi sa force de contraction. L'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) (ou distension pulmonaire) est ainsi responsable d'une augmentation du travail respiratoire et du coût en oxygène de la ventilation. Alors qu'il représente 5% chez le sujet sain, celui-ci représente 15 à 20% chez l'insuffisant respiratoire chronique sévère (O'donnell et al., 1993). Chez ces patients, l'augmentation du coût de la ventilation à l'effort peut nécessiter une redistribution du débit cardiaque des muscles périphériques vers les muscles respiratoires et ainsi limiter le débit sanguin et l'extraction en oxygène des muscles périphériques (Maltais et al., 1998).

Ainsi, le principal mécanisme pathogénique de la BPCO est une réponse inflammatoire anormale et chronique des voies aériennes qui conduit à une diminution progressive des flux expiratoires et de l'apparition d'une obstruction bronchique chronique.

La BPCO se caractérise essentiellement par une infiltration prédominante de macrophages et de protéines pro inflammatoires qui s'accompagne d'un stress oxydatif, tous deux responsables de l'apparition progressive d'un remodelage tissulaire pulmonaire perdant alors en efficacité.

Par son « silence » et son « irréversibilité », la BPCO conduit progressivement à une forte consommation de soins et ainsi à un coût élevé pour les organismes payeurs, et surtout à une intolérance à l'effort qui conduit à une incapacité importante dans les activités de la vie quotidienne des patients.

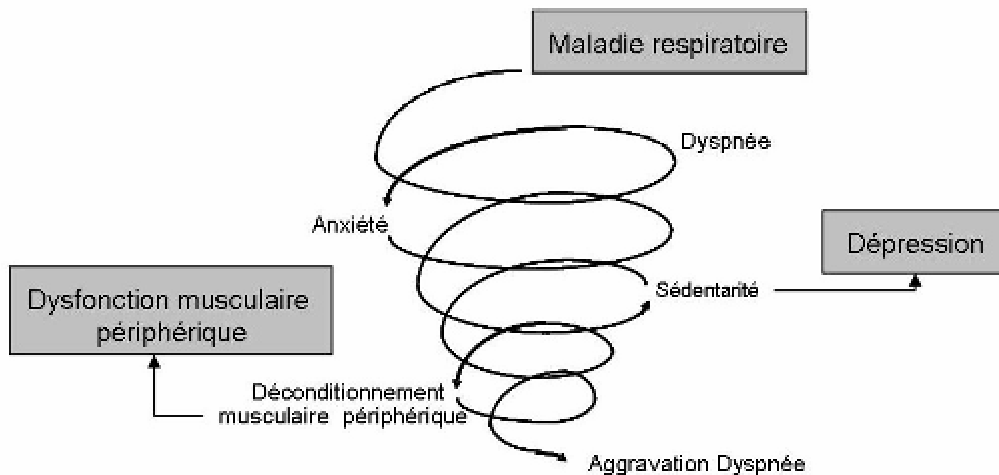
### *Atteinte pulmonaire et dyspnée*

La **dyspnée** est le premier symptôme ressenti cliniquement par le patient BPCO. Définie comme « la **perception consciente d'une dysharmonie entre la demande ventilatoire et les possibilités mécaniques du système thoraco-pulmonaire** » (Guénard et al., 1993), la dyspnée est la perception anormale, pénible et anxiogène d'un **inconfort respiratoire**. Elle est verbalisée par le patient par des périphrases, des images, des émotions : « je manque de souffle », « je suis fatigué, essoufflé », « j'ai le souffle coupé »... parmi les symptômes ressentis par les patients BPCO, la dyspnée constitue celui dont la connotation pénible est la plus nette. Elle envahit le patient, le domine, le limite. Elle est là, lui rappelant sa maladie, à chaque geste et à chaque mouvement. Elle constitue le facteur principal du handicap et de la morbidité de la BPCO, limitant les possibilités d'effort (O'Donnell et al., 2001), et altérant très significativement la qualité de vie (Yohannes et al., 1998).

Les mécanismes de la dyspnée ont été étudiés par de nombreux travaux physiologiques et ses mécanismes pourraient varier selon les affections en cause (insuffisance cardiaque, asthme, etc...). Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la sensation de dyspnée : la stimulation des chémorécepteurs (responsables d'une sensation de soif d'air), la stimulation de récepteurs des voies aériennes ('récepteurs à l'irritation' responsable d'une sensation d'oppression périthoracique, 'chest tightness'), ou l'augmentation de l'effort respiratoire ('sens de l'effort') (Manning et al., 1995). Un lien étroit a été démontré entre hyperinflation dynamique et sévérité de la dyspnée (O'Donnell et al., 1993). Chez les patients BPCO, compte tenu de l'altération de la mécanique respiratoire et de la présence d'une hyperinflation pulmonaire (existant parfois même au repos), les muscles inspiratoires doivent surmonter une pression positive intrinsèque avant que leur contraction ne devienne effectivement inspiratoire. Cette charge élastique imposée à un muscle en situation défavorable altère sa performance (Hayot et al., 1998) et constitue une source de dyspnée importante (Demedts et al., 1990). De même, les facteurs qui augmentent les besoins ventilatoires au cours de l'effort (quantité d'air ventilé à niveau d'effort considéré) agissent sur la sensation de dyspnée par l'intermédiaire de l'augmentation du travail de ces muscles respiratoires. C'est par cet intermédiaire que les facteurs musculaires périphériques pourraient avoir un rôle sur la sensation de dyspnée. Enfin, les éléments qui augmentent la commande des muscles respiratoires (réponse à l'élévation de la résistance des voies aériennes, métaborécepteurs et/ou ergorécepteurs musculaires, chémorécepteurs, fatigabilité musculaire qui s'accompagne d'une élévation de la commande pour la même tâche) peuvent augmenter la sensation de dyspnée. Le déséquilibre entre influx

## Encadré N° 6 : BPCO et dyspnée

### La spirale de la dyspnée



L'adaptation de tout patient BPCO à cette maladie « dyspnéisante » est une sédentarisation qui a pour conséquence :

- Un isolement social et affectif des patients (Mikkelsen et al., 2004 ; McCathie et al., 2002).
- Une détérioration progressive des muscles périphériques ou déconditionnement.

- **La dyspnée possède une traduction plus vaste que la symptomatologie respiratoire**
- **D'une maladie respiratoire, la BPCO devient une maladie générale, avec de nombreuses répercussions psychosociales et systémiques**

(Wagena 2005)

### La dyspnée d'effort est cotée grâce à la classification de la Medical Research Council

(Bestall, 1999)

- ✓ **Classe I:** « Je suis essoufflé uniquement pour des efforts intenses »
- ✓ **Classe II:** « Je ressens un essoufflement lorsque je me précipite sur du plat ou que je monte une petite colline »
- ✓ **Classe III:** « Je marche plus doucement que les personnes de mon âge à cause de mon essoufflement ou je dois m'arrêter pour respirer si je garde mon allure »
- ✓ **Classe IV:** « Je m'arrête pour respirer après 100 m ou après quelques minutes sur du plat »
- ✓ **Classe V:** « Je suis trop essoufflé pour quitter la maison »

efférents à destinée des muscles respiratoires (commande motrice) et les afférences thoraciques et/ou pulmonaires traduisant le changement de longueur du muscle ou du volume pulmonaire est avancée comme théorie générale expliquant la dyspnée (Manning et al., 1995).

Par son caractère anxiogène, la dyspnée conduit le patient BPCO à réduire l'effort physique et à éviter toute activité physique (**Encadré N°6**). Le patient entre alors dans la **spirale du « déconditionnement »** musculaire, elle-même génératrice de dyspnée (Préfaut et al., 1995, extrait de Young et al., 1983). En effet, conduisant à une diminution des fibres oxydatives de type I au profit des fibres glycolytiques, l'hypoactivité génère une modification des conditions physico-chimiques musculaires qui, directement ou indirectement, stimule les centres respiratoires, aggravant l'hyperventilation et la dyspnée. La dyspnée apparaît progressivement lors des activités quotidiennes et parfois même jusqu'au repos, chez certains patients qui présentent les stades les plus avancés de la BPCO (VEMS inférieur à 30% de la valeur théorique). En effet, certains patients peuvent ainsi présenter des réductions de plus de 80% de la distance au test de marche de 6 minutes par rapport à des sujets sains (Poulain et al., 2003 ; Carter et al., 2003).

### *Atteinte pulmonaire et insuffisance respiratoire chronique*

Chez certains patients BPCO, il existe une altération des échanges gazeux pulmonaires au repos (**Encadré N° 7**). Depuis les travaux pionniers conduits dans les années 60, il est établi que les anomalies des relations entre la ventilation et la perfusion pulmonaire constituent le principal facteur déterminant l'anomalie des échanges gazeux pulmonaires (Wagner et al., 1977). L'apport d'oxygène et l'élimination du gaz carbonique ne sont plus assurés : une **hypoxémie** (diminution de la pression partielle en O<sub>2</sub> dans le sang) et/ou une hypercapnie (augmentation de la pression artérielle en CO<sub>2</sub>) se développent.

L'existence de différents types d'altérations physiopathologiques de cette maladie, tels que les lésions des voies aériennes, l'emphysème et/ou les anomalies vasculaires pulmonaires, conduit à une diversité des profils de ce type d'atteinte (Marrades et al., 2003). Cependant, le principal mécanisme de l'altération des échanges gazeux pulmonaires au cours du développement de la BPCO est une inhomogénéité de ces rapports ventilation/perfusion, favorisant de manière chronique l'apparition d'une hypoxémie dans le sang artériel.

Chez le patient BPCO, l'hypoxémie peut apparaître d'abord de manière intermittente, au cours d'une exacerbation de la maladie, pendant le sommeil ou lors de la réalisation d'exercices intenses (Chaouat et al., 1997 ; Palange et al., 2000), ou encore lors d'activités plus proches de la vie quotidienne telles que la marche, la toilette ou les repas (Soguel et al., 1996, Poulain et al., 2003). Progressivement, avec l'évolution de la pathologie, la présence de l'hypoxémie est objectivée dès le repos et de manière chronique. Par convention, on définit alors l'hypoxémie chronique comme modérée pour une PaO<sub>2</sub> de repos comprise entre 60 et 70 mm Hg, et comme sévère lorsque la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 60mmHg.

L'hypoxémie peut être délétère pour l'organisme pour de multiples raisons, et principalement parce qu'elle constitue le point de départ des répercussions sur la circulation pulmonaire et le cœur droit de la BPCO, en conduisant notamment à l'hypertension artérielle pulmonaire (Pp > 20 mm Hg au repos) (Weitzemblem et al., 1994). L'hypoxémie semble être également associée à de nombreuses complications extra-pulmonaires de la BPCO, telles que l'inflammation systémique (Takabatake et al., 2000), la dénutrition (Cano et al., 2002 ; Raguso et al., 2004) ou le déficit hormonal (Semple et al., 1981).

Lorsque l'hypoxémie s'aggrave de manière chronique et en deçà d'une limite (PaO<sub>2</sub> < 55mmHg ; SPLF, 2003), le patient entre dans le stade de **l'insuffisance respiratoire chronique obstructive** (IRCO). Selon l'ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire, en France), l'IRC représente un handicap respiratoire fréquent, de mauvais pronostic et très coûteux pour la collectivité. En effet, hormis les indications très limitées de traitement radical (greffe pulmonaire), une partie importante du traitement de l'IRC se fonde sur la correction des anomalies des gaz du sang et l'indication d'une oxygénothérapie au long cours (**Encadré N°7**).

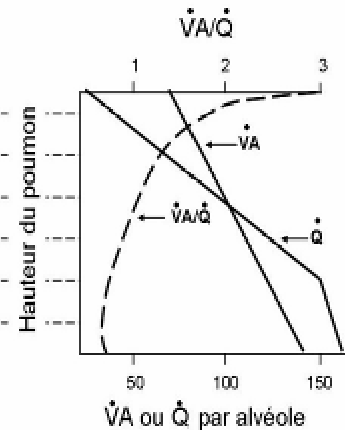
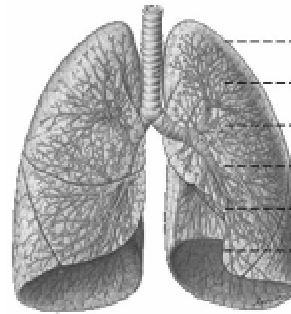
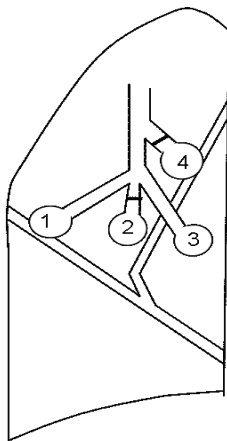
Une fois apparue, l'espérance de vie est généralement inférieure à 10 ans. En effet, les insuffisants respiratoires chroniques par BPCO ont ainsi un pronostic vital sombre avec plus de 50% de décès à 5 ans, malgré l'oxygénothérapie de longue durée (Veale et al., 1998, Chailleux et al., 1996 et 2003). Globalement, la médiane de survie au cours de l'IRC est de 3 ans pour les BPCO, alors qu'elle est de 6,5 à 8 ans dans les affections neuromusculaires et les cyphoscolioses, et d'un an en cas de fibrose ou de pneumoconiose (Chailleux et al., 1996, 2003). Au sein du registre de l'observatoire de l'ANTADIR, la mortalité globale moyenne à un an des IRC, toutes étiologies confondues, est de 25% (ANTADIR).



**Encadré N°7 : BPCO et IRC**

**Rapports ventilation/perfusion**

Le 1<sup>er</sup> rôle du système respiratoire est de fournir l’oxygène, indispensable à la production d’énergie, et d’évacuer le dioxyde de carbone, produit par le métabolisme. Une adéquation entre les rapports ventilation alvéolaire et perfusion est indispensable pour une surface d’échange pulmonaire fonctionnelle.



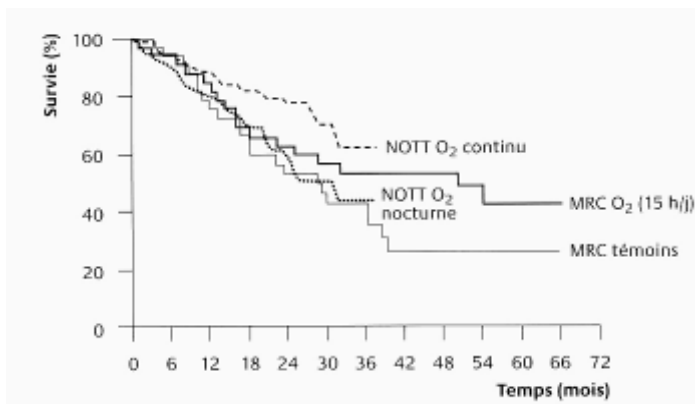
*Fonctionnalité de la surface d’échange :*

- Unité 1 : bien ventilée et bien perfusée
- Unité 2 : non ventilée, non perfusée
- Unité 3 : ventilée mais non perfusée
- Unité 4 perfusée mais non ventilée

Les unités 2 à 4 sont des facteurs importants d’altération de la capacité d’échange pulmonaire

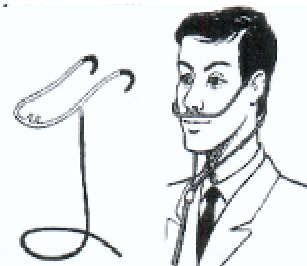
*Inhomogénéité du rapport ventilation/perfusion (VA/Q)* La ventilation alvéolaire et la perfusion ne sont pas également distribuées dans tout le poumon. Dans la partie supérieure du poumon, le rapport est élevé, ventilation > perfusion. Dans la partie inférieure, perfusion > ventilation = le rapport VA/Q est donc bas. C’est une sorte de « réserve » autorisant l’adaptation à certaines situations particulières telles que l’exercice. En effet, celui-ci induit une homogénéisation de ce rapport VA/Q se caractérisant par une augmentation de la ventilation et de la perfusion se distribuant préférentiellement dans les territoires qui étaient les moins ventilés et les moins perfusés.

*Oxygénothérapie et amélioration de la survie chez les patients BPCO*



*Lunettes nasales*

Mode de raccordement à la source d’oxygène le plus utilisé



L’étude anglaise du Medical Research Council (MRC) et L’étude américaine du Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (NOTT) ont été à l’origine de la prescription d’une oxygénothérapie de manière continue et à raison de 15h par jour chez les patients BPCO présentant une IRCO.

C'est dire que le pronostic de l'insuffisance respiratoire chronique reste très sombre malgré l'amélioration de survie apportée par l'oxygénothérapie et les techniques de ventilation à domicile au long cours (Etudes MRC et NOTT, Leger et al., 1994) sans compter que la qualité de vie des patients sous OLD est médiocre (Okubadejo. et al., 1996a et 1996b)

Enfin, le coût pour la collectivité est considérable. Comme dans beaucoup d'affections chroniques, ce sont les formes les plus évoluées de la maladie avec IRC qui utilisent la plus grande part des ressources économiques. Aux Etats-Unis, 10% des patients concentrent 50% des coûts hospitaliers. (Sullivan et al., 2000).

### *Atteinte pulmonaire et exacerbations*

L'exacerbation de la BPCO n'a pas de définition reconnue de façon universelle, néanmoins, trois critères cliniques associés ou non, sont pris en considération dans le milieu clinique : il s'agit d'une **augmentation du volume de l'expectoration**, d'une modification de **l'expectoration qui devient purulente** et d'une **aggravation de la dyspnée**. La gravité des exacerbations est très variable : 50% des exacerbations sans gravité passent inaperçues et si beaucoup sont traitées à domicile, le recours à une hospitalisation est souvent nécessaire, éventuellement dans une unité de soins intensifs, soit du fait d'une dyspnée invalidante, soit du fait d'une insuffisance respiratoire aiguë (Kessler et al., 1999). Ces séjours hospitaliers sont en partie responsables du coût élevé de la prise en charge de la BPCO dans les pays occidentaux. La survenue d'une exacerbation de la BPCO et la répétition de ces épisodes sont des facteurs de mauvais pronostic. De plus, les exacerbations de BPCO constituent une source de détérioration de la qualité de vie des patients (Kessler et al., 1999)

Les causes des exacerbations de BPCO sont multiples et peuvent parfois être intriquées. Les infections trachéo-bronchiques représentent la cause la plus fréquemment identifiée d'exacerbation (Papi et al., 2006). Souvent d'origine virale, elles favorisent le développement d'une infection bactérienne (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*). La pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>, ozone) peut également être incriminée (Kessler et al., 1999). Une pneumopathie infectieuse, un pneumothorax, une embolie pulmonaire, une défaillance cardiaque gauche peuvent simuler une exacerbation de la BPCO. Enfin, il existe d'autres causes plus rares d'exacerbation de BPCO, comme la prise de médicaments déprimant les centres respiratoires (benzodiazépines par exemple) (Kessler et al., 1999) mais dans un nombre non négligeable de cas, le facteur

déclenchant n'est pas mis en évidence. Une étude récente s'est intéressée aux facteurs de risques de ré hospitalisation chez 129 patients admis pour une exacerbation. La combinaison d'une mauvaise qualité de vie (Saint George Respiratory Questionnaire), d'une hypercapnie ( $\geq 45$  mmHg) et d'une hospitalisation dans l'année précédente est prédictive d'une forte probabilité de réadmission à un an (Almagro et al., 2006). En cas d'exacerbation grave, le risque de rechute est en effet élevé : 50% des patients seront réadmis à l'hôpital dans les 6 mois pour une récurrence. (Kessler et al., 2006). Plusieurs études ont mis en évidence d'autres facteurs prédictifs d'exacerbation grave ou de rechute. Ces facteurs confirment l'expérience clinique: un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) abaissé, une hypoxémie, une hypercapnie sont associés à un risque élevé d'exacerbations graves (Miravittles et al., 2006, Ong et al., 2005).

### *Atteinte pulmonaire : Traitements ?*

Il existe des moyens d'éviter que la maladie évolue dès lors qu'elle est diagnostiquée. Le traitement préventif consiste à **arrêter la consommation de tabac** ou l'exposition aux toxiques dès l'apparition des premiers signes de la maladie (toux et expectoration).

De plus, un certain nombre de médicaments peuvent être indiqués aux patients BPCO, à tous les stades de la maladie. Les traitements « **broncho-dilatateurs** » constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (SPLF, 2003). Généralement inhalés, ces médicaments ont pour propriété de dilater les bronches, ce qui contribue à améliorer le passage de l'air : ils réduisent ainsi la dyspnée, améliorent la tolérance à l'exercice et la qualité de vie (Mahler et al., 1999 ; Rutten Van Molken et al., 1999). Une réduction de la fréquence des exacerbations chez les patients traités est également observée (Mahler et al., 1999 ; Friedman et al., 1999). Le bénéfice clinique relaté par le patient prime sur l'éventuelle amélioration des débits expiratoires. Les raisons de ce bénéfice clinique tiennent à une réduction de l'hyper-inflation dynamique (O'Donnell et al., 2003b).

Les « **corticoïdes** » ont également un intérêt. Ils peuvent être proposés par voie inhalée pour diminuer l'inflammation des bronches dans les formes évoluées de la maladie. Ils sont parfois prescrits par voie orale en cas de poussée (exacerbation) de la BPCO à tous les stades de la maladie. Peu d'études se sont intéressées aux corticostéroïdes inhalés dans la BPCO (Vestbo et al., 1999, Burge et al., 2000, Alsaedi et al., 2002), mais elles montrent que les corticostéroïdes inhalés au long cours ne ralentissent pas la vitesse du déclin de VEMS,

facteur pronostique majeur de la maladie et n'améliorent pas la survie à long terme. Seule l'association corticostéroïde inhalé et bêta-2-mimétiques de longue durée d'action suggère une réduction de la fréquence des exacerbations répétées chez des patients sévères (Mahler et al., 2002), autorisant une indication de corticostéroïdes par voie inhalée chez les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie (SPLF, 2003). Enfin, les corticostéroïdes par voie orale ne sont pas recommandés au long cours, car ils induisent des effets secondaires trop importants et en particulier une altération des tissus musculaires (Fischer et al., 1996).

Les **antibiotiques** sont utilisés lors des poussées de la maladie mais leur emploi ne doit pas être systématique. Les stratégies de recherche sur les anti-inflammatoires s'orientent aujourd'hui plus vers l'inhibition du chimiotactisme ou de l'activation des polynucléaires neutrophiles en utilisant les bloqueurs des différents aspects de la biologie de ces cellules. La restauration de l'équilibre protéase-antiprotéase en faveur d'un excès d'antiprotéases est une seconde voie de recherche. Par ailleurs, l'inhibition des cytokines et chimiokines pulmonaires spécifiques de la BPCO présente également un intérêt potentiel.

L'identification de nouvelles thérapeutiques plus spécifiques de la pathogenèse inflammatoire de la BPCO est actuellement en route. Cependant, malgré l'amélioration des traitements, le **pronostic de la BPCO reste mauvais** et il n'existe pas de traitement qui puisse guérir la BPCO.

Parmi celles-ci, la place des **antioxydants** dans le traitement de la BPCO est en cours d'investigation. En effet, un apport alimentaire en vitamines C et E et en caroténoïdes est associé à une prévalence plus faible des symptômes de BPCO et à un VEMS supérieur (Rautalahti et al., 1997). De plus, la N-acétylcystéine, l'antioxydant le plus largement étudié et utilisé dans la BPCO reste (Dekhuijzen et al., 2004) est considérée comme un agent thérapeutique dans les maladies caractérisées par un stress oxydatif et par des dommages oxydatifs (Kelly et al., 1998) grâce à sa capacité à conduire à la synthèse de GSH, principal antioxydant présent dans la cellule. Cependant, il existe peu d'étude ayant investigué le bénéfice d'un traitement aux **antioxydants** chez les patients BPCO, et l'étude récente de Decramer et al (2005), montre que le traitement à la NAC (600mg par jour sur une période de 3 ans) vs placebo n'affecte pas la détérioration du VEMS, de la CV ou la précocité des exacerbations, ou encore la détérioration de la santé générale des patients, suggérant que les résultats restent controversés. La question d'une administration en routine et au long cours de la NAC chez les patients BPCO et de son coût bénéfique reste donc ouverte à l'heure actuelle.

## 2. De l'atteinte pulmonaire à une pathologie générale

Comme nous l'avons précisé plus haut, la BPCO est tout d'abord une maladie respiratoire, dont les premiers symptômes se caractérisent par une dyspnée et une diminution de la tolérance à l'effort, en lien avec la limitation ventilatoire. Mais par sa chronicité et sa physiopathologie, la BPCO est responsable de nombreuses complications secondaires qui vont potentialiser les effets de l'atteinte primaire et entraîner le patient dans une véritable **maladie générale** (Agusti et al., 2003 ; Wouters et al., 2002). Parmi les multiples comorbidités qui lui sont associées, les principales sont : l'inflammation systémique, les maladies cardiovasculaires, la dénutrition, la dépression, le déficit hormonal et la dysfonction musculaire. Compte tenu de l'impact sur la mortalité des pathologies associées telles que les maladies cardiovasculaires, la dénutrition et la perte de masse maigre, ces manifestations extra-pulmonaires sont des éléments cliniques significatifs (Watz et al., 2006).

### *Conséquences vasculaires pulmonaires*

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication fréquente dans l'histoire naturelle de la BPCO comme une conséquence de l'hypoxémie alvéolaire (Fishman et al., 1976). En effet, les maladies pulmonaires sont très souvent associées à des désordres de l'appareil cardio-vasculaire de par les interactions cœur-poumon. Les atteintes structurales et fonctionnelles du cœur, en rapport avec des anomalies de l'appareil pulmonaire, sont regroupées sous le nom générique de "**cœur pulmonaire**" définissant cliniquement une hypertrophie et/ou une dilatation du ventricule droit, pouvant conduire à des formes plus évoluées de la maladie telles que l'insuffisance cardiaque droite (Sietsema et al., 2001).

En raison de l'hypoxie tissulaire et de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique qu'elle induit, l'**hypoxémie alvéolaire chronique** est une des principales causes d'HTAP proposées dans la BPCO (Schulman et al., 1992; Sietsema et al., 2001). Par le remodelage vasculaire qu'elle induit, une vasoconstriction pulmonaire pré-capillaire est à l'origine de l'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire, pouvant s'aggraver de façon brutale et importante lors des exercices physiques (Weitzenblum et al., 1994 ; Barbera et al., 2000). Comme chez les sujets sains, il existe une variabilité inter-individuelle dans la réponse à l'hypoxie alvéolaire. Les patients « bons répondeurs » qui présentent une réactivité artérielle et artériolaire pulmonaire élevée sont ceux qui sont prédisposés à un remodelage vasculaire marqué et à produire une HTAP (Weitzenblum et al., 2005). Par ailleurs, une prédisposition

génétique liée au gène 5HTT pourrait être un facteur d'HTAP chez les BPCO. (Eddahibi et al., 2003).

**L'hypertension artérielle pulmonaire représente alors le point de départ des répercussions sur la circulation pulmonaire et le cœur droit de la BPCO.** L'hypertrophie du ventricule droit est un des mécanismes de compensation consécutive afin de maintenir un débit cardiaque dans les limites physiologiques (Weitzenblum et al., 1994). Par contre, dans les cas d'hypoxémies graves, une altération de la contractilité du ventricule droit peut exister, favorisant l'apparition d'une dysfonction cardiaque droite voire d'insuffisance cardiaque (Weitzenblum et al., 1994).

L'hyper-inflation dynamique peut également exercer des effets délétères sur l'hémodynamique) en diminuant l'afflux de sang dans le ventricule droit au cours de l'exercice (Sietsema et al., 2001). Enfin, l'hypertension artérielle pulmonaire est associée à un taux de mortalité plus élevé et a été identifiée comme un facteur d'augmentation des coûts de santé (Barbera et al., 2000).

### *Dénutrition*

Dans le contexte de l'IRC, des études mettent en évidence le rôle délétère de la dénutrition, indépendamment des données fonctionnelles respiratoires (Celli et al., 2004; Cano et al., 2002). Les mécanismes de la dénutrition au cours des BPCO et de l'IRC sont de mieux en mieux compris et ont fait l'objet de nombreux travaux (Chailleux et al., 1996, Celli et al. 2004, Cano et al., Schols et al.1993) et de revues récentes (Pison et al., 1998, Schols et al., 2000). Globalement et de façon simplifiée, la prise alimentaire de ces patients, normale dans l'absolu, est inadéquate pour faire face à des **dépenses énergétiques accrues**. L'insuffisance respiratoire chronique grave est associée à un déficit de masse corporelle en terme quantitatif (perte de poids) et qualitatif (perte de masse maigre).

Les conséquences fonctionnelles de cette dénutrition qui porte sur la masse maigre sont majeures chez le BPCO et l'IRC. Outre le surcroît de mortalité (Gray-Donald et al., 1996, Schols et al., 2000), la dénutrition a un impact très important sur la qualité de vie de ces patients, leur tolérance à l'effort et le recours au système de soins (Schols et al., 1998, Landbo et al, 1999).

Enfin, une **intervention nutritionnelle** pourrait améliorer l'état nutritionnel et la survie des patients atteints de BPCO (Schols et al., 2000). Cependant, l'impact réel de ce type d'intervention mériterait d'être confirmé et l'appréciation de l'état nutritionnel des IRC et des BPCO mériterait une étude de la composition corporelle puisque l'on sait que 20% des BPCO et 40% des insuffisants respiratoires ont une perte de masse maigre significative alors que leur poids est très proche des valeurs théoriques (Cardena et al., 2001).

### *Déficit hormonal et ostéoporose*

Le rôle d'une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique a été souligné au cours de l'IRC (Kyle et al., 2001, Pichard et al., 1999) et chez les BPCO normoxémiques (Semple et al., 1983). De plus, nous nous adressons à une population majoritairement masculine de plus de 60 ans où la stimulation androgénique décline. En effet, une diminution significative des concentrations sériques de testostérone (Kamischke et al., 1998), de DHEA (Debigaré et al., 2003) et d'IGF-1 (Creutzberg et al., 2003) est observé chez les patients BPCO. Les mécanismes explicatifs de ce déficit hormonal sont essentiellement attribués à l'inflammation systémique, l'hypoxémie et/ou la corticothérapie chronique par voie orale.

### *Dépression et anxiété*

Suite à la perte des capacités fonctionnelles et à l'intolérance aux efforts physiques, la BPCO conduit progressivement à l'arrêt des activités en groupe et à l'isolement, entraînant les malades dans un **cercle vicieux de dépression et d'anxiété** (Wagena et al., 2005, Mikkelsen et al., 2004, Mc Cathie et al., 2002). Les états dépressifs sont fréquents chez les patients BPCO ainsi que les états d'anxiété. La prévalence de la dépression chez les BPCO a été évaluée par des études récentes. Dans une étude transversale réalisée sur 204 patients BPCO, le diagnostic de dépression et/ou d'anxiété est porté chez 132 patients (65 % dont 39 % dépression et 51 % anxiété). Seulement 31 % de ces patients sont traités pour dépression et/ou anxiété (Kunik et al., 2005). Dans leur étude, Stage et al. ont diagnostiqué 23 états dépressifs sur 49 patients BPCO en état stable sur une période de 1 an (soit 47%), dont 33 % sont traités par anti-dépresseurs. (Stage et al., 1998). Parmi les facteurs incriminés dans la sévérité de la dépression, on retrouve la réduction des activités quotidiennes, la fatigue et les troubles du sommeil (Yohannes et al., 1998, Yohannes et al., 2006).

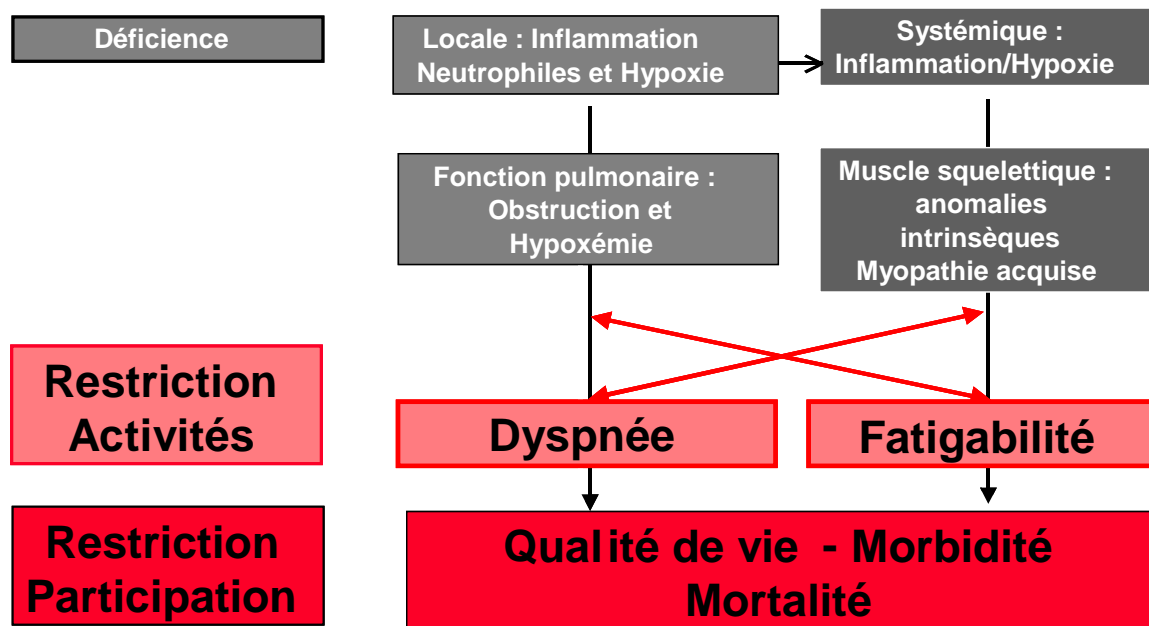
Compte tenu de la classification internationale N°2 de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les maladies chroniques, la BPCO apparaît ainsi clairement comme une maladie générale (**Encadré N°8**), caractérisée par les 3 niveaux d'handicaps : déficience (obstruction, insuffisance respiratoire), incapacité (dyspnée et intolérance à l'effort), désavantage psychosocial (isolement affectif et social).

### *Dysfonction musculaire périphérique*

Enfin, parmi les complications systémiques, la dysfonction musculaire périphérique est un facteur clé dans la physiopathologie de la BPCO car elle domine l'évolution de la maladie, en aggravant la sédentarisation du malade et sa dyspnée. Elle est associée à une fatigue musculaire, à une intolérance à l'effort (Gosselink et al., 1996), à une mauvaise qualité de vie (Grosbois et al., 2002) et même à une diminution de l'espérance de vie (Marquis et al., 2002). Enfin, contrairement à l'atteinte pulmonaire qui est irréversible, la dysfonction musculaire périphérique représente une cause potentiellement réversible. La compréhension de son étiologie permet d'envisager la mise en place de moyens thérapeutiques efficaces.

Constituant le point central de ce travail de thèse, la dysfonction musculaire périphérique sera envisagée de façon plus précise dans le prochain chapitre.



**Encadré N°8 : BPCO = une maladie systémique****D'après la classification internationale des handicaps (OMS)**

L'insuffisance respiratoire chronique peut-être comprise à travers ces 3 éclairages :

- la déficience décrit les atteintes des organes ou systèmes, ici l'altération de l'hématose par maladies obstructives, restrictives ou mixtes
- l'incapacité concerne les limitations rencontrées dans les activités de la vie quotidienne liées à la dyspnée
- le désavantage ou handicap, encore appelé participation (dans la CIH-2), décrit les conséquences en matière d'insertion sociale liées à l'IRC.

(Charpentier 2000)

## **B. DYSFONCTION MUSCULAIRE = facteur clé de la physiopathologie**

Si l'atteinte primaire et la limitation mécanique à l'augmentation de la ventilation qu'elle induit sont la première cause de dyspnée et d'intolérance à l'effort chez les patients atteints de BPCO, une autre cause du handicap s'est révélée au cours de ces dernières années. Il existe en effet de nombreux arguments en faveur de l'existence d'une altération de la fonction musculaire chez le patient BPCO qui devient elle-même un facteur de limitation à l'effort. L'évaluation de la fonction des muscles périphériques, qui se fixe pour objectif de caractériser et de quantifier l'importance de ces altérations (Troosters et al., 2005b), est ainsi devenue un nouvel outil d'investigation clinique dans le domaine de la BPCO.

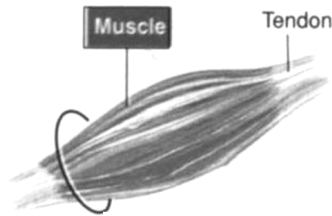
Au cours de ce travail de recherche, nous avons ainsi principalement axé nos travaux sur l'évaluation du quadriceps et donc précisément orienté la revue de la littérature sur ce muscle. Cependant, la dysfonction musculaire n'est pas limitée aux muscles des membres inférieurs, ce qui conduit la communauté scientifique à se poser la question de l'existence d'une véritable myopathie périphérique. Si ce débat reste ouvert actuellement, compte tenu de l'absence de données complètement définitives à ce sujet et de l'existence de controverses, nous proposerons d'identifier les comparaisons qui ont pu être mises en évidence entre les différents muscles périphériques dans la littérature actuelle.

### **1. Manifestation de la dysfonction musculaire périphérique**

#### *Atrophie musculaire*

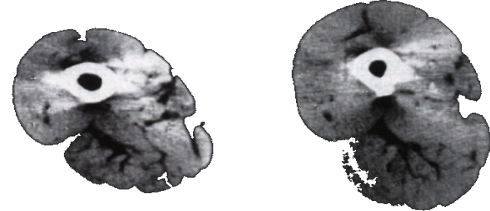
Une diminution de la masse musculaire a tout d'abord été appréciée à l'aide de mesures de la circonférence brachiale et de la créatininurie sur 24 (Schols et al., 1993). Sur une cohorte de 255 patients BPCO, admis en état stable pour une réhabilitation à l'effort, près de 25% des patients atteints d'obstruction modérée, et jusqu'à 40 à 50% des patients les plus sévères (VEMS < 35% prédite) présentaient une diminution de masse musculaire. Dans l'étude de Schols et al. (1993) cette observation a été faite alors que le poids corporel des patients ne présentait pas d'anomalie particulière, ce qui suggère que l'évaluation

**Encadré N°9 : BPCO et Atrophie musculaire**

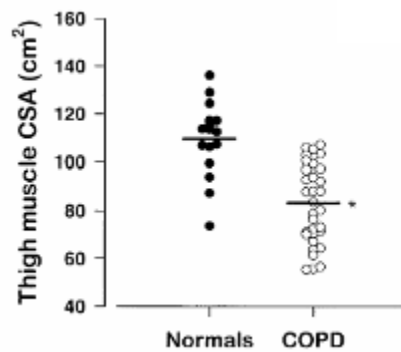


**BPCO**

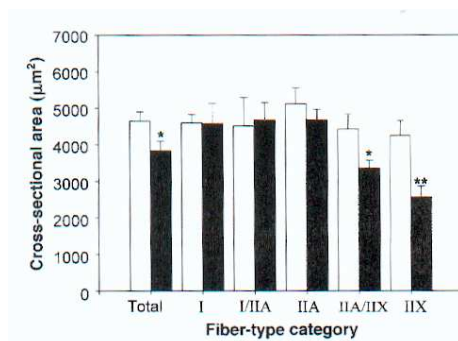
**Sujet sain**



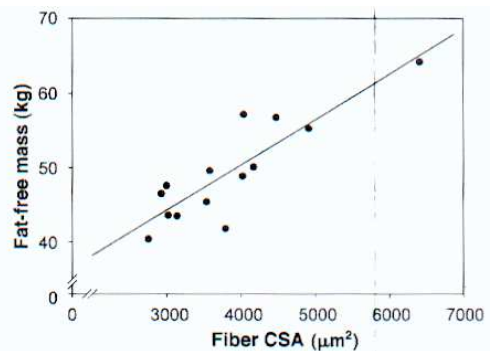
Surface de section transversale du quadriceps chez un BPCO comparativement à un sujet sain (Bernard, 1998)



↓ 30% de la surface de section transversale du quadriceps (Bernard, 1998)



Diminution de la surface de section des fibres musculaires de type IIX et hybrides IIA/IIX (Gosker, 2002)



La réduction de la surface de section des fibres est liée à la réduction de la masse non grasse (Gosker, 2002)

- ⇒ **30 à 40% des patients ont une atrophie musculaire avec une perte préférentielle de masse musculaire (Maltais, 1999)**
- ⇒ **Masse musculaire réduite malgré stabilité poids corporel (Schols, 1993)**
- ⇒ **Surface de section des fibres musculaires réduite en lien avec la réduction de surface / masse musculaire**

de la masse musculaire a une pertinence clinique. Elle constitue un meilleur indice prédictif de la déplétion de la masse maigre que la mesure du poids lui-même qui peut conduire à une sous-estimation de cette dernière chez ces patients (Schols et al., 1993).

Depuis, l'atrophie musculaire a été confirmée par l'étude de Bernard et al. (1998) qui met en évidence par tomographie, l'existence d'une surface de section réduite chez les BPCO comparativement à un groupe de sujets sains appariés en âge (**Encadré N°9**). Il est important de souligner que, chez ces patients, l'indice de masse corporelle était similaire au groupe contrôle (IMC = 26 kg/m) ce qui suggère que l'atrophie musculaire peut être observée en dépit d'un poids corporel normal ou même élevé (Bernard et al., 1998). Dans ce dernier cas, il est possible qu'une diminution de force affecte davantage la tolérance à l'effort des patients présentant un IMC élevé compte tenu du surpoids qu'ils ont à porter (Maltais et al., 2002). Chez ces patients, on observe une réduction de force du quadriceps de façon proportionnelle à la réduction de la surface de section du muscle ( $r = 0.65$  ;  $p < 0.0001$ ) (Bernard et al., 1998). De plus, la perte de masse musculaire a une incidence sur la tolérance à l'effort des patients ( $r = 0.63$  ;  $p < 0.005$ ) (Bernard et al., 1998), et constitue un facteur de mortalité indépendant de la fonction respiratoire (Schols et al., 1998).

### *Faiblesse musculaire*

L'utilisation de tests fonctionnels musculaires locaux, ne sollicitant pas ou très peu la fonction respiratoire, a permis d'illustrer l'existence d'une faiblesse musculaire locale chez les patients BPCO. Une diminution de près de 30% de la force maximale volontaire de la cuisse a ainsi été mise en évidence au cours d'exercices localisés au niveau de la cuisse et impliquant une contraction de type isométrique ou isocinétique du quadriceps (Hamilton et al., 1995, Gosselink et al., 1996, Bernard et al., 1998, Gosker et al., 2003, Franssen et al., 2005). Conjointement à ces investigations, certains auteurs ont trouvé un lien entre le déficit en force musculaire et l'importance de l'intolérance à l'effort, en termes de symptômes de dyspnée et de perception de fatigue musculaire plus précoces au cours de l'effort d'endurance (Hamilton et al., 1995, Gosselink et al., 1996 ; Bernard et al., 1998 ; Gosker et al., 2003 ; Franssen et al., 2005).

## Encadré N°10 : Composantes de la force musculaire

La force maximale est la force exercée par un muscle ou groupe musculaire pour dépasser une résistance au cours d'un effort (Anonymous, 1997).

Efficacité et importance de la contraction musculaire =

- intégrité des éléments passifs et actifs (muscles et tendons)
- amplitude du mouvement de l'articulation
- qualité de l'innervation musculaire centrale et périphérique

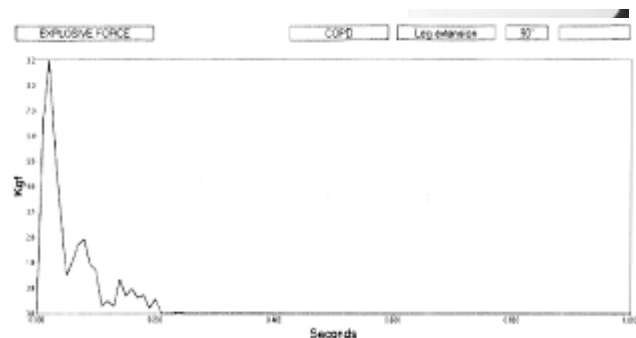
La force générée dépend ainsi à la fois de la surface de section de ce dernier (CSA), du nombre et du type d'unités motrices recrutées (Troosters, 2005c)

### Composante périphérique :

Force intrinsèque du muscle

= Taille, type et qualité des fibres musculaires

- **Secousse musculaire** ou TwQ (Quadriceps Twitch tension) = contraction résultante de la sommation spatiale des fibres

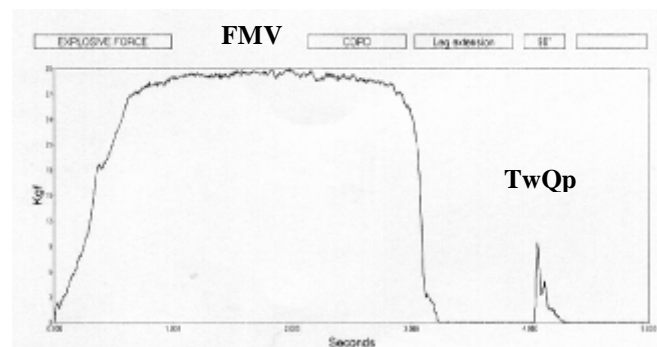


Mesure de TwQ par stimulation magnétique du nerf fémoral  
(Photo extraite de Man, 2003)

### Composante centrale :

Capacité à activer les fibres musculaires successivement dans le but d'induire une potentialisation de la force musculaire créée

- Mesurée par le **pourcentage d'activation musculaire volontaire** des fibres lors de la contraction musculaire



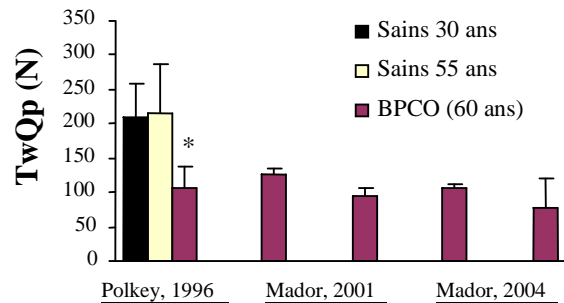
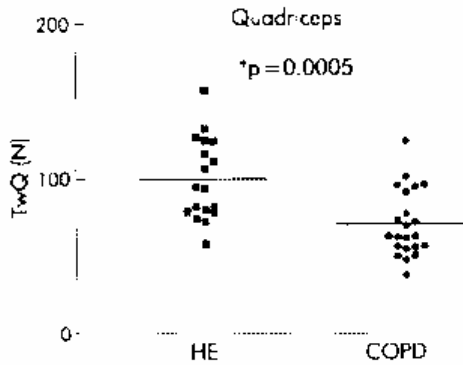
- **FMV = Fusion tétanique parfaite**
- = Toutes les fibres simultanément, avec une fréquence de stimulation optimale

⇒ Mesure de la secousse = non coopérante = par stimulation (du nerf fémoral) = propriétés musculaires périphériques

⇒ Mesure de la FMV = volontaire = propriétés musculaires périphériques + commande centrale

**Encadré N°11 : BPCO et Force musculaire : 2 composantes**

**Composante PERIPHERIQUE**

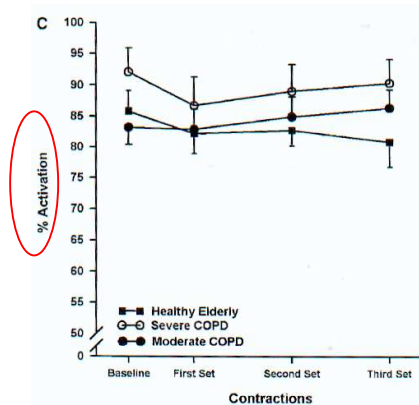


Secousse musculaire (twitch TwQ) mesurée par stimulation du nerf fémoral chez des patients BPCO vs. sujets sains du même âge (HE) (Man, 2003)

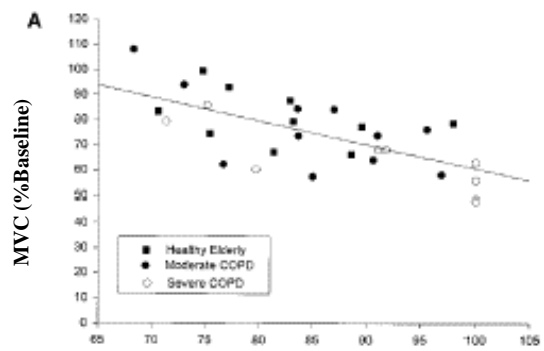
Mesure de la TwQ chez les patients BPCO modérés à sévères (Mador, 2001, 2004) et en comparaison avec des sujets sains jeunes ou du même âge (Polkey, 1996)

⇒ **Diminution de la secousse musculaire (TwQ) = Faiblesse contractile**

**Composante CENTRALE**



Pourcentage d'activation similaire entre les patients BPCO et les sujets sains du même âge, lors de la contraction isométrique du quadriceps. (Mador, 2003b)



L'amplitude de la fatigue induite par l'exercice est corrélée au pourcentage d'activation au cours de l'exercice (Mador, 2003b)

⇒ **Pas de preuves actuelles d'une diminution de la capacité d'activation centrale au cours de la contraction chez les BPCO**

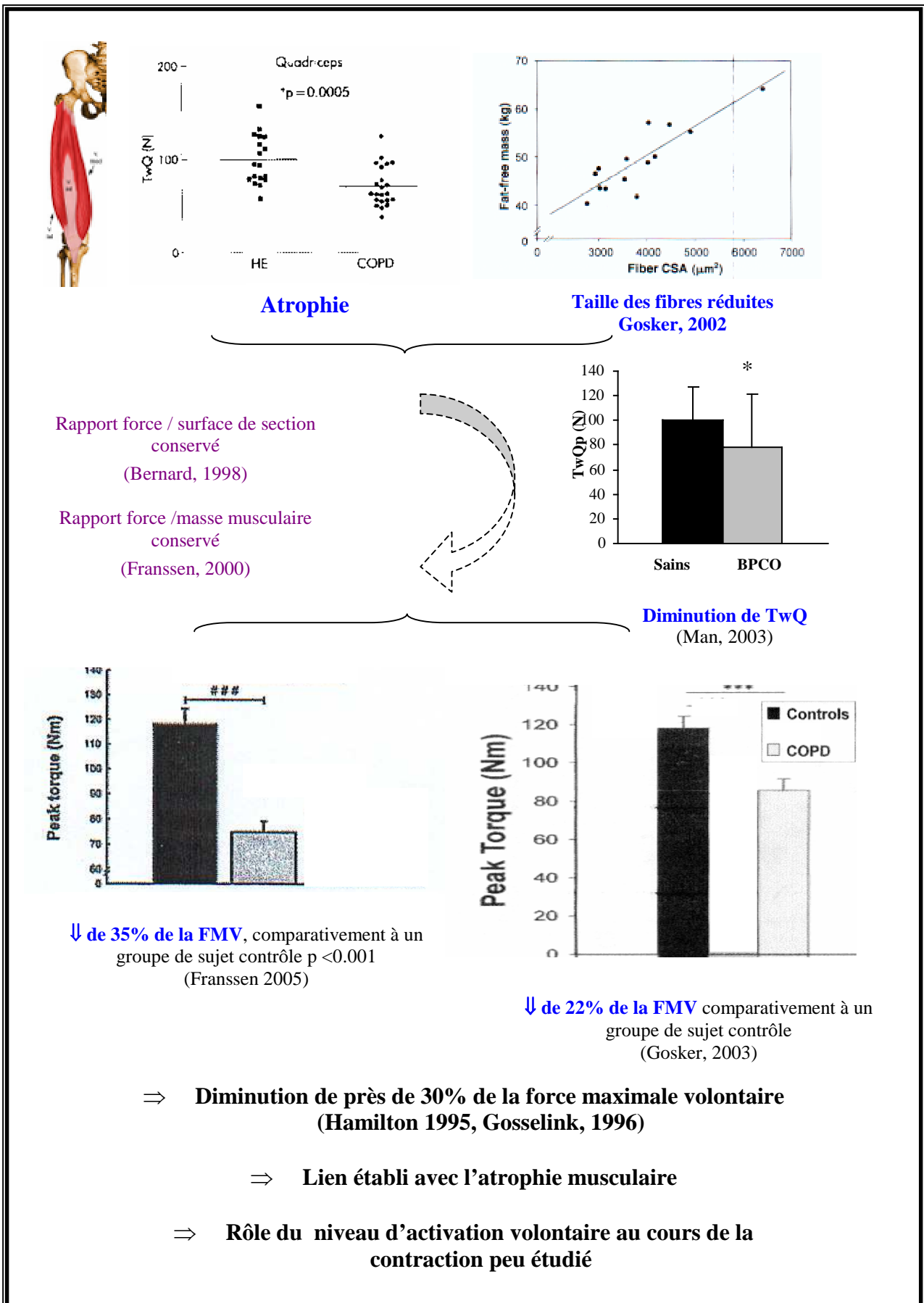
⇒ **Lien entre fatigue post-effort et amplitude de l'activation volontaire au cours de l'effort**

La force musculaire apparaît ainsi comme un déterminant important de la tolérance à l'effort, pouvant constituer un facteur limitant de la performance chez 40 à 45% des patients BPCO (Killian et al., 1992). Les auteurs ont alors cherché à savoir si l'atrophie seule pouvait être responsable de cette altération. En effet, la production de la force maximale volontaire dépend de 2 composantes essentielles : une composante périphérique, liée aux propriétés intrinsèques du muscle et une composante centrale, liée aux facteurs nerveux impliqués dans la production de force (**Encadré N°10**). La force maximale volontaire résulte ainsi de la tension créée par la sollicitation de l'ensemble des fibres du muscle elle-même dépendant de la surface de section des fibres (appelée tension de secousse musculaire) et de la capacité à solliciter l'ensemble de ces fibres avec une fréquence de stimulation optimale (activation volontaire).

Or, des études récentes ont permis l'évaluation de la secousse musculaire par stimulation magnétique du nerf fémoral (**Encadré N°10**) et confirment qu'il existe bien un déficit de force musculaire chez les patients BPCO, même lorsqu'elle celle-ci est mesurée indépendamment de toute coopération du sujet et donc sans implication de la composante centrale (Polkey et al., 1996, Mador et al., 2000, Man et al., 2003). Il existerait ainsi un déficit de l'ordre de 30% de la tension de secousse du quadriceps (TwQ), comparativement au sujet sain (**Encadré N°11**) (Man et al., 2003), suggérant une implication de l'altération de la composante périphérique de la production de force musculaire. Le rôle de la composante centrale est plus difficile à étudier. Jusqu'à ce jour, seules les études de Mador et al. (2001), s'intéressant plus spécifiquement à la question de la fatigue centrale post-effort, ont tout de même étudié ce paramètre et ne rapportent pas d'altération spécifique de la commande centrale chez le BPCO, comparativement à des sujets sains du même âge (**Encadré N°11**).

Basées sur le fait que le rapport entre la force et la surface transversale à mi-cuisse est conservé chez le BPCO comparativement à des sujets sains, certaines études confortent l'hypothèse de l'atrophie musculaire (Bernard et al., 1998, Franssen et al., 2000). Ceci suggère que le mécanisme de production de force ne serait pas altéré mais que la force musculaire serait diminuée en conséquence de la réduction de la taille des fibres impliquées dans la production de force, et donc de façon proportionnelle à la diminution de cette dernière (**Encadré N°12**).

**Encadré N°12 : BPCO et Faiblesse musculaire**





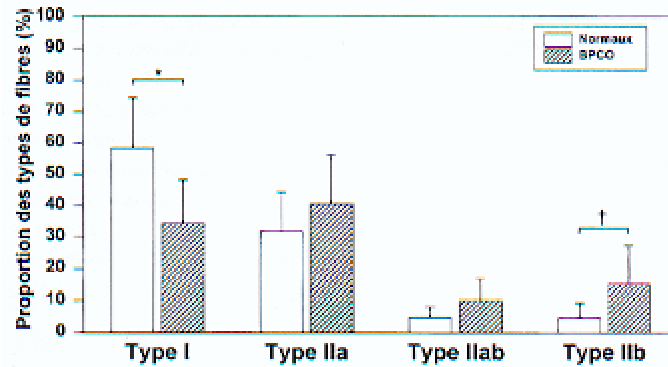
Cependant, encore peu de patients ont pu être investigués à ce jour pour certifier d'une bonne proportionnalité entre réduction de tension de secousse et réduction de force volontaire. De plus, il a été observé que la diminution de la force musculaire pouvait s'avérer disproportionnée par rapport à la perte de masse musculaire chez les patients traités aux corticostéroïdes systémiques, ce qui suggère que l'atrophie peut ne pas toujours être considérée comme l'unique responsable de la perte de force chez tous les patients BPCO (Bernard et al., 1998, Spruit et al., 2003).

### *Typologie des fibres*

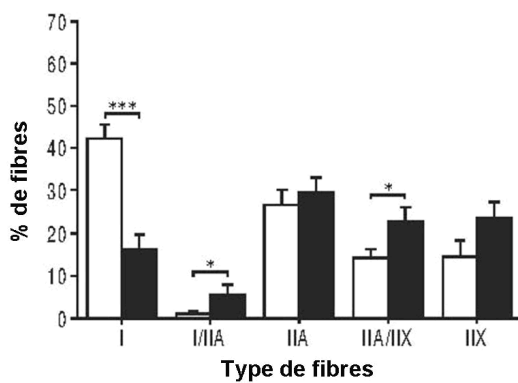
Il existe différents types de fibres musculaires qui tiennent chacune un rôle plus ou moins important dans la capacité métabolique musculaire, compte tenu de leur caractéristiques propres. Les fibres de type I ont en effet un haut potentiel oxydatif et une grande résistance à la fatigue, mais présentent une capacité de production de force limitée. Inversement, les fibres de type IIx ont un faible potentiel oxydatif et une faible résistance à la fatigue, mais présentent une grande capacité de production de force musculaire. Enfin, le type IIa présente les caractéristiques intermédiaires aux 2 types précédents. Le typage histochimique des fibres chez le BPCO a permis de mettre en évidence une modification de la typologie des fibres au niveau du quadriceps, muscles préférentiellement sollicités dans les activités quotidiennes des sujets (Whittom et al., 1998). Ainsi, chez des patients BPCO d'atteinte pulmonaire modérée, **une diminution de la proportion de fibres de type I a été mise en évidence parallèlement à une augmentation des fibres de type IIx..** Cette observation est confirmée par l'existence d'une diminution de la proportion des chaînes de myosine de type I, résistantes à la fatigue, au profit des isoformes de la chaîne lourde de myosine de type IIb, plus sensibles à la fatigue, chez des patients BPCO modérés par rapport aux sujets sains (Maltais et al., 1999, Satta et al., 1997). (**Encadré N°13**)

Par ailleurs, dans l'étude de Whittom et al., la diminution de la surface transversale des fibres de type I et IIx était proportionnelle à la réduction de surface transversale de la cuisse. Ces résultats ont permis aux auteurs d'avancer l'hypothèse d'une relation possible entre l'atrophie des fibres musculaires et l'atrophie de la cuisse chez ces patients. Compte tenu du rôle joué par ce type de fibre dans la production de la force musculaire, on comprend d'autant plus l'impact de l'atrophie du quadriceps sur la réduction de la force des muscles de la cuisse chez ces patients.

**Encadré N°13: typologie des fibres musculaires**



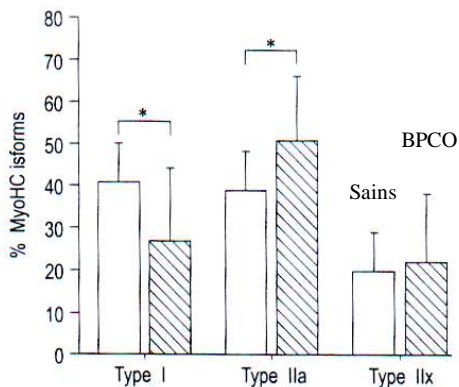
Répartition du type de fibres chez le patient BPCO comparativement au sujet sain du même âge (Withthom et al, 1998)



**Réduction majeure du pourcentage de fibres de type I & Augmentation du pourcentage des fibres hybrides (I/IIa et IIa/IIx)**

chez les patients BPCO (bâtons noirs) par comparaison à des sujets sains (bâtons blancs)

(Gosker 2002)



**Réduction du pourcentage des isoformes de la chaîne lourde de Myosine de type I & Augmentation des isoformes de la chaîne de myosine de type IIa**

chez les patients BPCO par comparaison à des sujets sains

**MHC Type I : 27% vs 41%, p< 0.05  
MHC Type IIa : 51% vs 39%, p< 0.05**

(Maltais, 1999)

⇒ **Réorientation vers un profil énergétique glycolytique**

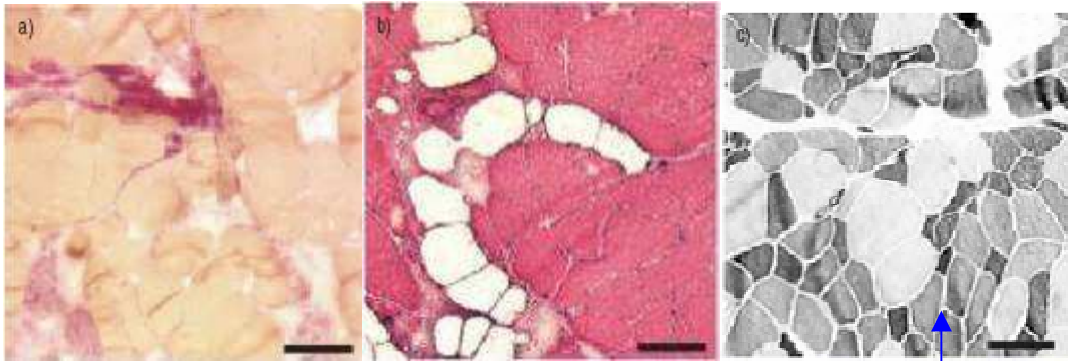
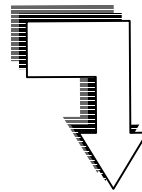
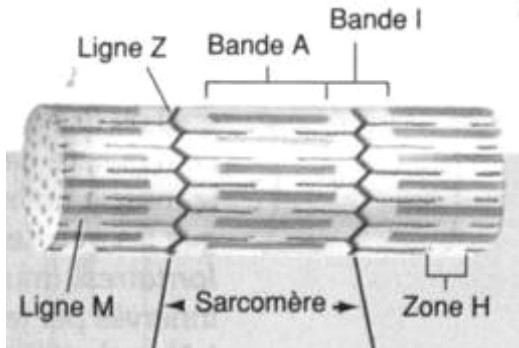
Plus récemment, par l'analyse des chaînes lourdes de myosine, Gosker et al. ont permis d'apporter de nouvelles informations sur le profil des types de fibres dans le muscle périphérique du patient BPCO car une fibre musculaire peut exprimer simultanément plusieurs types d'isoformes de chaînes lourdes de myosine. Les auteurs ont ainsi relevé un pourcentage de fibres hybrides supérieur chez les BPCO par rapport aux sujets sains suggérant une transformation graduelle du type de fibres I au type de fibres IIx ( $I \rightarrow I/IIa \rightarrow IIa \rightarrow IIa/IIx \rightarrow IIx$ ) (Gosker et al., 2002) (**Encadré N°13**). En conséquence, la proportion de fibres ayant une grande activité enzymatique impliquée dans le métabolisme oxydatif est réduite chez ces patients. Ces anomalies du typage de fibres ont un impact important dans la capacité métabolique musculaire car elles **induisent une réduction du métabolisme oxydatif et un recours précoce à la glycolyse anaérobie.**

Par ailleurs, dans une autre étude, Gosker et al. rapportent que l'atrophie musculaire chez les BPCO serait liée à une atrophie des fibres hybrides IIa/IIx et des fibres de type IIx et ne décrivent pas de réduction de la surface de section des fibres I (Gosker et al., 2002). Cette observation suggère qu'il existe une diversité d'adaptation de la typologie musculaire au cours de la maladie, entre les différents patients BPCO. Toutefois, nous pouvons retenir qu'une atrophie des fibres musculaires et spécifiquement celle des fibres IIx est impliquée dans la perte de masse musculaire, induisant elle-même une réduction de la force musculaire (Gosker et al., 2002, **Encadré N°12**)

Enfin, une altération de la qualité des fibres musculaires et de l'architecture du muscle lui-même a été suggérée par Gosker et al., qui a mis en évidence l'existence d'une fibrose, de cellules adipeuses de remplacement ainsi que d'une atrophie plus spécifique des fibres IIx (Gosker, 2003). Ces éléments sont en faveur d'un rôle de l'altération de la qualité des fibres musculaires dans la réduction de la tolérance à l'effort des patients BPCO (**Encadré N°14**).

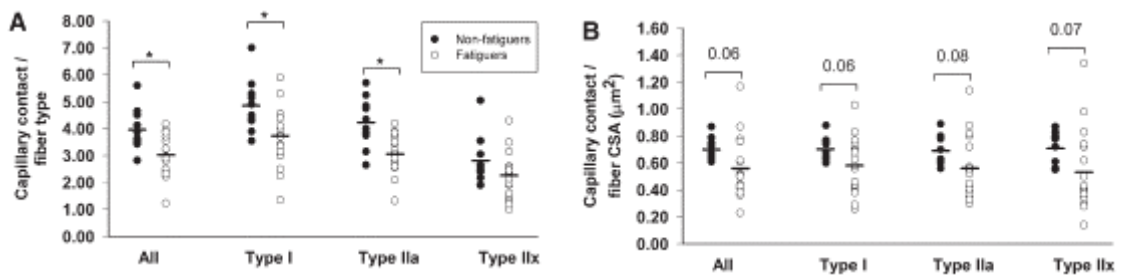
**Encadré N°14 : Qualité et capillarisation des fibres musculaires**

Qualité des fibres



Analyses histochimiques des fibres musculaires d'un patient BPCO : Mise en évidence de fibrose (a), cellules adipeuses de remplacement (b) et d'une atrophie spécifique des fibres IIx (en noire) (c). (Gosker, 2003)

Capillarisation des fibres musculaires



Diminution du nombre de capillaires / fibres rapporté à la CSA chez les patients BPCO qui présentent une **fatigue musculaire post effort**

(Saey, 2005)

### *Oxygénation tissulaire et capillarisation des fibres*

Du point de vue de l'oxygénation tissulaire, Maltais et al., (1998) ont montré que le débit sanguin ainsi que l'apport en oxygène seraient préservés au niveau des muscles périphériques des patients BPCO. De plus, il a d'abord été montré que les fibres de type I et IIa, atrophiées, seraient en contact avec un nombre moindre de capillaires que chez les sujets sains du même groupe d'âge (Whittom et al., 1998; Jobin et al., 1998). Dans l'adaptation à l'hypoxie chronique, où l'on observe également une diminution de la surface de section musculaire, certains auteurs considèrent que cette atrophie musculaire conduit à une meilleure oxygénation des fibres car la distance de diffusion de l'oxygène est de fait réduite (Hoppeler et al., 1992). Dans le cadre de la BPCO, lorsque ce nombre de capillaires par fibre est normalisé par la surface de section des fibres, il n'apparaît plus de différence entre les deux groupes (Whittom et al., 1998). Ces données suggèrent donc que la perfusion et l'oxygénation tissulaires seraient relativement préservées au niveau des muscles périphériques chez les patients BPCO.

Cependant, l'étude récente de Saey et al. a montré l'existence d'une diminution du nombre de capillaires par surface de section des fibres chez les patients qui présentent une fatigue musculaire post effort marquée. Ceci suggère que la capillarisation peut toutefois être altérée chez certains patients BPCO, conduisant à une réduction du métabolisme oxydatif et ainsi à une fatigue précoce à l'effort chez ces patients (Saey et al., 2005). Enfin, la possibilité d'une hypoxie intracellulaire pouvant apparaître à l'exercice puis au repos dans les stades les plus évolués de la maladie n'est pas exclue, limitant l'apport en oxygène aux muscles périphériques.

A notre connaissance, il existe peu d'études des phénomènes relatifs à l'extraction périphérique de l'oxygène et au rôle des anomalies de la réactivité vasculaire dans l'apport d'oxygène au muscle au cours de l'effort chez les patients BPCO. Pourtant, il existe des données montrant une réduction du flux sanguin en direction des muscles au cours de l'effort, suggérant une altération de l'extraction périphérique de l'oxygène (Simon et al., 2001). Chez ces patients, une redistribution du débit cardiaque et de l'oxygène vers les muscles ventilatoires serait un mécanisme susceptible de restreindre le flux sanguin musculaire périphérique (Simon et al., 2001). De plus, une réduction de la saturation en O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) à l'effort au niveau musculaire a également été mise en évidence par spectroscopie à résolution spatiale dans l'étude de Tateishi et al. (2005), suggérant que l'oxygénation musculaire est

réduite au cours de l'effort chez le patient BPCO. Dans cette étude, l'indice de masse corporelle des patients affectait de façon indépendante la pente de réduction de  $\text{SaO}_2$  au cours de l'effort. Enfin, quelques études se sont intéressées aux aspects hémodynamiques chez les patients BPCO (Stewart et al., 1986 ; Fletcher et al., 1989 ; Robars et al., 1998), mais à notre connaissance, il n'existe pas ou peu de données sur la  $\text{PO}_2$  intra-myocytaire ou le rôle de l'hémoglobine dans l'altération du transport de l'oxygène dans le contexte de l'exercice.

Pourtant, une supplémentation en oxygène au cours de l'effort chez des patients BPCO sévères (VEMS = 35 % prédite) permettrait d'améliorer les performances observées sur cycloergomètre par une amélioration de du débit d'oxygène et de la consommation d'oxygène musculaires (Maltais et al., 2001). De plus, une étude réalisée chez l'homme sain âgé (80 ans) montre qu'un entraînement en endurance résulte en une augmentation de la tortuosité de la micro circulation au niveau musculaire (correspondant au rapport entre la longueur du capillaire en contact de la fibre et le diamètre de la fibre), induisant une amélioration du transport de l'oxygène (Charifi et al., 2004). De plus, dans cette étude, la tortuosité de la micro circulation est corrélée à la capacité oxydative musculaire (activité de la citrate synthase) avant et après entraînement. L'analyse de l'altération de l'extraction d'oxygène chez le BPCO semble ainsi constituer une piste de recherche pertinente qui mérite de nouvelles investigations et notamment afin de savoir si un programme de réentraînement à l'effort pourrait contribuer à améliorer la tolérance à l'effort par un remodelage de la micro circulation au niveau musculaire.

Par ailleurs, pour une puissance donnée, une plus grande consommation d'oxygène a été observée au cours d'un exercice isolé d'extension de jambes, chez les patients BPCO comparativement à un groupe de sujets sains, suggérant une altération du rendement musculaire. Chez ces patients présentant une surface de section identique et une densité capillaire et mitochondriale similaires à celles des sujets sains, un nombre plus important de fibres de type II moins efficaces est incriminé. (Richardson et al., 2004). Enfin, une altération de la consommation d'oxygène par la mitochondrie est observée chez certains patients, correspondant au niveau de l'étape finale dans la production d'énergie (Sauleda et al., 1998, Guerrero et al., 2005).

Concernant l'effet de l'entraînement sur ce sujet, des données récentes ont montré que l'entraînement en endurance peut contribuer à l'amélioration des performances, notamment

par une augmentation de la tortuosité des vaisseaux dans le vaste interne, chez des sujets sains âgés (Charifi et al., 2004). Dans le cadre plus précis des pathologies obstructives chroniques, il existe très peu de données s'intéressant à la vascularité et/ou la compliance artérielle des patients et à son impact sur la tolérance à l'effort. Enfin, une étude montre que la supplémentation en O<sub>2</sub> a un rôle dans l'amélioration de la sensibilité du baroréflexe en partie via des modifications vasomotrices telles que l'augmentation de la compliance artérielle (Bartels et al., 2004). A ce jour et à notre connaissance, cependant, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet du re-entraînement à l'effort sur la compliance artérielle dans cette population.

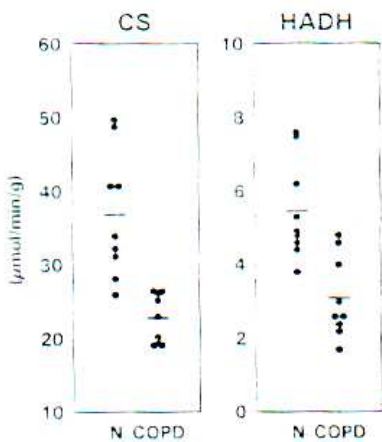
### *Anomalies métaboliques musculaires*

Parallèlement à la modification typologique des fibres, de nombreuses anomalies métaboliques du muscle périphérique ont également été observées chez le patient BPCO: il s'agit d'anomalies de type enzymatique, énergétique et protéique.

L'analyse de biopsies musculaires du vaste latéral de sujets BPCO révèle en effet une activité faible de deux enzymes mitochondriales, la citrate synthase et la 3-hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase (Jakobsson et al., 1995; Maltais et al., 1996; **Encadré N° 15**) même lorsque leur activité est normalisée par la surface de section musculaire (Maltais et al., 1996). Compte tenu de leur implication respective dans le cycle Krebs et la  $\beta$ -oxydation des acides gras, ces deux enzymes constituent de bons indicateurs de la capacité oxydative musculaire. Ceci suggère que les patients BPCO présentent une **réduction de la capacité oxydative enzymatique** au niveau des muscles périphériques et plus précisément au niveau du vaste latéral.

Pourtant, le travail de Sauleda et al., (1998) suggère que contrairement aux autres enzymes, il existerait une augmentation de l'activité de la cytochrome oxydase (COX) chez des sujets BPCO hypoxémiques, enzyme terminale dans la chaîne de transport des électrons au niveau de la membrane interne mitochondriale. Ceci suggèrerait que la diminution du métabolisme oxydatif n'est pas généralisée et qu'il existe une régulation différentielle des enzymes (Sauleda et al., 1998) chez les patients BPCO. Mais cette up-régulation de l'activité rapportée peut également être interprétée comme une baisse du rendement mitochondrial par augmentation de la consommation d'oxygène pour une diminution de la quantité d'énergie produite (Agusti et al., 2003). Par ailleurs, une altération de l'activité des enzymes oxydatives

**Encadré N° 15 : Métabolisme oxydatif musculaire**



Activité des enzymes impliquées dans la production d'énergie par la voie aérobie chez le patient BPCO, comparativement au sujet sain

CS = Citrate synthase : diminution de 38%

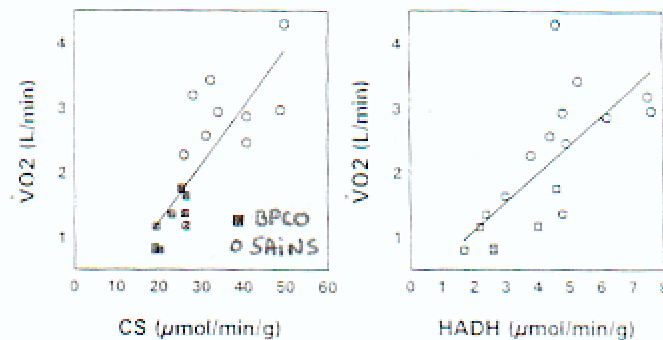
HADH = Hydroxyle Acide DesHydrogénase : diminution de 44%

(Matais, 1996)

Diminution de l'activité des enzymes oxydatives confirmée par Jakobsson et al., 1995

➤ **Diminution de l'activité enzymatique oxydative (vaste externe) = diminution de la capacité musculaire aérobie**

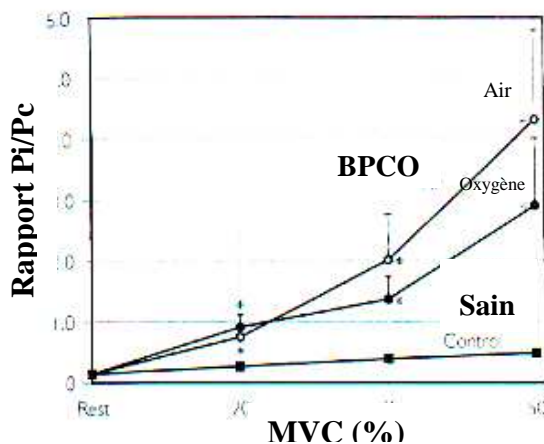
➤ **Activité enzymatique glycolytique similaire voire augmentée**



Corrélations significatives entre activité enzymatique oxydative musculaire et  $VO_{2max}$ , confirmant le rôle de l'atteinte musculaire dans l'intolérance à l'effort.

Les « carrés » noirs (à gauche) ou blanc (à droite) correspondent aux données des BPCO et inversement les « ronds » correspondent aux données des sujets sains

(Matais, 1996)



Augmentation du rapport phosphate inorganique sur phosphocréatine (Pi/PC) au cours de l'effort chez les sujets BPCO comparativement aux sujets sains.

La supplémentation en oxygène ne permet pas de retrouver un comportement métabolique normal chez le patient BPCO bien qu'une amélioration soit sensible

(Payen, 1993)



et notamment de la COX chez des patients BPCO modérés à sévères non hypoxémiques a été rapportée par Gosker et al. (2002). D'autres études sont nécessaires afin de clarifier l'impact de la BPCO sur l'activité enzymatique musculaire.

Il existe également des **résultats paradoxaux dans l'analyse de l'activité des enzymes glycolytiques**. En effet, si Jakobsson et al. (1995) ont précédemment rapporté une augmentation de l'activité de la phosphofruktokinase (PFK) et de la lactate deshydrogénase (LDH) chez les patients BPCO par rapport aux sujets sains, des travaux plus récents ne décèlent aucune différence concernant l'activité glycolytique de ces deux enzymes entre les 2 groupes (Maltais et al., 1996 ; Gosker et al., 2002). Cependant, quelles que soient les études, le rapport de l'activité des enzymes oxydatives sur les enzymes glycolytiques est diminué chez les patients BPCO comparativement aux sujets sains, indiquant une réduction claire du métabolisme oxydatif.

Par ailleurs, le métabolisme énergétique des muscles périphériques est également modifié chez les sujets BPCO, tant au repos qu'à l'exercice. Au repos, on retrouve des teneurs réduites en phosphocréatine et en adénosine triphosphate (ATP), et inversement des concentrations accrues de lactate et en inosine monophosphate dans le muscle vaste latéral (Gertz et al., 1977; Jakobsson et al., 1990; Pouw et al., 1998). Si ces anomalies favorisent le recours à la voie glycolytique, elles ne s'accompagnent pas d'une réduction franche du pH intramusculaire au repos (Kutsuzawa et al., 1992 ; Payen et al., 1993). En revanche, au cours de l'effort, l'utilisation de la spectroscopie par résonance magnétique au phosphore a permis de constater une augmentation du rapport phosphate inorganique sur phosphocréatine (Pi/PC) et un déclin accru du pH intracellulaire (acidose marquée) chez les sujets BPCO comparativement aux sujets sains (Kutsuzawa et al., 1992; Wuyam et al., 1992; Payen et al., 1993, **Encadré N°15**). L'augmentation du rapport Pi/PC traduisant un taux de renouvellement diminué de l'ATP par la phosphorylation oxydative, une autre source d'énergie est donc utilisée au cours de l'effort chez ces patients: la voie anaérobie, ce qui explique la diminution du pH intracellulaire. Cependant, il est important de signaler ici que l'acidose intracellulaire observée ne provient pas forcément d'un manque d'oxygène dans la cellule musculaire (situation d'anaérobiose) mais plutôt d'une inadéquation entre la production et l'élimination de lactate liée à un flux glycolytique dépassant les possibilités de phosphorylation oxydative du muscle. L'expérimentation réalisée de façon identique sous O<sub>2</sub> ne permet pas de retrouver

un comportement métabolique normal chez le patient BPCO bien qu'une amélioration soit sensible (Payen et al., 1993, **Encadré N°15**).

Par ailleurs, ces anomalies du métabolisme ont également été retrouvées chez des patients qui ne présentaient pas ou peu d'anomalies du transport de l'oxygène en périphérie (Maltais et al., 1998, Sala, et al., 1999) Ainsi, la réduction de la capacité oxydative et/ou une régulation anormale du métabolisme sont, au moins en partie, responsables d'une modification du métabolisme musculaire durant l'activité physique.

Concernant le fonctionnement de la chaîne mitochondrial, dans une étude récente investiguant des patients transplantés pulmonaires (patients atteints de BPCO mais également de fibrose pulmonaire ou encore de mucoviscidose), il n'a pas été retrouvé d'anomalie des complexes respiratoires chez les patients. Cependant, une diminution de la diffusion de l'ATP exogène ainsi qu'une altération du couplage fonctionnel entre le récepteur de la membrane interne mitochondriale (ANT) et la créatine kinase mitochondriale (qui exporte l'ATP de la matrice mitochondriale vers l'espace inter membranaire) ont pu être mis en évidence, suggérant une perte d'efficacité mitochondriale. (Guerrero et al., 2005)

Enfin, une **altération importante du métabolisme des acides aminés ramifiés** a été mise en évidence chez les patients BPCO (Schols et al., 2003 ; Engelen et al., 2003 ; Pouw et al., 1998). Compte tenu du rôle des acides aminés ramifiés tels que la leucine, la valine et l'isoleucine dans la constitution du tissu musculaire (ils sont indispensables à la synthèse protéique et à la réparation des tissus lésés (Schols et al., 2003), la diminution des concentrations plasmatiques (essentiellement leucine) ne favorise pas la synthèse musculaire.

D'autre part, ils constituent les précurseurs d'acides aminés musculaires tels que le glutamate, impliqué dans la phosphorylation des substrats énergétiques ou la synthèse de glutathion, un antioxydant majeur de la cellule. Ainsi, une réduction des concentrations musculaires en glutamate et glutathion est également observée (Engelen et al., 2000a ; Engelen et al., 2000b). Pour finir, lors de l'exercice, les altérations du métabolisme des acides aminées sont majorées compte tenu du fait que la déplétion des concentrations musculaires en glutamate est augmentée (Engelen et al., 2001).

Ainsi, l'altération de la fonction musculaire du BPCO est associée à des anomalies profondes de la structure et du métabolisme musculaire.

Des nouveaux outils d'investigation clinique ont vu le jour ces dernières années dans le domaine de la BPCO, comme la stimulation magnétique du quadriceps, visant à identifier les déficits musculaires locaux qui contribuent à l'intolérance à l'effort des patients.

Une réduction de la masse musculaire, associée à une atrophie des fibres musculaires périphériques est, au moins en partie, responsable d'une réduction de la force musculaire locale chez ces patients.

Un déficit du métabolisme oxydatif musculaire chez les patients BPCO a été clairement identifié par une augmentation progressive des fibres hybrides à caractéristiques glycolytiques associée à une réduction de l'oxygénation musculaire et une augmentation de l'utilisation du métabolisme anaérobie à ce niveau. L'altération du métabolisme protéique pourrait également être incriminé chez certains patients.

#### *Dysfonction musculaire : une caractéristique généralisée dans la BPCO ?*

Si un grand nombre d'études a mis en évidence une dysfonction des muscles des membres inférieurs (cf. paragraphe précédent), la fonction des autres muscles périphériques et/ou la situation des muscles respiratoires doit elle aussi être analysée. Plusieurs auteurs ont ainsi rapporté une diminution de la force du biceps brachial de l'ordre de 20 à 30% chez le patient BPCO comparativement au sujet sain du même âge (Franssen et al., 2005, Gosker et al., 2005). De plus, alors que la réduction de la masse maigre chez les patients BPCO amplifie la réduction de la force du quadriceps, une altération de la force des bras semble être rapportée dans de même proportion en présence ou en absence de dénutrition chez ces patients (Franssen et al., 2005) (**Encadré N°16**).

L'étude de Gosselink et al. (1996) et l'étude de Bernard et al. (1999) rapportent également une réduction de la force de la main et des muscles dorsaux ou pectoraux respectivement. Dans un même groupe de patients, une étude rapporte une réduction de la force des membres supérieurs similaire à celle observée pour le quadriceps mais de façon plus importante que la force des muscles distaux du membre supérieur, suggérant que tous les muscles ne sont pas altérés de la même façon (Gosselink et al., 2000).

Cependant, ces résultats ne sont pas toujours retrouvés si l'on considère les autres muscles des membres supérieurs. Pour le muscle de la main notamment, Man et al. montrent que la tension de secousse de l'adducteur du pouce est conservée chez le BPCO (Man et al., 2003). Pour l'épaule, il a été observé que l'activité de la Citrate Synthase du muscle deltoïde est maintenue et s'accroît même chez les patients atteints d'une BPCO sévère, comparativement au sujets présentant une fonction respiratoire normale (Gea et al., 2001).

A ce stade, les études de Degens et al. (2005) et de Franssen et al. (2005) semblent particulièrement pertinentes. L'étude de Franssen et al. suggère qu'il existe un lien entre la faiblesse musculaire et la déplétion nutritionnelle des patients mais que celle-ci a un impact dans le cas du quadriceps et non dans le cas du biceps. L'étude de Degens confirme cette hypothèse et mentionne également l'influence de l'aspect nutritionnel et de l'activité physique sur la possibilité de préserver la force musculaire périphérique chez les BPCO (**Encadré N°16**). Cette étude a en effet comparé des sujets sains et des patients BPCO appariés en terme d'index de masse maigre et de niveau d'activité physique et a montré l'absence de différences significatives entre ces sujets. Ainsi, cette étude souligne l'importance du monitoring des activités quotidiennes réalisées à domicile (types de position - debout, assise, couché- immobilité et locomotion) en utilisant par exemple le questionnaire de Voorrips et al. (1991). De nouvelles études sont nécessaire afin de préciser les interactions entre le déficit d'action du groupe musculaire considéré et le retentissement de la maladie systémique.


Ainsi, les résultats restent encore controversés pour décrire précisément l'adaptation des muscles des membres supérieurs au cours de la BPCO et de nouvelles études permettant par exemple de comparer la fonction des différents muscles périphériques dans un groupe de patients semblent utiles. Les divergences observées entre les différentes études proviennent probablement d'une différence dans la sévérité de la maladie des patients investigués mais

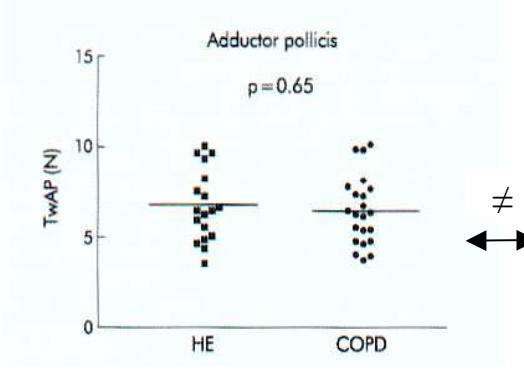
également et surtout de leur état de dénutrition (Franssen et al. 2005 ; Degens et al., 2005) et de leur niveau d'activité physique régulière (Degens et al., 2005). Globalement, nous pouvons retenir que la force des membres supérieurs semble relativement moins affectée par rapport aux muscles des membres inférieurs (Bernard et al., 1998, Maltais et al., 2002).

Concernant les muscles respiratoires, les résultats de Gosselink et al. suggèrent une altération importante de la force des muscles inspiratoires et expiratoires (Gosselink et al., 2000) (**Encadré N°17**). Cependant, des résultats récents montrent que l'adaptation du diaphragme chez les BPCO diffère de celle du vaste externe. Si une diminution de la surface de section des fibres de type I a été observée par Levine et al. (2003), celle-ci est compensée par une

**Encadré N° 16 : Une dysfonction musculaire non généralisée : membres supérieurs**

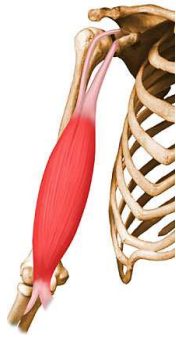
**Muscle des membres supérieurs**

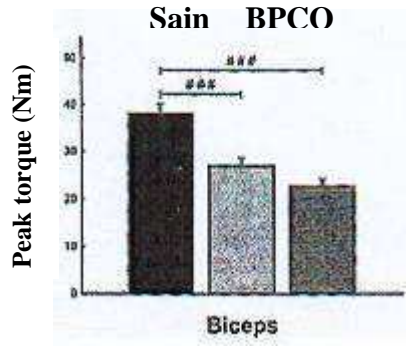




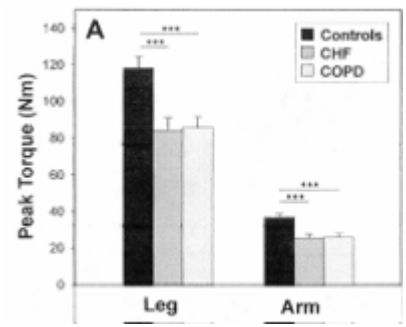
**Gosselink, 1996**

↓ de la force au Hand grip à  $82 \pm 23\%$  prédite chez les patients BPCO




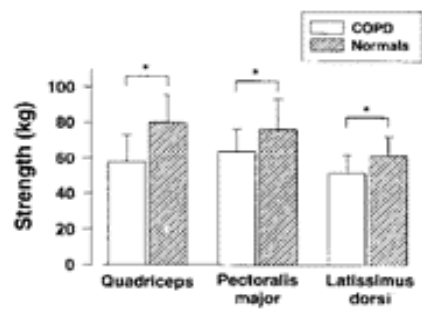


**Force du bras **diminuée** chez le sujet BPCO dénutri (à droite) ou non (au milieu) (Franssen 2005)**



**Force du bras **diminuée** chez le sujet BPCO avec ou sans dénutrition (Gosker, 2003)**





**Force musculaire du grand droit et du grand pectoral **diminuée** (Bernard 1999)**

**Gea, 2001**

Deltoïde davantage sollicité dans les activités quotidiennes

↑ **Citrate Synthase** chez les patients **les plus sévères**

➤ **≠ myopathie généralisée (Man, 2003)**

- **Résultats encore controversés probablement en lien avec la sévérité de la maladie (Bernard, 1998) la prise de corticoïdes (Hopkinson, 2004), la dénutrition/cachéxie (Franssen, Degens, 2005) et le niveau d'activité physique (Degens, 2005) des patients investigués**
- **Quadriceps : muscle affecté de façon plus importante**

large augmentation de leur proportion qui induit globalement une augmentation de leur surface par rapport aux autres fibres. Par ailleurs, il existe des données controversées au sujet de la force musculaire du diaphragme. Alors que la force non-coopérante semble être conservée chez des patients BPCO (Man et al., 2003), les travaux récents de Ottenheijm et al. (2005) montrent que tôt dans le développement de la BPCO, la fonction contractile des fibres musculaires du diaphragme serait réduite. Une augmentation de l'activité la voie ubiquitin-proteasome (mécanisme explicité plus loin, p 74) dans les cellules musculaires du diaphragme pourrait être impliquée dans la dégradation des protéines contractiles chez les patients BPCO de stade I et II et être à l'origine d'une réduction de la capacité du diaphragme à produire une force (Ottenheijm et al., 2005).

Toutefois, les études s'accordent pour dire que contrairement au muscle du vaste latéral, il existe une redistribution des fibres vers un phénotype lent et une augmentation de l'activité enzymatique oxydative succinate déshydrogénase (SDH) suggérant une amélioration du métabolisme oxydatif et de la résistance à la fatigue (Levine et al., 2006). De plus, les travaux de Similowski et al. (1991) montrent que lorsque l'on tient compte des effets de l'hyperinflation, il n'y a pas de déficit vrai de la capacité du diaphragme à générer des tensions actives normales (et les pressions respiratoires qui en résultent, si elles sont diminuées, le sont par le désavantage mécanique associé à l'hyperinflation - loi de Laplace, relations tension-longueur du muscle) plutôt qu'à un déficit de la force du muscle lui-même (Similowski et al., (1991). Il a très récemment été montré que les muscles parasternaux (impliqués dans les efforts de ventilation importante) présentent une redistribution des fibres de type rapide vers un phénotype lent dans les deux types de fibres (I et II) ainsi que des chaînes lourdes de myosine des patients BPCO sévères (Levine et al., 2005). Enfin, les muscles respiratoires s'adaptent à une charge de travail supérieure par une augmentation de la fonction mitochondriale et de la capacité oxydative. (Wijnhoven et al., 2006)

Ainsi, la différence d'adaptation observée entre les muscles respiratoires, les muscles des membres inférieurs et les muscles des membres supérieurs, suggère que les mécanismes responsables de la dysfonction musculaire périphérique dans les cas de BPCO seraient plutôt liés à des facteurs locaux de détérioration de la fonction musculaire des membres inférieurs plutôt qu'à des troubles myopathiques généralisés (Maltais et al., 2002).

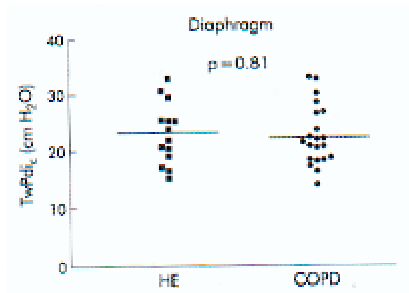
Cependant, un débat reste ouvert, opposant d'un côté les auteurs suggérant l'existence d'une myopathie périphérique chez le BPCO (Couillard et al., 2005) et les auteurs incriminant davantage l'impact du déconditionnement musculaire liée à une inactivité importante et encore probablement sous-estimée dans cette population (Man et al., 2003 ; Degens et al., 2005). Une pensée raisonnable est de suggérer que le déconditionnement musculaire joue un rôle primordial dans l'altération de la fonction musculaire des muscles périphériques des BPCO à leur mode de vie très sédentaire. Cependant, il existe une potentialisation de cette altération liée à de nombreux facteurs tels que la dénutrition (ou la cachéxie, Degens et al., 2005), l'inflammation systémique (Creutzberg et al., 2000), une myopathie localisée influencée par un stress oxydatif accru (Couillard et al., 2005), la prise de corticoïdes (Van bolkom et al., 1994; Debigaré et al., 2003 ; Decramer et al., 1994 ; Spruit et al., 2003 ; Polkey, 2003) ou encore une fréquence élevée d'hospitalisation (Harris et al., 2001) et l'exposition



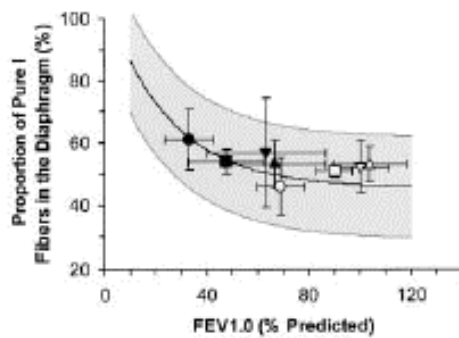
**Encadré N° 17 : Une dysfonction musculaire non généralisée : muscles respiratoires**

**Muscles respiratoires**

Le diaphragme est le principal muscle responsable de la respiration. Il est attaché à la paroi abdominale, aux vertèbres lombaires, aux dernières côtes, au sternum et au péricarde du coeur par un tissu tendineux et sépare la cavité thoracique de la cavité abdominale. Au cours de l'expiration forcée (ou à l'effort), son action est renforcée par les muscles respiratoires secondaires (intercostaux et scapulaires)

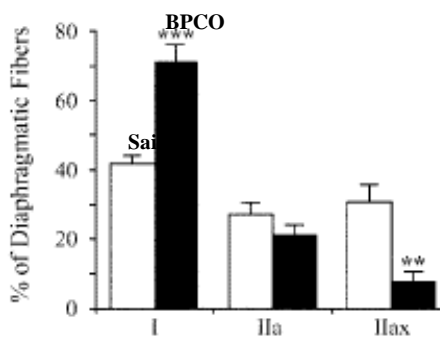


Tension de secousse du diaphragme **normale**  
(Man, 2003)

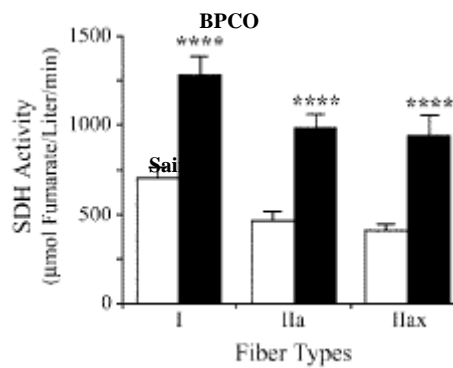


Relation **exponentielle inverse** entre le VEMS ( $FEV_1$ ) et la proportion en fibres de type I au niveau du diaphragme,

Suggère une augmentation du pourcentage du type de fibre I chez les patients BPCO les plus sévères  
(Levine, 2003)



Redistribution du type de fibres vers le phénotype lent (type I) chez des BPCO sévères  
(Levine, 2002)



Augmentation de l'activité de la Succinate DésHydrogénase suggérant une augmentation de la capacité à produire de l'ATP par la voie aérobie  
(Levine, 2002)

➤ **Inversement au muscle du vaste externe, l'adaptation structurelle du diaphragme se caractérise par une proportion accrue de fibres résistantes à la fatigue**

aux corticoïdes en début d'hospitalisation (Spruit et al., 2003). L'influence de chacun de ces paramètres sur la dysfonction musculaire périphérique sera détaillée au cours du chapitre suivant.

## 2. Etiologie de la dysfonction musculaire périphérique

Comme nous venons de le voir, plusieurs facteurs sont impliqués dans l'apparition de la dysfonction musculaire chez le patient BPCO et les patients ne semblent pas tous égaux devant cette évolution de la maladie. Un seul de ces mécanismes ne peut suffire à expliquer la dysfonction musculaire périphérique du patient BPCO et l'importance relative de chacun d'eux varie d'un patient à l'autre (Maltais et al., 2002). Ainsi, l'inactivité chronique ou sédentarisation (Maltais et al., 1996), l'usage de corticostéroïdes systémiques (Decramer et al., 1994), l'hypoxémie (Jakobsson et al., 1990), les anomalies nutritionnelles et métaboliques (Schols et al., 1996), l'inflammation systémique (Schols et al., 1996 ; Debigaré et al., 2001) et enfin le stress oxydatif, sont les principaux facteurs incriminés dans la littérature pour expliquer le déficit du fonctionnement musculaire périphérique des patients BPCO. La contribution relative de chacun de ces mécanismes est complexe à identifier en raison d'une interaction mutuelle au niveau des réponses physiologiques au cours de l'exercice, mais tous sont directement ou indirectement la conséquence de la maladie respiratoire.

### *Inactivité chronique*

Les patients porteurs d'une BPCO ont une vie extrêmement sédentaire, en général pour éviter la dyspnée qu'elle engendre et donc souvent de façon plus croissante avec la sévérité de l'atteinte respiratoire. L'étude récente de Pitta et al. (2005) montre en effet que la plupart des patients BPCO passent moins de temps à marcher et à se tenir debout que les sujets sains du même âge et qu'inversement ils passent plus de temps allongés. De plus, lorsqu'ils marchent, les patients BPCO réalisent leur effort avec une intensité significativement moindre que les sujets sains (Pitta et al., 2005). Ainsi, le « déconditionnement musculaire » résultant de l'hypoactivité des patients BPCO a été le premier facteur incriminé dans l'apparition des anomalies musculaires périphériques. Les données de la littérature font en effet apparaître des similitudes troublantes entre les effets de l'inactivité chronique et les observations effectuées chez les patients BPCO (**Encadré N°18**). Les études d'alitement prolongé (*bed rest*) et en milieu micro-gravitaire qui ont permis de définir les effets de l'hypoactivité sur le muscle

**Encadré N° 18 : Rôle de l'inactivité**

	Inactivité chronique	BPCO	Références		
Structure			Piepoli et al., 2001		
Perte masse musculaire	↑	↑	Berg et al., 1997	} BPCO	
Atrophie	↑	↑	Bernard et al., 1998		
Ultra-structure			Dubouchaud et al., 1996 Grossman et al., 1998 Pette et al., 2000		
Fibre type I / type II ratio	↓	↓	Whittom et al., 1998 Gosker et al., 2003	} BPCO	
Fibre type IIa/type IIb ratio	↓	↓			
Métabolisme			Dubouchaud et al., 1996 Piepoli et al., 2001		
Enzymes oxydatives	↓	↓	} BPCO		
Enzymes glycolytiques	↑ ou =	↑ ou =			
Phosphorylation oxydative	↓	↓			
Glycolyse	↑	↑			
Rapport Pi/PC	↑	↑			
Acidose intracellulaire	↑	↑			
Densité capillaire	↓	↓			
Fonction			Bloomfield et al., 1997 Piepoli et al., 2001		
Force	↓	↓	} BPCO		
Endurance	↓	↓			
Tolérance à l'effort	↓	↓			
Fatigabilité	↑	↑			
Atteinte neuromusculaire	↑	↑			Préfaut et al., 1995
					Mador et al., 2003 Saey et al., 2003 Gosselin et al., 2003

- **Similitudes troublantes entre les effets de l'inactivité chronique sur le muscle et les anomalies observées dans la BPCO**
  - **Manque d'activité = principal mécanisme de dysfonction musculaire mais mécanisme non exhaustif**

Extrait de Koechlin (non publié)

(Piepoli et al., 2001) montrent que celle-ci conduit à une atrophie des muscles périphériques (Berg et al., 1997), à une altération de la capillarité, à une diminution de l'activité des enzymes oxydatives (Dubouchaud et al., 1996), à une transformation des fibres du type lent vers des phénotypes rapides (Pette et al., 2000) ainsi qu'à une réduction majeure de la force et de l'endurance musculaire (Bloomfield et al., 1997). Ces observations concordent tout à fait avec les observations faites chez le patient BPCO (**Encadré N°18**), ce qui suggère que l'hypoactivité est certainement le facteur principal impliqué dans la dysfonction musculaire périphérique.

Les différences de degré d'activité entre les muscles des membres inférieurs et supérieurs et du diaphragme chez ces patients peuvent alors expliquer les disparités observées dans les anomalies affectant ces trois groupes de muscles (cf. chapitre précédent). Les membres supérieurs sont notamment davantage sollicités au cours des activités quotidiennes compte tenu de la moindre sollicitation ventilatoire qu'ils induisent et de la nécessité de réalisation des multiples tâches quotidiennes manuelles telles que l'habillage, la cuisine, la manutention, le jardinage ou encore le ménage (Bernard et al., 1998 ; Gea et al., 2001)

De plus, il existe une sollicitation accrue du travail respiratoire chez ces patients et le travail auquel le diaphragme doit faire face à chaque respiration constitue en lui-même un stimulus continu (Maltais et al., 2002). La restructuration des fibres musculaires du diaphragme et l'amélioration de son métabolisme oxydatif observées chez les patients BPCO sévères emphysémateux (Lévine et al., 2002 et 2003, Encadré N°17) suggèrent l'existence d'une adaptation à l'exercice régulier et confirmeraient donc le rôle du déconditionnement dans la dysfonction musculaire des BPCO.

Enfin, les effets bénéfiques du réentraînement à l'effort sur la tolérance à l'effort (Maltais et al., 1996 ; Casaburi et al., 1997, Vallet et al., 1997), l'endurance musculaire périphérique (Serres et al., 1997) et la diminution de la fatigue musculaire (Mador et al., 2001) confirme le rôle du déconditionnement chez les patients BPCO. **Le réentraînement à l'effort constitue en effet aujourd'hui un des rares traitements avec l'arrêt du tabagisme et l'OLD, ayant fait preuve de son efficacité** pour l'amélioration de la dyspnée et la tolérance à l'effort, pour l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de l'utilisation du système de soins, voire de l'amélioration de la survie (Lacasse et al., 1996 ; ATS 1999 ; Griffiths et al., 2000). Intégré désormais dans la prise en charge thérapeutique des patients BPCO, le réentraînement à l'effort constitue la pierre angulaire de la réhabilitation respiratoire.

Cependant, bien que le manque d'activité physique constitue probablement le principal mécanisme de la dysfonction musculaire périphérique, de nombreuses données montrent que l'inactivité seule ne suffit pas à expliquer les modifications musculaires observées. En effet une étude qui s'est inspirée du modèle animal d'emphysème, montre que l'activité de la citrate synthase du muscle gastrocnémien était significativement altérée chez le hamster emphysémateux comparativement à celle des hamsters sains dont les niveaux d'activité physique étaient comparables (Mattson et al., 1998). Chez l'homme, d'importants changements dans l'expression d'isoformes des chaînes lourdes de myosine au niveau du vaste latéral chez des patients atteints de BPCO sévère ont par ailleurs été rapporté comparativement à des sujets sédentaires sains, ayant à priori un même degré d'activité physique quotidienne (Maltais et al., 1999). De plus, l'augmentation de l'activité de la cytochrome oxydase observée au niveau des muscles squelettiques des patients BPCO (Sauleda et al., 1998) ne peut être expliquée par l'inactivité car celle-ci engendre uniformément une réduction des enzymes impliquées dans la phosphorylation oxydative (Agusti et al., 2003). Enfin, l'exercice induit chez les patients BPCO une libération musculaire d'acides aminés, particulièrement l'alanine et glutamine (Engelen et al., 2001), suggérant la présence d'anomalies musculaires intrinsèques du métabolisme protéique (Engelen et al., 2000).

Les effets secondaires des traitements médicamenteux de la maladie primaire, tels que l'utilisation au long cours des corticostéroïdes oraux, ont ensuite été mis en cause.

### *Corticostéroïdes*

Parmi les différents traitements proposés aux patients BPCO, les corticoïdes sont régulièrement proposés à certains, à forte dose pour un période courte comme c'est souvent le cas lors d'une exacerbation aigue de la maladie, ou à faible dose mais sur une période plus longue (Balkom et al., 1994 ; La Pier et al., 1997).

Or, les corticostéroïdes oraux induisent des effets secondaires, notamment musculaires et osseux, fréquents et graves. L'effet catabolique des corticostéroïdes sur les protéines musculaires a en effet été rapporté de longue date et par de nombreux auteurs (Balkom et al., 1994 ; La Pier et al., 1997 ; Decramer et al., 1994 ; Van Marle et al., 1980 ; Dekhuijzen et al.,

1992 ; Dekhuijzen et al., 1994). Une atteinte fonctionnelle aggravée du diaphragme et des muscles squelettiques a été observée chez des patients BPCO traités par corticoïdes (Decramer et al., 1994). Dans cette étude, les pressions maximales inspiratoire et expiratoire (reflet de la force des muscles respiratoires) sont diminuées et représentent seulement 35% des valeurs prédites dans le groupe traité contre 70% chez un groupe de patients BPCO non traités. La force du quadriceps est également altérée de façon plus importante chez les patients traités sous corticoïdes, représentant 23% des valeurs prédites contre 74% dans le groupe contrôle.

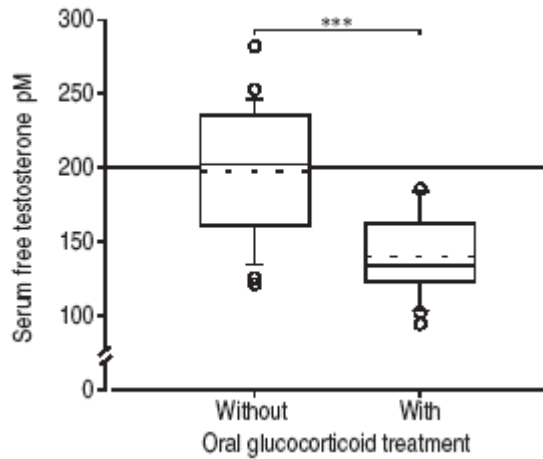
Par ailleurs, il existe une relation inverse entre la dose moyenne de corticostéroïdes prise dans les 6 mois précédents et la force du quadriceps (Decramer et al., 1994). De faibles doses à long terme (Decramer et al., 1994) ou des traitements courts mais à hautes doses (Van Marle et al., 1980) peuvent provoquer la faiblesse musculaire, probablement du fait d'une susceptibilité accrue à développer une myopathie stéroïdienne qui se caractérise histologiquement par une amyotrophie et une atteinte préférentielle des fibres musculaires de type II (Dekhuijzen et al., 1992 ; Decramer et al., 1994).

Parmi les mécanismes sous-jacents des corticostéroïdes, une stimulation de la mobilisation des acides aminés des protéines musculaires est très probable (Balkom et al., 1994), fournissant alors au foie des précurseurs métaboliques de la néoglucogénèse et induisant ainsi une augmentation du métabolisme glycolytique.

De plus, une diminution des concentrations en testostérone a été observée chez les patients traités par corticoïdes (Kamischke et al., 1998) (**Encadré N°19**), hormone impliquée dans la production de protéines musculaires. Face au manque d'effets bénéfiques sur la maladie primaire et à l'induction majeure d'effets secondaires, la prescription de corticoïdes par voie générale (orale ou par injection) n'est pas recommandée dans la BPCO au long cours et en état stable par les différentes sociétés savantes (SPLF, 2003 ; Pauwels et al., 2001). Ces résultats suggèrent qu'il ne faut pas négliger le rôle potentiel de la prise de corticostéroïdes dans la diminution de la performance musculaire chez certains patients suivant un traitement systémique aux corticostéroïdes de longue durée ou même temporaire (Maltais et al., 2001).

**Encadré N° 19 : Rôle des corticostéroïdes et de l'hypoxie**

**Corticostéroïdes et testostérone**



Les patients traités sous corticoïdes oraux présentent une diminution de leur concentration plasmatique en testostérone comparativement à des patients non traités, avec un taux en dessous de la limite normale minimale

(Kamichke, 1998)

**Effet de l'hypoxie**

<b>Structure</b>		
Perte masse musculaire	↑	Hoppeler et al., 1992
Atrophie	↑	Hoppeler et al., 1992
<b>Ultra-structure</b>		
Fibre type I / type II ratio	↓	Jakobsson et al., 1990
Atrophie des fibres	↑	Cerretelli et al., 1992
Densité mitochondriale	↓	Howald et al., 1990
<b>Métabolisme</b>		
Enzymes oxydatives	↓	Clanton et al., 2001
Enzymes glycolytiques	↑	Howald et al., 1990
Phosphorylation oxydative	↓	Clanton et al., 2001
Glycolyse	↑	Howald et al., 1990
Rapport Pi/PC	↑	Jakobsson et al., 1995
Acidose intracellulaire	↑	Jakobsson et al., 1995
Densité capillaire	↓	Hoppeler et al., 1992
[ATP]	↓	Jakobsson et al., 1995
[glycogène]	↓	Jakobsson et al., 1995
<b>Fonction</b>		
Force	↓	Zattara-Hartmann et al., 1995
Endurance	↓	Zattara-Hartmann et al., 1995
Tolérance à l'effort	↓	Hoppeler et al., 1992

*Extrait de  
Koechlin, 2005*

### *Hypoxémie*

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, à un stade avancé de la BPCO, certains patients peuvent présenter une altération de leur rapport ventilation perfusion qui conduit à une limitation de leur capacité de diffusion de l'oxygène à travers les alvéoles pulmonaires (Encadré N°7). Chez ces patients, une hypoxémie chronique s'installe alors progressivement. Chez l'humain, une diminution de l'apport en oxygène entraîne une réponse physiologique générale de l'organisme (adaptation à l'hypoxie) pour compenser le manque d'oxygène.

Au niveau cellulaire, le stress hypoxique est « géré » essentiellement par l'activation d'une sous-unité (HIF-  $\alpha$ ) du facteur hypoxique HIF. Ce facteur transcriptionnel constitue l'élément clé de la réponse cellulaire à l'hypoxie car il coordonne l'induction de plusieurs gènes : stimulation de l'angiogénèse, de l'érythropoïèse et de la glycolyse anaérobie, qui concourent à compenser la raréfaction de l'oxygène (Gothié et al., 2002).

Or, de nombreuses études ont montré qu'à long terme l'hypoxie peut favoriser l'apparition de processus physiopathologiques notamment au niveau des muscles périphériques. En se basant sur les études relatives aux effets de la haute altitude (hypoxie hypobarique), il est actuellement démontré que l'hypoxie chronique exerce à long terme des effets négatifs importants (**Encadré N°19**). En effet, l'hypoxie chronique est associée à une diminution de la masse musculaire, une atrophie des fibres, une réduction majeure des enzymes oxydatives, une augmentation de l'activité des enzymes glycolytiques, et une réduction du matériel mitochondrial (Hoppeler et al., 2001 ; Howald et al., 1990 ; Pison et al., 1998). Cependant, la grosse difficulté d'interprétation de ces études reste de pouvoir séparer les effets de la réduction de l'activité physique en altitude des effets propres de la réduction de la disponibilité en oxygène.

La similitude de ces effets néfastes avec les anomalies musculaires périphériques du patient BPCO a amené de la même manière que pour le déconditionnement à suspecter l'hypoxémie des patients comme un facteur délétère (Encadré 19). En effet, chez les patients BPCO, l'existence d'une corrélation entre l'endurance du quadriceps et la valeur de leur PaO<sub>2</sub> de repos chez des patients BPCO (Serres et al., 1998) suggère que l'hypoxémie est associée à une tolérance à l'effort réduite. Au niveau musculaire, Gosker et al. (2002) ont montré que la proportion des fibres de type I était significativement diminuée chez les patients BPCO emphysemateux, présentant des PaO<sub>2</sub> inférieures, comparativement à des BPCO non



emphysémateux (Gosker et al., 2002). De plus, les concentrations musculaires en glycogène, ATP et phosphocréatine au niveau du quadriceps sont abaissées chez les patients BPCO hypoxémiques sévères ( $\text{PaO}_2 = 50$  mmHg) comparativement à des patients BPCO non hypoxémiques ( $\text{PaO}_2 = 70$  mmHg) (Jakobsson et al., 1995). Enfin, une amélioration de la tolérance à l'exercice chez des patients hypoxémiques est observée lorsqu'une supplémentation aiguë en oxygène est administrée pendant l'effort (Cotes et al., 1956 ; Stein et al., 1982). Celle-ci engendrerait une amélioration du métabolisme oxydatif musculaire durant l'effort chez des patients hypoxémiques (Jakobsson et al., 1995). (Payen et al., 1993 ; Mannix et al., 1995), supportant l'hypothèse de l'implication de l'hypoxémie dans la dysfonction musculaire périphérique des patients BPCO.

Cependant, il faut rester prudent dans l'interprétation de ces résultats. En effet, les anomalies musculaires périphériques peuvent être observées alors que les patients ne présentent pas d'hypoxémie (Whittom et al., 1998 ; Maltais et al., 1999 ; Gosker et al., 2002 ; Maltais et al., 1996 ; Saunier et al., 1979) et les effets bénéfiques de la supplémentation en oxygène sur la performance musculaire chez des patients hypoxémiques ne sont pas toujours retrouvés (Incalzi et al., 1998). Si les données suggèrent que l'hypoxémie est probablement impliquée dans la dysfonction musculaire périphérique des patients sévères présentant des  $\text{PaO}_2$  basses au repos ou qui subissent une désaturation répétée d'oxygène durant le sommeil et l'activité physique, **elle ne semble pas être le seul facteur à l'origine de cette dysfonction** (Godoy et al., 2000)

### *Anomalies métaboliques protéiques*

Une étude montre que certaines altérations du métabolisme protéique musculaire chez les patients BPCO (cf. p 52-54) pourraient également participer à la myopathie périphérique du patient BPCO. En effet, ces anomalies du métabolisme protéique conduisent à une diminution de la synthèse protéique (anabolisme) dans le muscle squelettique du patient BPCO au profit de la dégradation protéique (catabolisme) (Engelen et al., 2003). Ceci favoriserait l'apparition d'une cachexie musculaire reflétant une atteinte préférentielle du tissu musculaire où l'inflammation serait le principal protagoniste (Débigaré et al., 2001).

Par ailleurs, dans un modèle d'inflammation pulmonaire chronique chez des souris (Modèle Murine »), les travaux de Langens et al. (2006) montrent qu'il existe une diminution de la capacité de régénération musculaire mise en évidence par une prolifération et une

différenciation atténuées des myoblastes en réponse à l'atrophie musculaire induite par la sous-utilisation des muscles. De plus, cette étude montre que l'incubation des myoblastes en présence de TNF- $\alpha$  induit une inhibition de leur différenciation. Ainsi, l'altération semble être associée à la présence de TNF- $\alpha$  et globalement, les résultats de l'étude sont en faveur d'un rôle de l'inflammation pulmonaire chronique sur la perte de masse musculaire et la réduction de sa capacité de régénération (en tout cas dans le modèle Murine de la souris), et probablement en conséquence d'une expression amplifiée du circuit d'expression du TNF des poumons vers le muscle squelettique.

### *Inflammation systémique*

Dans la BPCO, l'inflammation des tissus pulmonaires qui est principalement liée à l'inhalation de tabac est initialement limitée, puis se transforme progressivement en une réponse inflammatoire persistante non contrôlée avec l'inhalation chronique. Elle pourrait constituer un mécanisme pathogénique potentiellement important de la dysfonction musculaire périphérique des patients BPCO car un état inflammatoire chronique exerce de nombreux effets délétères sur la fonction musculaire (Reid et al., 2001). Elle est ainsi associée à des effets systémiques allant de la libération de cytokines induisant une libération de leucocytes périphériques à l'altération du muscle via le tumoris necrosis factor (TNF- $\alpha$ ). (Oudijk et al., 2003).

Des taux élevés de TNF- $\alpha$ , de l'interleukine IL-8 et de protéines de phases aiguës ont été retrouvés chez les patients BPCO (Schols et al., 1996 ; de Godoy et al., 1996), de même qu'une « hyperactivité » des cellules inflammatoires circulantes telles que les neutrophiles et les lymphocytes (Burnett et al., 1987 ; Noguera et al., 2001). Or les cytokines, et plus particulièrement le facteur nécrosant les tumeurs ou TNF- $\alpha$ , seraient à l'origine des effets néfastes sur le muscle. Sur la surface des cellules cibles, les cytokines en général agissent en se fixant sur des récepteurs cibles et induisent une cascade de signalisations cellulaires qui altère la fonction de la cellule musculaire (Old et al., 1985). Le TNF- $\alpha$  et les cytokines qui lui sont associées altèrent le métabolisme musculaire par 3 actions principales : **augmentation du catabolisme musculaire, inhibition de la myogenèse et altération de la fonction contractile** (Li et al., 2001). Les effets des cytokines sur l'augmentation de la dégradation protéique résultent de leur action sur le système ubiquitine/protéasome, principale voie de protéolyse et de catabolisme musculaire (Mitch et al., 1996).

Dans ce système, les protéines à dégrader, marquées par l'ubiquitine (Ub), sont transportées jusqu'à la sous unité 26S du protéasome, capable de reconnaître spécifiquement l'ubiquitine. Le protéasome, par un processus complexe, dégrade alors les protéines, les scinde en polypeptides, puis en acides aminés (Debigaré et al., 2001). Plusieurs études indiquent que le TNF- $\alpha$  active cette voie de dégradation des protéines (Reid et al., 2001 ; **Encadré N°20**). De plus, l'action du TNF- $\alpha$  sur le système ubiquitine passe par l'activation de la séquence NF- $\kappa$ B de l'ubiquitine UbCH2, qui, alors stimulée, entraîne une activation du protéasome (Li et al., 2003). NF- $\kappa$ B inhibe également l'expression de la myoD (Guttridge et al., 2000 ; **Encadré N°20**), protéine essentielle dans la myogenèse, expliquant pourquoi en présence de TNF- $\alpha$ , une altération de la différenciation de myoblastes en culture est observée (Guttridge et al., 2000). Enfin, NF- $\kappa$ B stimule la transcription de nombreux gènes inflammatoires aggravant la production de cytokines telles que TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6 (Mc Nee et al., 1999). Ainsi, des taux augmentés ou une exposition de TNF- $\alpha$  induisent une diminution de la synthèse protéique et altèrent la myogenèse en inhibant les facteurs impliqués dans la différenciation et la régénération musculaire (Reid et al., 2001).

Enfin, l'augmentation du taux de TNF- $\alpha$  a un effet néfaste sur le turn-over des acides aminés branchés (Garcia-Martinez et al., 1995) indispensables à la synthèse protéique. Par activation de ses récepteurs, le TNF- $\alpha$  peut induire un processus apoptotique, à l'origine d'une mort cellulaire, favorisant une diminution de la masse musculaire. Or, une corrélation entre les concentrations basales plasmatiques de ces médiateurs inflammatoires, et en particulier le système TNF, et la perte de masse musculaire des patients BPCO a été observée (Schols et al., 1996 ; Nguyen et al., 1999 ; Eid et al., 2001), suggérant qu'il existe bien un impact de l'inflammation chronique des patients BPCO sur l'apparition de l'atrophie musculaire périphérique.

S'il est possible qu'un processus inflammatoire chronique systémique joue un rôle dans le développement d'une dysfonction musculaire, les mécanismes à l'origine de cette inflammation systémique restent méconnus. La fumée de cigarette contribuant potentiellement à l'apparition de l'inflammation dans le sang (Fernandez-Real et al., 2003), le processus inflammatoire présent dans le poumon du patient BPCO peut représenter la source de l'inflammation systémique (Agusti et al., 2003). En effet, les cellules inflammatoires pulmonaires comme les monocytes et les neutrophiles (libérant des cytokines pro-

inflammatoires TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$ ) peuvent rejoindre la circulation systémique et/ou contribuer à l'activation de cellules inflammatoires lors du transit à travers la circulation pulmonaire (Vernooy et al., 2002). Toutefois, il semble important de rapporter ici les travaux récents de Van Helvoort et al. (2006) qui montre qu'une masse maigre réduite pourrait être associée à une inflammation systémique et à une réponse oxydative accrue à l'exercice chez les patients BPCO (Van Helvoort et al MSSE 2006). Ainsi, la faiblesse musculaire pourrait contribuer à un processus inflammatoire accru à l'effort, lui-même responsable d'atrophie musculaire.

Ainsi, par un effet direct sur la synthèse, la dégradation protéique musculaire, et la mort cellulaire, l'inflammation systémique favorise l'apparition d'une cachexie chez les patients BPCO et peut avoir un rôle dans l'apparition d'une atrophie musculaire chez ces patients. Inversement, la présence d'une atrophie musculaire (masse maigre réduite) pourrait être impliquée dans la présence d'une inflammation systémique accrue à l'effort chez les patients BPCO.

### *Stress oxydatif*

Le stress oxydatif peut également être considéré comme un facteur d'altération de la fonction pulmonaire de par les espèces réactives qu'il produit (Gosker et al., 2000). Une concentration plasmatique élevée de produits de la peroxydation lipidique a été retrouvée chez les patients BPCO (Rahman et al., 1996) ainsi que des taux élevés de TNF qui induit à son tour un stress oxydatif dans les myocytes (Buck et al., 1996) et tout particulièrement chez les patients dénutris. (de Godoy et al., 1996; Schols et al., 1996; Di Francia 1994). De plus, un taux élevé d'inosine monophosphate (IMP) a été rapporté chez les BPCO (Pouw et al., 1998) suggérant une augmentation du déficit en AMP et l'implication d'un taux de xanthine oxydase (générateur de stress oxydatif) anormalement élevé chez ces patients.

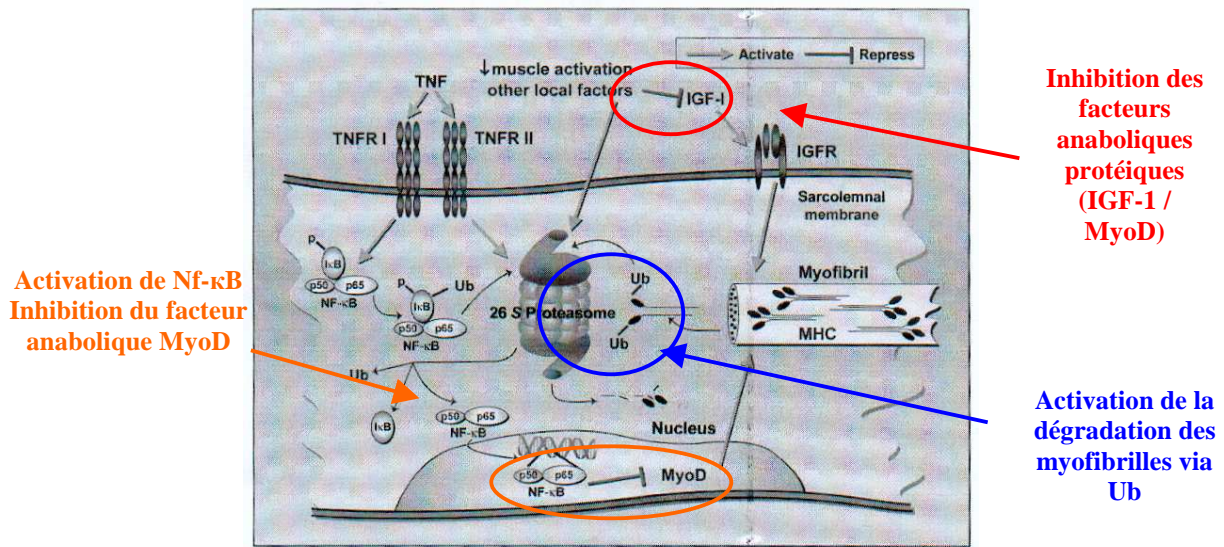
Pour lutter contre le stress oxydant, les principaux antioxydants et enzymes sont le glutathion réduit, la vitamine E (dans la membrane des cellules) , la superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase (GPX) et la catalase (Clarkson et al., 1995, Sen et al., 1994 Ji et al., 1996).

**Encadré N°20 : Rôle de l'inflammation systémique**

**BPCO et cachexie : Mécanisme probable (Debigaré, 2001)**

**Inflammation systémique : augmentation de TNF $\alpha$  / Il-1 / IL6**

**Diminution de l'activité musculaire : Acidose / TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6**

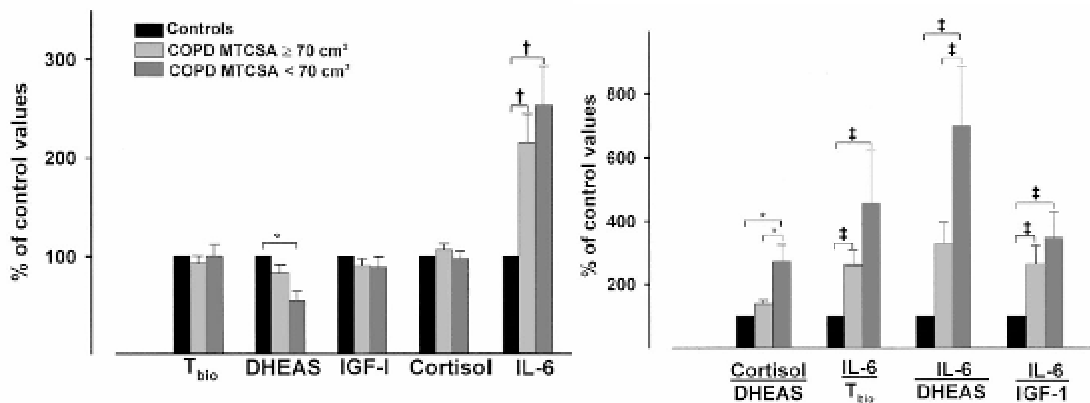


**Activation de NF-κB  
Inhibition du facteur anabolique MyoD**

**Inhibition des facteurs anaboliques protéiques (IGF-1 / MyoD)**

**Activation de la dégradation des myofibrilles via Ub**

**= ↓ anabolisme et ↑ catabolisme protéique (Debigaré, 2001)**



Taux plasmatiques des facteurs cataboliques (IL-6 et Cortisol) et des facteurs anaboliques (Tbio (biotestostérone)/ DHEAS (déhydroepiandrosterone sulfate) et IGF-I(Insuline-like growth factor)(à gauche) et du ratio [facteurs cataboliques / facteurs anaboliques] (à droite) chez les patients BPCO.

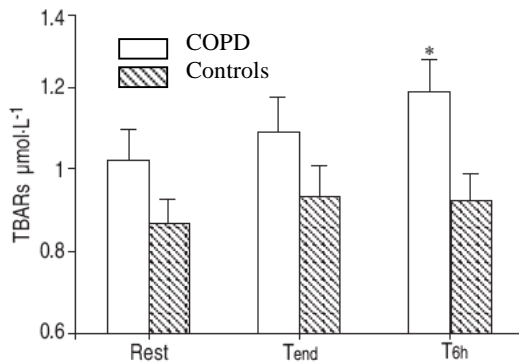
Les patients présentant une surface de section < 70 cm<sup>2</sup> ont une augmentation d'autant plus importante du ratio.

(Debigaré, 2003)

Des expositions répétées au stress oxydatif ou une augmentation du flux d'oxygène vers les muscles au cours de l'effort stimulent ce système de défense ce qui induit une augmentation des concentrations des antioxydants. Chez les patients BPCO, une augmentation du stress oxydant et une diminution de l'activité de la GPX ont été rapportés au cours de l'effort (Couillard, 2002, 2003), suggérant une **rupture de l'homéostasie redox lors de l'exercice musculaire (Encadré N° 21)**. La sous utilisation des muscles entraîne ainsi une diminution de la génération d'antioxydant (Ji et al., 1996) et donc un faible statut antioxydant (Gosker et al., 2000). De plus, l'augmentation du stress oxydatif (révélée par l'augmentation des thiobarbituric reactive substance : TBARS), entraîne une altération du fonctionnement mitochondrial, diminuant ainsi les capacités oxydatives musculaires et donc l'endurance à l'effort chez ces patients (Couillard et al., 2003).

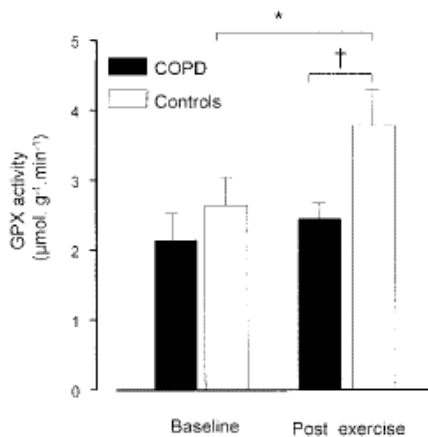
Par ailleurs, l'hypoxie chronique peut probablement favoriser l'apparition d'un stress oxydatif car le manque d'oxygène est favorable à la formation des espèces oxygénées réactives (Giuliani et al., 1997). Une limitation dans la fourniture d'oxygène entraîne en effet une réduction de l'activité de la SOD dans le cerveau, les poumons et le cœur des mammifères, bien que ces changements n'aient pas été retrouvés dans le muscle squelettique (Ferrari et al., 1993 ; Liu et al., 1977). Enfin, la présence d'anomalies inflammatoires peut entraîner un déséquilibre entre oxydants et anti-oxydants chez les patients BPCO, produisant une source ininterrompue de stress oxydatif (Repine et al., 1997) pouvant contribuer à diminuer la force musculaire (Lands et al., 1999). Inversement, le stress oxydatif pulmonaire, après de longues années de tabagisme, pourrait s'étendre à la circulation sanguine et favoriser ainsi l'apparition des anomalies inflammatoires périphériques.

**Encadré N°21 : Effet du stress oxydant**



Concentration plasmatique des produits de la peroxydation lipidique : au repos (Rest), à la fin de l'exercice (Tend), et 6h après l'effort (T6h) (Couillard, 2002)

**↑ TBARs à l'effort = ↑ stress oxydatif**



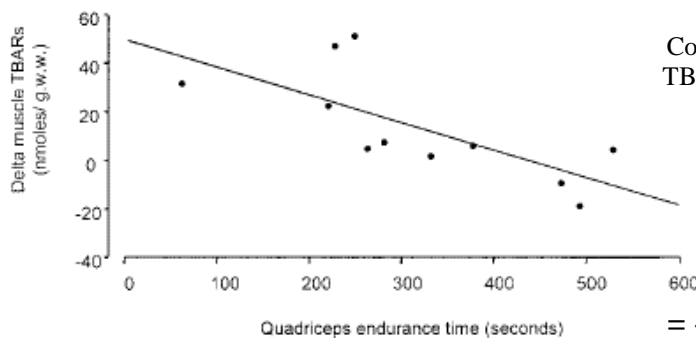
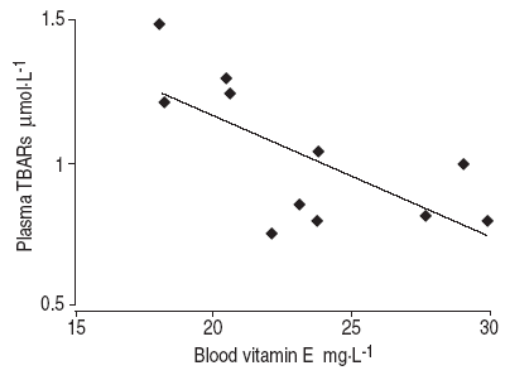
L'exercice local induit une augmentation de la GPX chez les sujets sains mais pas chez les BPCO (Couillard, 2003)

**↓ activité GPX = ↓ anti-oxydant**

**= Rupture de l'homéostasie redox lors de l'exercice musculaire**

Corrélation significative entre les marqueurs du stress oxydant et le taux de vitamine E plasmatique au repos chez les patients BPCO ( $r = 0.69, p < 0.05$ )

(Couillard, 2002)



Corrélation inverse entre l'augmentation du taux de TBARs musculaire à l'effort et le temps d'endurance chez des patients BPCO ( $r = -0.66, p < 0.05$ ) (Couillard, 2003)

**= Altération du fonctionnement mitochondrial**

**= ↓ des capacités oxydatives musculaires**

**= ↓ de l'endurance**

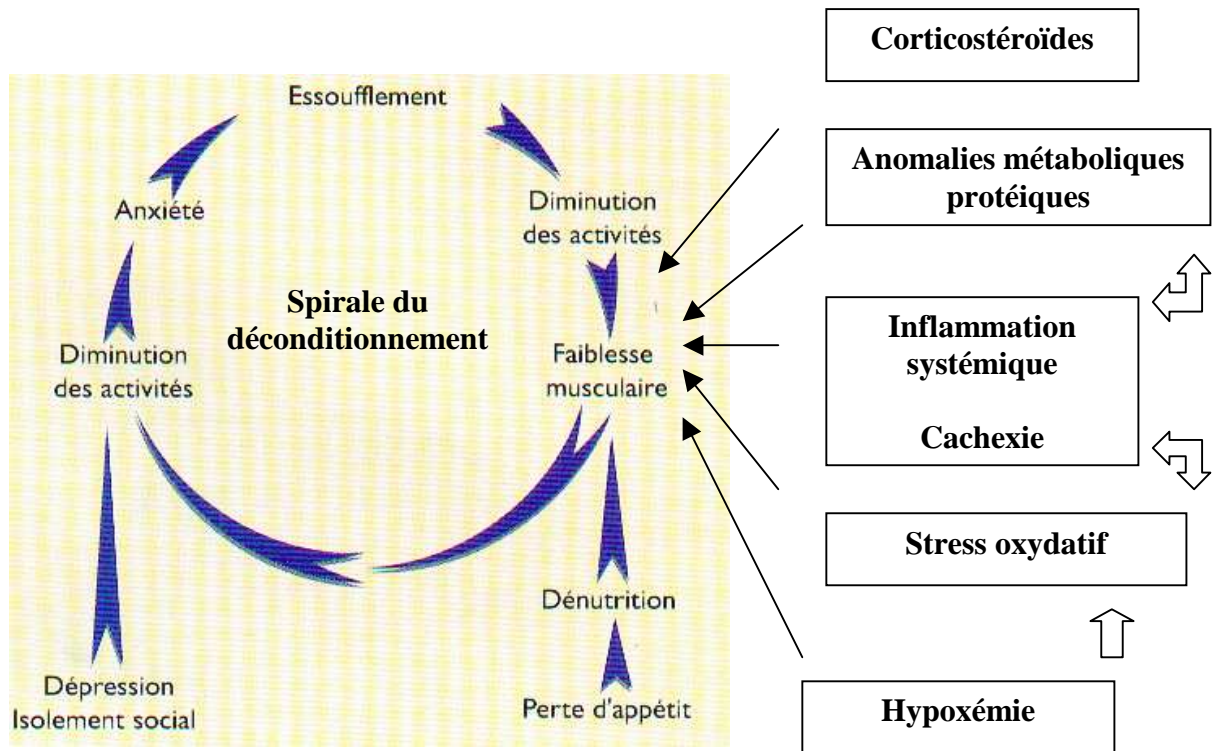
Ainsi, la dyspnée, conséquence de l'atteinte pulmonaire primaire, entraîne une hypoactivité réactionnelle qui conforte le patient dans ses tendances à l'inactivité (Casaburi et al., 2000) (Encadré N° 22).

Mais l'inactivité n'est pas la seule cause impliquée dans la dysfonction musculaire périphérique du BPCO. A ses effets, se rajoutent ceux des traitements aux corticostéroïdes, de l'hypoxémie, des anomalies métaboliques protéiques, de l'inflammation systémique et s'associant au stress oxydatif, pouvant aller jusqu'à la cachexie (Encadré N°22).

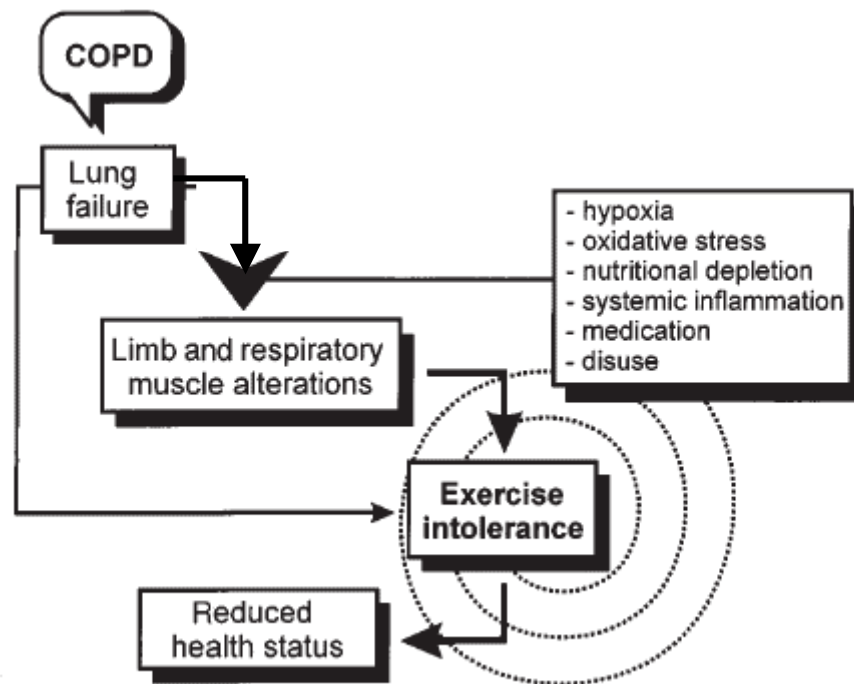
En induisant ou favorisant l'apparition d'une faiblesse musculaire périphérique, tous concourent à une intolérance à l'effort et à une altération de la qualité de vie.



**Encadré N°22 : Etiologie de la dysfonction musculaire**



« Spirale de la dyspnée » Young 1983



Gosker, 2000

### 3. Conséquence de la dysfonction musculaire

L'intolérance à l'effort constitue une conséquence majeure de la BPCO (Maltais et al., 2002). Si la limitation ventilatoire, associée ou non à une altération des échanges gazeux, joue un rôle évident dans cette intolérance, nous venons de voir qu'elle n'est pas toujours le seul paramètre impliqué. Les indices spirométriques ne sont d'ailleurs pas de bons indicateurs de l'intolérance à l'effort (Jones et al., 1991). De plus, l'existence d'une tolérance à l'effort anormalement faible malgré une fonction respiratoire normalisée chez les greffés pulmonaires est la preuve de l'implication d'un facteur périphérique dans la limitation à l'effort des patients BPCO (William et al., 1992). Nous allons voir que ce dernier joue un rôle dans la physiopathologie de l'atteinte à l'effort, portant atteinte à la qualité de vie des patients et influençant jusqu'au pronostic de la maladie.

#### a) Conséquences fonctionnelles

##### **Fatigabilité musculaire (induite par l'effort)**

Nous avons vu au chapitre précédent qu'il existe une réduction moyenne de 30% de la force musculaire chez les patients BPCO. De plus, la faiblesse musculaire est susceptible d'être le reflet d'une altération de nombreux facteurs qui peuvent être des candidats à une fatigabilité musculaire accrue (commande centrale *dans le cas de la FMV*, excitabilité membranaire, couplage excitation contraction ou encore capacités métaboliques du muscle) (Alman et al., 2002). Cependant, la présence d'une fatigabilité musculaire chez des sujets qui présentent une faiblesse musculaire n'est pas systématique (Eikermann et al., 2006).

Les travaux de Scherrer ont montré que lors d'un exercice de maintien d'une charge en position d'extension du genou (contraction du quadriceps), plus la charge soulevée est importante (en % FMV), plus le temps limite de maintien de la charge (endurance musculaire) est réduit (Scherrer, 1981). Ainsi, pour une force inférieure à 20% de la FMV, la contraction peut être maintenue pendant un temps très prolongé, « à condition bien entendu que la motivation du sujet soit assez importante pour l'amener à dépasser le caractère pénible que le test prend assez rapidement » (Troosters et al., 2005b). Pour des valeurs supérieures à 20% FMV, la durée de contraction décroît avec l'augmentation de la force maximale à maintenir. Une fatigue musculaire est ainsi généralement induite lorsque la force exercée est supérieure

20% de la FMV et pour une durée d'effort de plus en plus courte à mesure que la force soulevée est importante. Pour une intensité d'effort donnée, on comprend ainsi qu'un groupe musculaire réduit aura ainsi tendance à se fatiguer plus rapidement et donc que des patients BPCO présentant une faiblesse musculaire marquée puissent produire une fatigue plus importante et plus précoce pour une même charge de travail que des sujets présentant une force musculaire conservée. Cependant, à une intensité de travail correspondant à un pourcentage de FMV donné, la question restait posée. Des études récentes ont alors cherché à savoir s'il existait également une fatigabilité musculaire plus précoce chez les patients comparativement à des sujets sains et le cas échéant quelles pouvaient en être la cause.

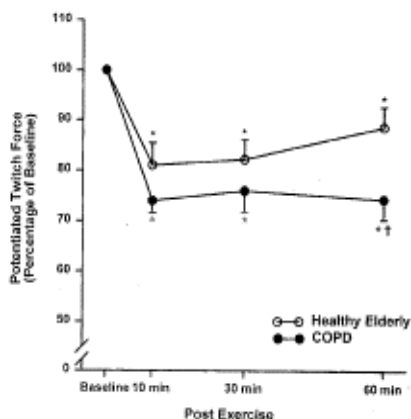
Ces études se sont essentiellement basées sur la mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ, cf. p 41), induite par stimulation magnétique du nerf fémoral. Ce type de test a la particularité de ne pas mettre en jeu la coopération du sujet lors de la production de force et permettre une comparaison avant après une tâche motrice donnée, définissant la notion de fatigabilité (périphérique). En effet, après un effort épuisant, alors que l'évaluation de la force maximale du quadriceps par un test volontaire risque d'être affectée par un manque de coopération du sujet, la chute de force ainsi mesurée (TwQ) permet de s'affranchir de toute implication du système nerveux central lors de la contraction (Polkey et al., 1996 ; Mador et al., 2000).

Chez des patients BPCO modérés à sévères, n'ayant reçu aucun traitement à base de corticoïdes dans les 6 mois précédant l'étude, un effort d'endurance sur cycloergomètre en état stable induit une chute de TwQ significativement plus grande que chez des sujets sains, mettant en évidence l'existence d'une fatigue musculaire périphérique anormale après un effort sur cycloergomètre. (Mador et al., 2003a) (**Encadré N° 23**). Dans cette même étude, il est démontré que l'amplitude de l'onde M n'est pas modifiée après l'effort chez ces patients (Mador et al. 2000). Ainsi, il existe une fatigue post-effort anormale chez les patients BPCO qui ne peut pas s'expliquer par un déficit de transmission de l'influx nerveux (ou à travers la jonction neuromusculaire) mais qui est bien représentatif d'une fatigue contractile du quadriceps ou d'une altération du couplage excitation-contraction (Mador et al. 2000). S'il s'était agi d'un déficit de transmission de l'influx, les amplitudes de l'onde M et de la TwQ auraient été diminuées toutes les deux.

Une chute de force anormale est également observée chez les patients BPCO lors d'un exercice isolé du quadriceps. En effet, après trois séries de 10 extensions du genou, réalisées avec 2 minutes de récupération entre chacune d'elles, les patients BPCO présentent une tension de secousse diminuée comparativement aux sujets sains ainsi qu'une moins bonne récupération post-effort, suggérant l'existence d'une fatigabilité musculaire accrue et prolongée (Mador et al., 2003a). De plus, la chute de force observée est d'autant plus importante que l'atteinte pulmonaire est sévère (Mador, et al., 2003b). Ce résultat peut s'interpréter par le fait que les patients sévères possèdent une plus grande faiblesse musculaire que les patients ayant une atteinte pulmonaire plus modérée, constituant le reflet d'une plus grande atrophie musculaire. Ainsi, l'atrophie serait responsable d'une plus grande tendance à développer une fatigue musculaire après effort. Dans cette même idée, une étude récente confirme l'existence d'une fatigue anormale après un effort de contractions maximale répétée sur un appareil de mesure de la force isocinétique (cybex), avec une vitesse angulaire de 90°/sec, et montre que celle-ci est d'autant plus significative que le patient présente un déficit en masse maigre (index de FFM = 14,3 versus 17.7 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe de patients BPCO dénutris et non dénutris, respectivement) (**Encadré N°23**) (Franssen et al., 2005).

Enfin, une étude récente montre que les patients qui présentent une fatigabilité post-effort marquée (chute de la TwQ > 15N) possèdent également un ratio de capillaire par section de fibres musculaires diminué (**Encadré N° 23**) (Saey et al., 2005). La susceptibilité à produire une fatigue contractile après l'effort pourrait ainsi avoir un lien avec l'altération du métabolisme oxydatif, induisant une moindre production d'ATP par la voie aérobie en favorisant l'utilisation précoce de la voie anaérobie. Ceci conduisant à une augmentation de la concentration de lactate (Saey, 2005), un recours accru à la glycolyse peut être suggéré. De même, une acidose intracellulaire accrue liée à la production de protons en fin d'effort (Kutsuzawa et al., 1992) a été rapporté chez les BPCO et pourrait être incriminée dans l'effet délétère sur le fonctionnement des myofibrilles au cours de la contraction musculaire (TwQ), et engendrer une moindre force musculaire post-effort (= chute de force plus nette) (Mainwood et al., 1985). Des mesures directes du pH intracellulaire en RMN et le lien avec la notion de fatigabilité musculaire post effort seraient cependant utiles.

**Encadré N° 23 : Fatigabilité musculaire à l'effort**

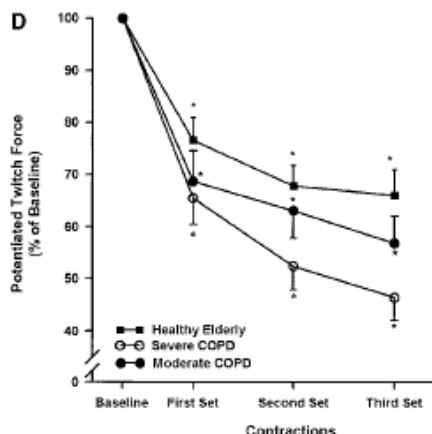


**Exercice sur cycloergomètre à 60% de P<sub>max</sub>** (puissance atteinte lors du test maximal incrémental)

Tension de secousse (TwQ) chez un sujet BPCO, avant (Baseline) et 10, 30 et 60 min après l'effort : la chute de TwQ montre une fatigabilité contractile chez ces patients

(\*Significativement différent  $p < 0,05$ )

(Mador, chest 2003)



**Contractions isométriques successives (cuisses)**

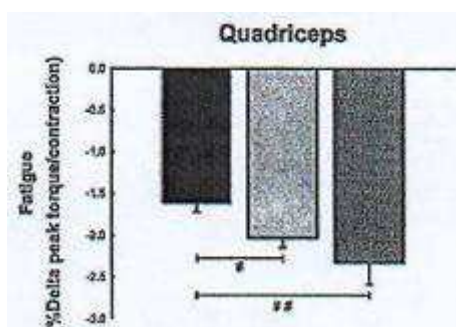
Tension de secousse (TwQ) chez un sujet sain âgé (carré plein), un patient BPCO modéré (cercle plein), ou sévère (cercle vide) avant (Baseline) et 10, 30 et 60 min après l'effort. La chute de TwQ met en évidence à une fatigabilité contractile plus importante chez les patients BPCO comparativement aux sujets sains et d'autant plus importante avec la sévérité de la maladie. La récupération est comparable aux sujets sains chez les patients modérés, elle reste très incomplète chez le sujet sévère.

(\*Significativement différent  $p < 0,05$ )

(Mador, AJRCCM 2003)

➤ **Fatigabilité contractile du quadriceps > sujets sains**

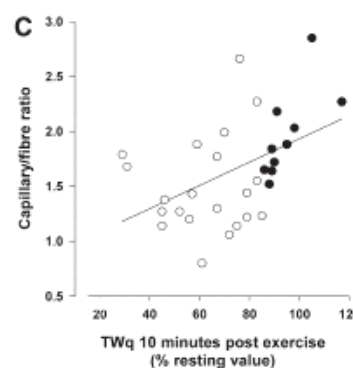
➤ **Fatigabilité TwQ plus importante et plus persistante chez les patients d'atteinte pulmonaire sévère**



**Exercice local = contractions isométriques successives**

Chute de la force maximale volontaire après l'effort chez sujets sains et des patients BPCO non dénutri et dénutri (de gauche à droite respectivement (\*Significativement différent du groupe control  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ ))

(Franssen, 2005)



**Exercice sur cycloergomètre jusqu'à épuisement**

La chute de force (TwQ) observée 10 min après l'effort est corrélée au nombre de capillaires par fibre mesuré chez les patients BPCO ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,007$ )

(Saey, 2005)

➤ **Fatigabilité ++ lorsque masse maigre faible**

## Perception de l'effort

Sur ergocycle, la difficulté de l'effort perçue fait référence à l'inconfort respiratoire (dyspnée) et à l'inconfort musculaire (sensation de fatigue ou d'effort au niveau des jambes dans le cas présent) (Kleinbaum et al., 1988). Or, lorsqu'un muscle faible doit faire face à une tâche donnée, il existe une augmentation de la commande centrale en direction de l'acte moteur. La question du 'sens de l'effort' est (au moins en partie) reliée à une 'copie efférente' de cette commande motrice à destination du cortex sensori-moteur (Schwartzstein et al. 1989) qui participe à la perception par le sujet de l'effort produit. De plus, Gandevia et al. (1988,) ont montré qu'en cas de fatigabilité du muscle (perte de force en réponse à la stimulation), la commande centrale du muscle augmente pour faire face à la tâche. Ainsi, à une intensité donnée, la sensation subjective de l'effort est inversement corrélée à la force des muscles utilisés : pour un muscle faible, une plus grande utilisation de la masse musculaire est requise pour maintenir une intensité donnée de travail, et donc une augmentation de la sensation d'effort (Gandevia et al., 1977).

L'étude de Hamilton et al. (1995) est la première à montrer qu'il existe une plus grande sensibilité à l'inconfort des jambes et à la sensation de dyspnée chez les individus présentant une faiblesse musculaire marquée, dans un grand échantillon d'individus composé de sujets sains et de patients atteints de pathologies cardio-respiratoires (**Encadré N °24**). Dans cette étude, l'importance de l'intolérance chez les patients est liée à l'amplitude de leur faiblesse musculaire, distinguée à travers 4 niveaux de force musculaire périphérique (Hamilton et al., 1995). De plus, les patients les plus faibles musculairement sont ceux qui produisent la plus faible performance au cours de l'exercice incrémental sur cycloergomètre. Mais il est intéressant de souligner que même à un niveau d'effort comparable (iso-watts), les sujets présentant une faiblesse musculaire montrent plus de symptômes que les sujets dont la force musculaire est mieux préservée. Ainsi, les résultats suggèrent que la faiblesse musculaire est en partie responsable des symptômes excessifs et de la faible capacité à l'effort.

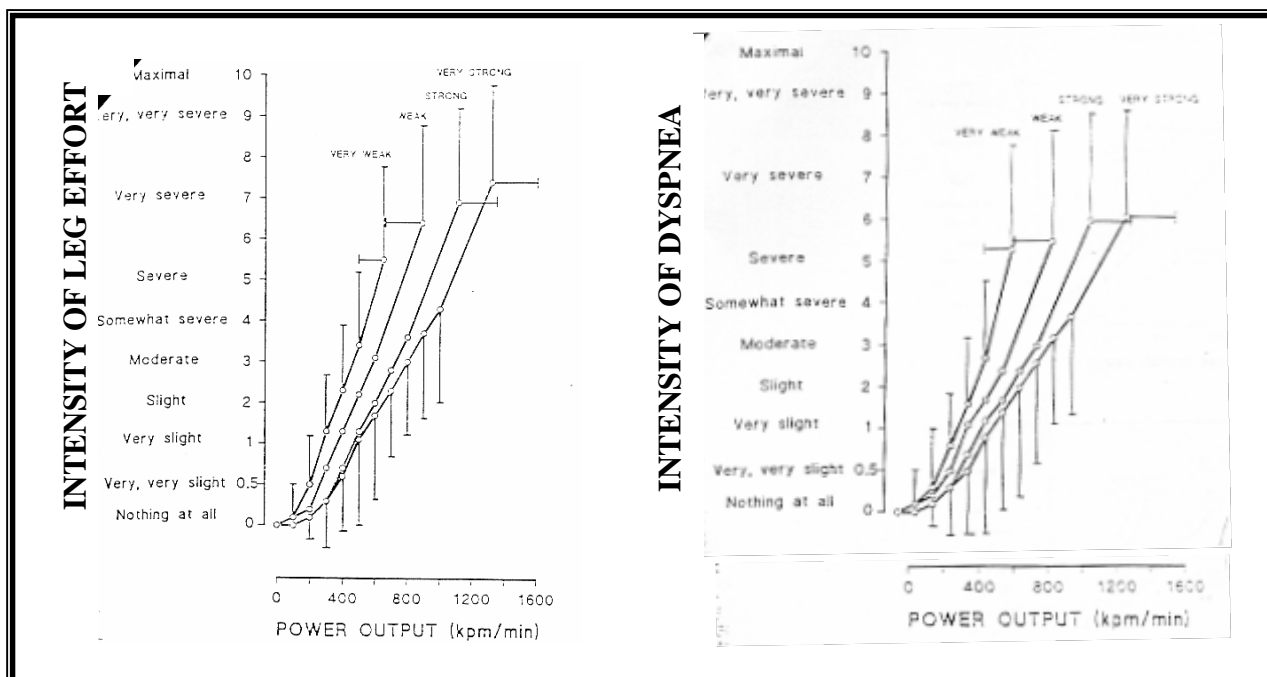
Dans une étude récente, la tolérance à l'effort à travers l'inconfort des jambes chez des patients BPCO a également été investiguée lors d'un exercice d'endurance locale au niveau des jambes (**Encadré N°24**) (Coronell et al. 2004). Après une série de 12 contractions isométriques réalisées en une minute à une intensité relative modérée (10% de la force maximale volontaire (FMV), les patients BPCO développent une plus grande susceptibilité à

l'inconfort musculaire que les sujets sains (Coronell et al. 2004). Ce type d'effort ayant la particularité de ne pas ou peu solliciter les paramètres cardiorespiratoires (Richardson et al., 1999), les résultats confirment le rôle de la faiblesse musculaire dans la moindre tolérance à l'effort local ou général, chez les patients BPCO, et soulignent le lien étroit entre sensations perçues au cours de l'effort et l'évaluation physiopathologique de la faiblesse et/ou de la fatigabilité musculaire.

Enfin, la sensation d'inconfort musculaire (effort des jambes) évaluée au cours d'un effort à charge constante sur cycloergomètre chez des patients BPCO semble bien être le reflet d'une fatigabilité musculaire accrue, au moins chez 50% des patients BPCO évalués (Saey et al., 2003). En effet, chez ces patients, le temps d'endurance sur cycloergomètre n'est pas amélioré après inhalation d'un broncho-dilatateur avant l'effort, alors que c'est le cas chez les patients ne présentant pas de fatigue post-effort. De plus, l'amplitude de la fatigue (chute de TwQ) induite par un effort précédée de l'inhalation d'un placebo est corrélée à la variation du temps d'endurance sur cycloergomètre de telle sorte qu'une chute de force importante est associée à une moindre amélioration du temps d'endurance sous broncho-dilatateur. La réponse au broncho-dilatateur est ainsi modulée par la présence d'une fatigue des jambes, ce qui constitue une preuve du rôle de la dysfonction musculaire dans l'intolérance à l'effort des patients BPCO (Saey et al., 2003).

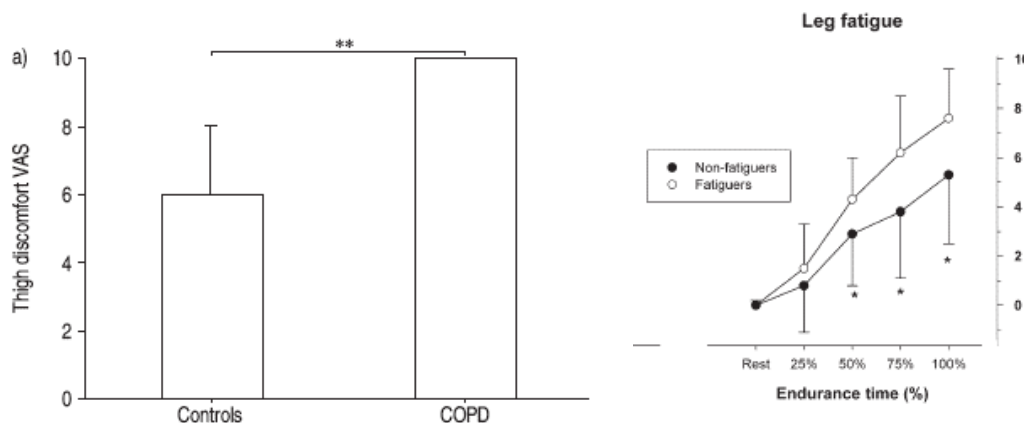
Dans une étude plus récente, Saey et al. montrent également que les patients qui présentent une chute de la tension de secousse post-effort (chute de TwQ > 15 N) sont également ceux qui décrivent une sensation d'inconfort musculaire significativement plus importante que les patients « non-fatigués » (Saey et al., 2005). De plus, un plus grand taux de lactate artériel au cours et à la fin de l'exercice, une plus grande activité de la LDH (enzyme de la glycolyse) au niveau musculaire, ainsi qu'un nombre inférieur de capillaires en contact des fibres du vaste interne sont observés chez les patients « fatigués », comparativement aux patients « non-fatigués ». Ces résultats suggèrent ainsi que la différence de susceptibilité à développer une fatigue musculaire au cours de l'effort entre les patients BPCO trouve son origine au niveau du muscle lui-même, en lien avec une mise en route précoce du métabolisme glycolytique à l'effort (Saey et al., 2005).

**Encadré N° 24 : Perception de l'effort**



(Hamilton, 1995)

➤ **Plus la faiblesse musculaire est importante, plus la perception de l'effort au niveau des jambes (difficulté éprouvée) et la dyspnée d'effort sont importantes et précoces**



**Contractions isométriques successives (quadriceps)  
12 / min à 10% FMV (2sec contraction /3sec relaxation)**

Sensation d'inconfort musculaire ressentie par les patients BPCO au cours d'un effort de contraction des cuisses chez des patients BPCO, comparativement à des sujets sains du même âge

(Coronell, 2004)

**Endurance sur cycloergomètre**

Sensation de fatigue supérieure chez les patients fatigués (= chute de TwQ > 15N) comparativement aux patients non fatigués (\*p < 0,05)

(Saey, 2005)

➤ **Sensation d'inconfort à l'effort accrue chez BPCO comparativement aux sujets sains du même âge**



Il faut cependant souligner que l'inconfort musculaire est d'autant plus présent au cours d'exercices sur cycloergomètre qu'au cours de la marche, exercice au cours duquel la dyspnée semble être le facteur limitant prédominant (Palange et al., 2000, Man et al., 2003a)

Ainsi, la faiblesse musculaire a un rôle non négligeable dans la difficulté observée chez les patients BPCO à fournir une puissance de pédalage élevée sur cycloergomètre ou à maintenir un effort en état stable qu'il soit sur cycloergomètre ou localisé au niveau musculaire. Ce type de sensation se traduit naturellement par un arrêt prématuré de l'effort comparativement aux sujets sains, et ainsi à une diminution du temps d'investissement dans l'effort.

A l'inverse, avec un niveau d'obstruction bronchique similaire, les patients qui ressentent moins d'inconfort au cours de l'activité, sont susceptibles de mieux tolérer l'effort (Maltais et al., 2002).

### **Endurance locale**

Cherchant à éliminer les effets confondants du retentissement de la réponse cardiorespiratoire dans l'évaluation de la tolérance à l'effort chez les patients BPCO, certaines études se sont tout particulièrement intéressées à l'endurance locale du muscle (Mortimer et al., 1971), c'est-à-dire la capacité d'un muscle isolé à maintenir une charge de travail le plus longtemps possible.

L'étude de Serres et al. est la première à mettre en évidence un déficit de l'endurance musculaire locale chez le patient BPCO (**Encadré N °25**) (Serres et al., 1998). Au cours d'un exercice consistant à réaliser un nombre maximal de mouvements de flexion/extension du genou avec charge (20% FMV) et à un rythme déterminé (12 mouvements par minutes), les patients BPCO réalisent un nombre de répétitions réduit et donc un temps limite (Tlim) réduit par comparaison à un groupe de sujets sains sédentaires (du même âge). Il faut cependant souligner le caractère motivationnel de ce test (la motivation a un grand rôle). Dans cette étude, l'endurance musculaire (Tlim) est corrélée au VEMS ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) et à la PaO<sub>2</sub> ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), suggérant qu'il existe un lien entre la sévérité de la maladie et la limitation à l'effort d'endurance locale. Cependant, l'altération de la fonction respiratoire n'est pas le seul facteur responsable de la limitation à l'effort. Encore une fois, compte tenu de la faible demande ventilatoire induite par ce type d'effort, d'autres facteurs semblent tenir un rôle

limitatif. Or, dans cette étude, le niveau d'activité physique des patients a été investigué à travers un questionnaire (Voorrips et al., 1999) et les résultats montrent que chez ces patients, non seulement le score d'activité physique est réduit comparativement à un groupe de sujets sains sédentaires, mais il est également impliqué dans la réduction du temps d'endurance locale ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) (**Encadré N °25**). Par ailleurs, malgré la réduction de la force et de la masse musculaire observée chez ces patients, aucun lien n'a pu être mis en évidence entre la faiblesse musculaire et la diminution du Tlim. Ainsi, les patients BPCO peuvent présenter une réduction de leur endurance musculaire indépendamment de leur niveau de force musculaire et de leur composition corporelle (Serres et al., 1998).

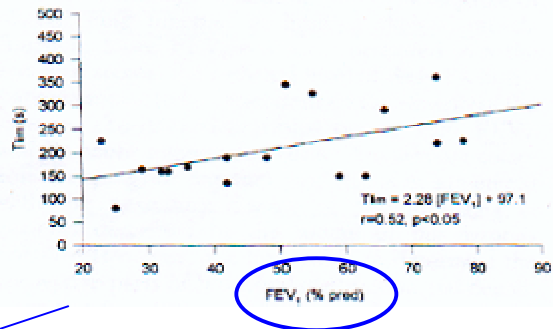
Ainsi, le déconditionnement (ou réduction de l'activité physique spontanée) constituant un problème majeur chez les BPCO (Folgering et al., 1994), participent ici à la réduction du Tlim (Serres et al.), cependant, les mécanismes de l'inactivité et de ses effets sur le métabolisme oxydatif (Coyle et al., 1984 ; Lasson et al., 1985) n'ont pas pu être mis en évidence dans cette étude.

La réduction de l'endurance locale a été confirmée chez les patients BPCO au travers d'études plus récentes (Couillard et al., 2002 ; Koechlin et al., 2004 ; Allaire et al., 2004 ; Coronell et al., 2004), cependant dans leur étude, Coronell et al. ne confirment par les corrélations observées par Serres et al. entre la réduction d'endurance musculaire et le niveau d'inactivité physique ou la sévérité des BPCO (**Encadré N°25**). En effet, les auteurs suggèrent que l'endurance locale peut être limitée chez le BPCO même lorsque celui-ci présente une atteinte pulmonaire faible ou modérée et indépendamment de l'existence d'une insuffisance respiratoire (Coronell et al., 2004). De plus, cette étude confirme que la réduction de l'endurance musculaire n'est pas nécessairement associée au degré de faiblesse musculaire marquée, suggérant que la mesure de force maximale seule peut sous-estimer l'existence d'une dysfonction musculaire et qu'elle ne peut pas prédire le niveau d'endurance musculaire locale du patient. A l'inverse, des sujets très faibles pourraient avoir une endurance relativement préservée. Ce type d'évaluation musculaire présenterait ainsi un intérêt clinique complémentaire à celui de la force musculaire périphérique (Coronell et al., 2004).

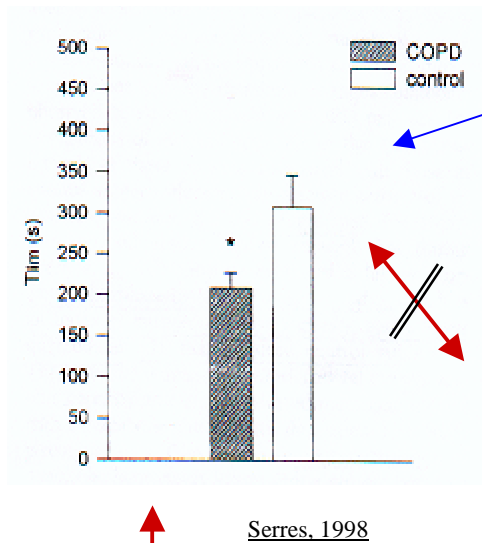
Par ailleurs, une réduction significative de la fréquence médiane de l'EMG et de la force maximale du quadriceps a été mise en évidence dans une étude, suggérant que la susceptibilité à produire une fatigue musculaire soit incriminée dans la réduction du Tlim

**Encadré N° 25 : Endurance locale**

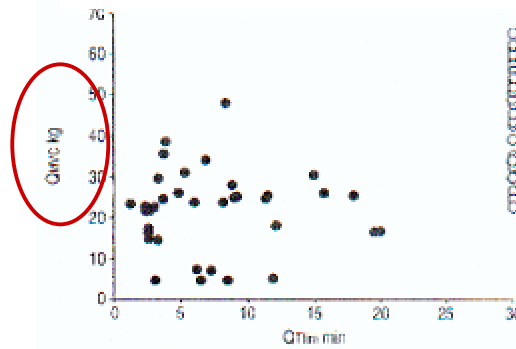
**Le temps limite (Tlim)** qui a été défini par Serres et al, 1998 correspond à la durée maximale d'effort maintenue lors d'un exercice de répétitions successives cadencées d'extension du genou avec charge: il permet d'évaluer l'endurance musculaire locale



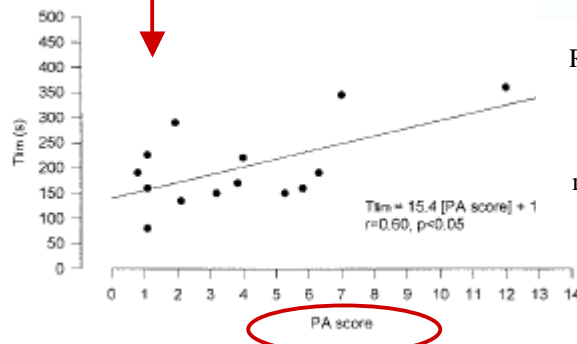
Relation entre Tlim est le VEMS chez des patients BPCO. S'il existe un lien entre le VEMS et le Tlim dans cette étude, il n'est pas systématique (Coronell, 2004) (Serres, 1998)



Serres, 1998



Relation entre Tlim (en abscisse « QTlim ») et la force musculaire du quadriceps (en ordonnée « QMVC »), chez des patients BPCO. Il n'existe pas de lien, à priori, entre ces 2 paramètres, ni même avec la masse musculaire (Allaire, 2004) (Coronell, 2004)



Relation entre Tlim et le niveau d'activité physique des patients BPCO. S'il existe une relation significative dans cette étude, elle n'est pas systématique (Coronell, 2004) (Serres et al, 1998)

**Diminution de l'endurance locale : ➤ VEMS pas unique responsable**

➤ Relation avec le degré d'activité physique pas systématique

➤ Altération de la fonction musculaire impliquée

(Allaire et al., 2004). Les mécanismes impliqués dans la réduction de l'endurance musculaire ne seraient donc pas liés à des aspect motivationnels ni à une réduction de la masse musculaire mais à d'autres facteurs tels qu'un déficit du métabolisme oxydatif (Allaire et al., 2004). En effet, la diminution du nombre de fibres de type I, comme la réduction de l'activité de la citrate synthase (CS) observées chez les patients BPCO (Withom et al., 1998, Gosker et al., 2002, Allaire et al., 2004) sont corrélées à Tlim (Allaire et al., 2004) (**Encadré N°25**).

De plus, dans l'étude précédemment citée de Saey et al. (2005), l'amplitude de la fatigue (chute de TwQ) à 10 min post-effort est corrélée au taux de lactate artériel en fin d'effort ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.01$ ), à l'activité de la LDH ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.01$ ) et au nombre de capillaires par fibre ( $r = 0,47$ ,  $p = 0.007$ ) (**Encadré N°26**). L'altération du métabolisme oxydatif au profit du métabolisme glycolytique (comme en témoigne l'accumulation de lactate) semble donc bien être associée à la réduction de l'endurance chez le BPCO. Cette hypothèse expliquerait l'observation d'une chute de force après l'effort d'endurance observée chez les patients BPCO modérés dans l'étude de Coronell et al. (2004), indépendamment de l'existence d'une faiblesse musculaire périphérique.

Le travail de Richardson et al. (1999) confirme l'intérêt d'évaluer les patients BPCO au cours d'un effort d'endurance locale dans lequel le système cardiorespiratoire est peu sollicité (Mortimer et al., 1971). En effet, chez des patients BPCO, il existerait une réserve métabolique au cours de l'exercice musculaire local en présence d'oxygène (100% d'O<sub>2</sub>) qui n'est pas retrouvée pour ce même type d'effort sous un mélange d'HeO<sub>2</sub> (71% He + 29% O<sub>2</sub>), induisant pourtant une baisse du travail respiratoire. A l'inverse, les deux situations améliorent la performance sur cycloergomètre chez ces mêmes patients. Ceci indique que l'évaluation d'un exercice où la masse musculaire engagée est plus faible apporte des renseignements qui sont indépendants du statut ventilatoire, ce qui n'est pas le cas de l'exercice général.

De plus, lors d'un exercice musculaire isolé comme la flexion/extension du genou (impliquant une faible masse musculaire), alors que la VO<sub>2max</sub> mesurée au niveau musculaire (VO<sub>2max</sub> jambes) n'est pas atténuée chez les patients, le travail réalisé par les patients BPCO est 50% inférieur à celui qui est produit par des sujets contrôles (Richardson et al., 2004). Ainsi, le rapport VO<sub>2max</sub> jambes par unité de travail est altéré lors de ce type d'effort, ce qui suggère une réduction de l'efficacité mécanique chez ces patients. Cette altération serait le résultat direct de l'augmentation du pourcentage de fibres de type II moins efficaces. Ainsi, le

métabolisme musculaire devient un facteur de limitation au cours de ce type d'effort, hypothèse confortée par l'observation d'une fatigabilité musculaire post-effort (Coronell et al. 2004, Allaire et al. 2004, Saey et al. 2003). En effet, en induisant une fatigue contractile précoce au cours de l'effort, l'altération du métabolisme aérobie musculaire influe sur la capacité à maintenir un effort de longue durée et donc sur la tolérance à l'effort.

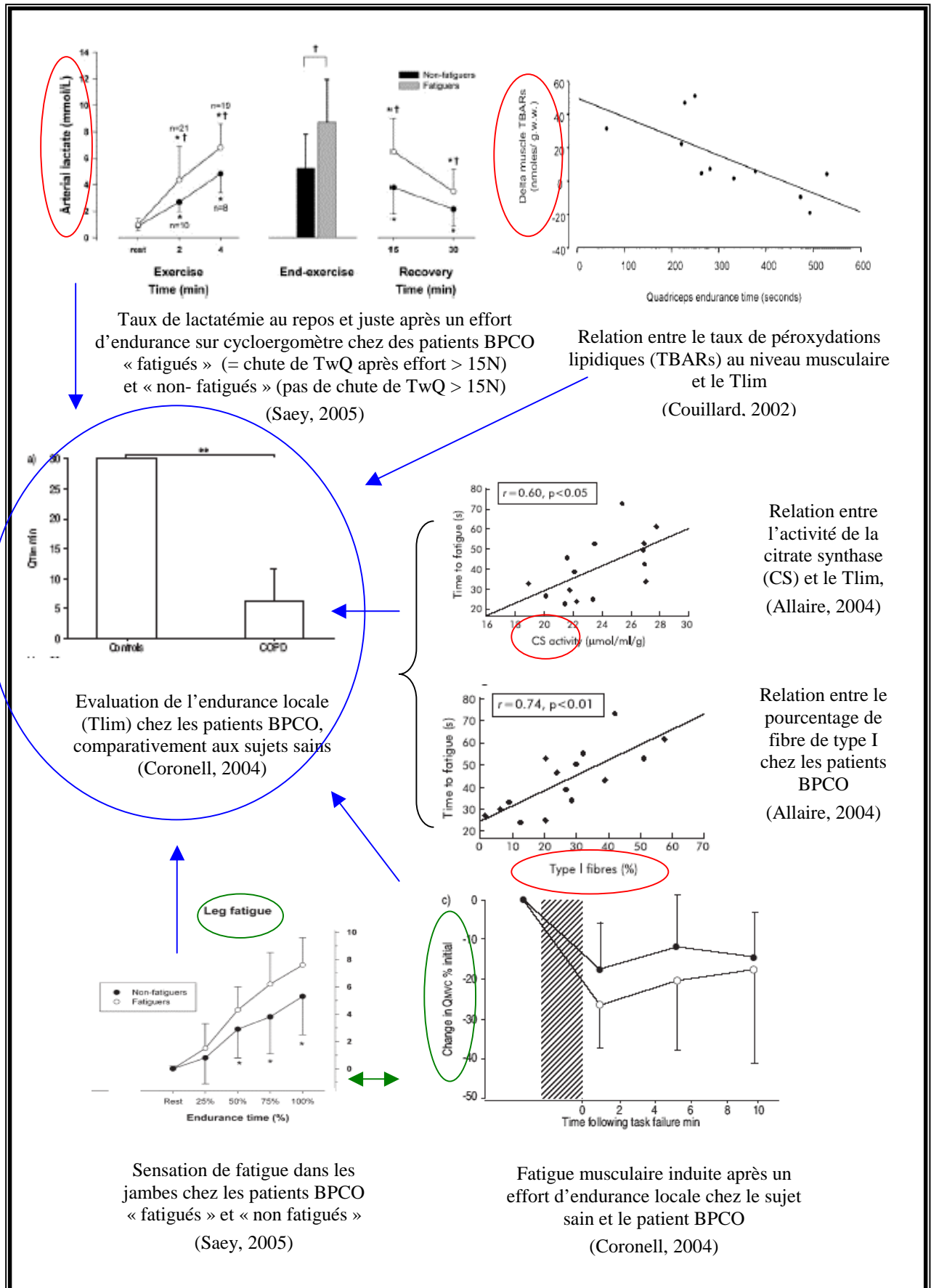
Par ailleurs, il est important de mentionner que le stress oxydatif a un impact sur l'endurance musculaire locale. En effet, la réalisation d'un exercice local provoque, uniquement chez les BPCO, une augmentation significative des produits de la peroxydation lipidique (TBARs) témoignant de l'apparition d'un stress oxydatif (Couillard et al., 2002). De plus, ceux-ci sont inversement corrélés avec le Tlim (Koechlin et al., 2004) (**Encadré N°26**), constituant potentiellement un facteur supplémentaire de réduction de la tolérance à l'effort chez ces patients. En effet, les espèces oxygénées réactives, si elles ne sont pas « détoxiquées » par le système antioxydant de défense, altèrent les propriétés biologiques des différents constituants cellulaires tels que lipides, protéines ou les bases puriques et pyrimidiques, principaux constituants de l'ADN. Une attaque de ces substances peut altérer diverses fonctions essentielles de la phosphorylation oxydative telles que la respiration mitochondriale et jouer un rôle important dans le processus d'apparition de la fatigue musculaire (Barcklay et al., 1991).

Enfin, un traitement à l'antioxydant NAC (N-acétylcystéine) prescrit à des patients BPCO quatre jours avant l'effort, a permis d'améliorer leur Tlim (Koechlin et al., 2004). Ces résultats qui ont été obtenus pour un niveau d'activité comparable aux patients sains « contrôles » et donc indépendamment du niveau d'activité physique chez ces patients, confirment donc bien le rôle du stress oxydatif dans la réduction du temps d'endurance, par une potentialisation des effets de l'altération du métabolisme oxydatif musculaire.

### **Qualité de vie**

L'objectif de ce paragraphe n'est pas de décrire à nouveau l'impact de la BPCO sur la qualité de vie et la co-morbidité des patients BPCO, mais bien de souligner l'existence de liens éventuels entre dysfonction musculaire et altération des conditions de vie des patients.

## Encadré N° 26 : Endurance locale : reflet d'un déficit du métabolisme oxydatif musculaire



La diminution de la qualité de vie des patients est un aspect reconnu dans la BPCO (Lacasse et al., 1996 ; ATS/ERS 1999). Elle est définie par « l'écart entre les aspirations/objectifs d'un individu et ce qu'il réalise réellement » (Carr et al., 2001). Les questionnaires de qualité de vie permettent d'apprécier les aspects de la vie qui sont affectés par l'état de santé, et, ceux qui sont le reflet d'un impact de la maladie respiratoire sur la capacité à réaliser les tâches quotidiennes en prenant du plaisir (Curtis et al., 1994 ; ATS/ERS, 2006). Dans ce contexte, la fréquence des hospitalisations comporte, notamment, un aspect négatif sur la qualité de vie des patients (Aaron et al., 2002).

Dans le cadre de la BPCO, de nombreux questionnaires (Guyatt et al., 1999, Jones et al., 1992, Janssens et al., 2004) ont ainsi été élaborés pour permettre de quantifier la qualité de vie des patients, en vue d'évaluer l'impact précis de la maladie sur le vécu des patients au quotidien. Ils sont par ailleurs utilisés pour identifier une éventuelle tendance dépressive (Cully et al., 2006) ou connaître l'impact d'un traitement sur la qualité de vie des patients. Les questionnaires les plus souvent utilisés sont le Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ, Guyatt et al., 1999) et le Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ, Jones et al., 1992) pour leur spécificité à la BPCO. De plus, le CRQ a la particularité de proposer une évaluation de la sensation de dyspnée au cours de 5 activités quotidiennes préalablement définies par le patient en fonction de ses habitudes quotidiennes. Cette individualisation donne ainsi une pertinence particulière à l'évaluation du domaine de la dyspnée dans ce questionnaire (Puhan et al., 2006). Cependant, ces questionnaires « administrés » demandent l'intervention d'un individu extérieur expérimenté et une durée d'une quinzaine de minutes, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir en centre hospitalier (Doll et al., 2005). Une version auto-administrée du CRQ a été proposée récemment par Williams et al. (2001) dont l'étude de la fiabilité est encore en cours d'investigations (Williams et al., 2003 ; Schuneman et al., 2005).

Une diminution de la qualité de vie a ainsi été mise en évidence à partir de ce type de questionnaire dans de nombreuses études (Simpson et al., 1992 ; Lisboa et al., 2001 ; Schlecht et al., 2005 ; Oga et al., 2006 ; Nurs et al., 2006.). La dyspnée (Schlecht et al., 2005) et la fatigue (Kapella et al., 2006) sont notamment les facteurs d'altération de la qualité de vie chez les patients BPCO. De plus, une étude récente a mis en évidence un lien significatif entre la dyspnée et l'inconfort des jambes ressentis au cours de l'effort (Katsura et al., 2005). Enfin, les études qui ont mis en évidence une amélioration des scores de qualité de vie après réhabilitation à l'effort confirment l'impact de la dysfonction musculaire sur ce paramètre

(Katsura et al., 2005 ; Ferreira et al., 2006 ; Williams et al., 2003 ; Man et al., 2004 ; Ward et al., 2002) (**Encadré N°27**).

Un troisième questionnaire attire notre attention pour sa spécificité envers les patients BPCO très sévères qui présentent une insuffisance respiratoire. Ce questionnaire de la Fondation Maugeri MRF-28, pointe les difficultés des patients à réaliser les petites tâches quotidiennes telles que la toilette et l'habillage (Janssens et al., 2004). Ce questionnaire s'intéresse à 3 domaines différents de la vie qui sont la « dyspnée », la « cognition » et l'« autonomie » à travers 28 items différents et est auto-administré, inversement aux précédents. Encore peu d'études ont investigué la qualité de vie des patients BPCO à travers ce questionnaire, récemment validé en français (2004) et il n'a pas été mis en évidence de relation entre la qualité de vie des patients BPCO insuffisants respiratoires et l'état de leur dysfonction musculaire.

Pour finir, une étude récente a proposé de développer l'utilisation en clinique d'un index pronostic multifactoriel (Celli et al., 2004), prenant en compte le VEMS, l'indice de masse grasse (IMC) et deux aspects fonctionnels qui sont la distance de marche sur 6 minutes et le niveau de dyspnée mesurée par l'échelle de la MRC (cf. *Encadré N° 7*) (Malher et al., 1988). Pour chaque domaine, un score est attribué allant de 0 à 3 (cf. **Encadré N°27**). La somme des 4 éléments réunis constitue un score allant de 0 à 10 (cf. **Encadré N°27**) : un score de 0 à 2 correspond au quartile 1, un score de 3 à 4 correspond au quartile 2, un score de 5 à 6 correspond au quartile 3 et un score de 7 à 10 correspond au quartile 4. chaque quartile croissant est associé à une probabilité de survie moindre ( $p < 0.001$ , Celli et al., 2004). Ainsi, plus le score évalué est élevé, plus le pronostic vital du patient est mauvais.

Si l'on peut noter l'absence de l'évaluation de la force musculaire dans cet indice, il faut reconnaître que c'est le premier indice qui prend en considération d'une part l'atteinte pulmonaire et d'autre part le statut nutritionnel et des facteurs fonctionnels chez ces patients, soulignant l'importance de ce type de facteurs dans la survie des patients et ainsi, indirectement, le rôle de la dysfonction musculaire périphérique.



### Encadré N° 27 : Qualité de vie et l'index BODE

Evaluation de la **qualité de vie** des patients BPCO à travers les 4 domaines du questionnaire Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) Les scores correspondent à l'intensité de la dyspnée (5 items) et de la fatigue (4 items), à l'aspect émotionnel (7 items) et au contrôle des symptômes respiratoires (4 items). Pour chacun des items, un score de 1 à 7 est attribué : un score faible est synonyme de mauvaise qualité de vie

Dans l'étude de Ward et al., le score moyen pour chaque domaine est à comparer au score moyen théorique maximale qui est de 7 (moyenne de chacun des items avec un score de 7)

Le score maximal dans chacun des domaines correspondent respectivement à l'absence de dyspnée au cours des activités quotidiennes, à l'absence de sensation de fatigue au cours de la journée, à l'absence de sentiment dépressif, anxieux ou d'énervement inapproprié au cours de la journée et enfin, à une absence de symptômes respiratoires incontrôlés

(Ward, 2002)

**Table 1** Sensitivity of the CRQ-SR: mean score per dimension at baseline and after rehabilitation (n=80)

Dimension	Baseline	After rehabilitation	Mean difference (95% CI)*	p value†
Dyspnoea	2.38 (0.98)	3.25 (1.36)	0.87 (0.61 to 1.14)	<0.001
Fatigue	3.13 (1.16)	3.89 (1.22)	0.76 (0.53 to 1.00)	<0.001
Emotion	4.04 (1.32)	4.64 (1.25)	0.60 (0.35 to 0.86)	<0.001
Mastery	3.98 (1.32)	4.74 (1.41)	0.76 (0.52 to 1.00)	<0.001

All values are presented as mean (SD).  
 \*Mean difference with 95% confidence interval (CI) between pre and post CRQ-SR.  
 †p value of difference between pre and post CRQ-SR from Wilcoxon tests.

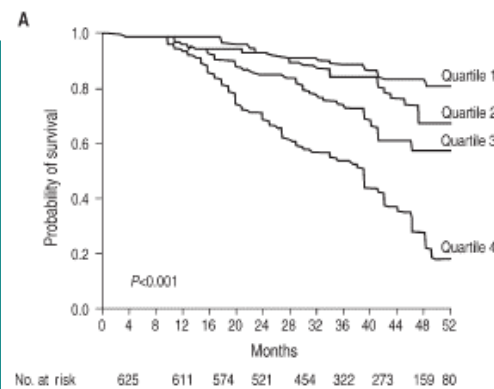
Amélioration de la qualité de vie après réhabilitation à l'effort chez des patients BPCO, évaluée à partir des 4 domaines du CRQ.

Cette étude fait partie des études récentes qui testent la fiabilité de version auto administrée du CRQ (CRQ - SR) qui est une version adaptée du CRQ

(Williams, 2003)

**Table 2.** Variables and Point Values Used for the Computation of the Body-Mass Index, Degree of Airflow Obstruction and Dyspnea, and Exercise Capacity (BODE) Index.<sup>a</sup>

Variable	Points on BODE Index			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% of predicted)‡	≥65	50-64	36-49	≤35
Distance walked in 6 min (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC dyspnea scale‡	0-1	2	3	4
Body-mass index§	>21	≤21		



Méthode de détermination du score du BODE :

- VEMS,
- Distance de marche sur 6 minutes,
- Indice de dyspnée évaluée par l'échelle de la Médical research concil (MRC) : un score de 4 indique que le patient présente un essoufflement trop important pour sortir de chez lui ou qu'il devient essoufflé lorsqu'il s'habille)
- Indice de masse corporelle

(Celli, 2004)

Probabilité de survie chez les patients BPCO en fonction de leur score évalué par l'index BODE. Plus le score est élevé, plus le pronostic vital est mauvais

(Celli, 2004)

## *b) Conséquences sur la maladie*

### **Hospitalisation**

On s'est intéressé au rôle particulier de la dysfonction musculaire du BPCO depuis les travaux de l'équipe de Decramer et al. (1997) qui ont montré que la faiblesse musculaire était associée à un plus grand nombre d'hospitalisations et à des coûts de santé induits élevés (Decramer et al., 1997). (**Encadré N° 28**). En effet, à travers cette étude, il apparaît que la fonction respiratoire, le test de marche et le score ASA (score évaluant la capacité d'autonomie des patients vis-à-vis de leur traitement et de leur symptômes respiratoires) ne sont pas significativement différents entre les patients qui sont fréquemment hospitalisés et ceux qui le sont moins (Decramer et al., 1997). Par contre, la faiblesse musculaire des muscles respiratoires et davantage encore la faiblesse des muscles périphériques sont liées à l'utilisation des soins de santé chez les patients BPCO, correspondant à la fréquence d'admission hospitalière, au nombre de jours d'hospitalisation et de consultations externes, ainsi qu'à la consommation de corticostéroïdes (Decramer et al., 1997).

La relation entre consommation médicale excessive et faiblesse musculaire n'est pas encore complètement comprise. En particulier, l'étude de Decramer et al. (1997) ne permet pas de connaître le sens de cette relation : est-ce la faiblesse musculaire qui induit entraîne une augmentation du recours aux soins ou est-ce le recours aux soins, synonyme de mauvaise santé, qui entraîne une faiblesse musculaire ? Ainsi, une fréquence et une durée d'hospitalisation élevées, associées à une prise de corticoïdes importante, sont probablement responsables d'une faiblesse progressive compte tenu de l'alitement prolongé (Rittweger et al., 2005) et du manque d'activité physique chez ces patients à la sortie de l'hospitalisation (Pitta et al., 2006). En revanche, la faiblesse musculaire est elle-même responsable d'une augmentation des plaintes favorisant les admissions hospitalières (Decramer et al., 1997), notamment lorsque la faiblesse des muscles respiratoires augmente la sensation de dyspnée et lorsque la faiblesse périphérique entraîne une sensation de fatigue anormale au cours de l'effort (cf. paragraphe précédents) (Hamilton et al., 1995), diminuant toutes deux la tolérance à l'effort pour des activités quotidiennes légères. Les patients atteints de faiblesse musculaire marquée entrent alors dans un cercle vicieux de la plainte au moindre effort qui les conduit à une

consommation élevée de soin hospitalier et de stéroïdes, responsables à leur tour d'une aggravation de la faiblesse musculaire (**Encadré N°28**).

### Survie

Au cours d'un travail plus récent, Marquis et al. ont montré que la faiblesse musculaire était un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients BPCO (Marquis et al. 2002). En effet, pour un même degré d'altération de la fonction pulmonaire (VEMS < 50 %), les patients qui présentent une atrophie musculaire associée (CSA < 70 cm<sup>2</sup>) ont un pronostic vital significativement plus mauvais que les patients qui ne présentent pas de faiblesse musculaire (CSA > 70 cm<sup>2</sup>). Ainsi, si l'évolution de la BPCO (sévérité de l'atteinte pulmonaire = VEMS altéré) a une valeur pronostique en conduisant notamment à une détresse respiratoire progressive (cf. p 24), la faiblesse musculaire semble potentialiser la dégradation de l'état de santé général, indépendamment du rôle du VEMS.

Si l'impact du statut nutritionnel sur le pronostic des BPCO a déjà été démontré par Wilsdon et al, en 1989 puis par Schols et al. en 1998, comme la réduction du poids corporel pouvant concerner différentes parties du corps, l'impact de la perte de masse maigre n'était pas clairement identifié. Ainsi, cette étude apporte une précision à cette notion en montrant que **la surface de section musculaire**, index de masse maigre, **est un indicateur plus fiable de la survie que le poids corporel** (Marquis et al., 2002), suggérant que son utilisation est plus appropriée en clinique pour l'évaluation du pronostic vital.

Dans ce contexte, une étude récente s'est intéressée à l'impact d'une réhabilitation à l'effort sur la survie des patients BPCO (Cote et al. 2005). Cette étude fait partie des premières à avoir investigué l'effet de l'entraînement sur une durée suffisamment importante et dans une population de patients suffisamment grande pour en déduire les conséquences sur l'évolution de la maladie. Les résultats montrent que sur 246 patients BPCO inclus dans un programme de réhabilitation, les 130 patients qui déclinent la réhabilitation ou quittent le programme présentent une réduction de leur survie à quatre ans de 25% comparativement à 20% chez les 116 patients qui ont terminés le programme avec succès. La participation au programme est un facteur incriminé de façon significative dans la survie de ces patients avec notamment l'index BODE, et l'âge (Cote et al., 2005). L'index BODE était par ailleurs majoré de 19%

puis retourné aux valeurs basales après 2 ans dans le groupe réhabilité alors qu'une chute de l'index de 18% a été observée dans le groupe non réhabilité à l'issue de cette période.

D'autres études se sont intéressées au bénéfice apporté par la réhabilitation à l'effort sur la survie des patients (Ries et al., 1995 ; Engstrom et al., 1999 ; Guell et al., 2000 ; Troosters et al., 2000, Wijkstra et al., 2000). A travers l'analyse des résultats obtenus par ces différentes études, un bénéfice de la réhabilitation à l'effort sur la survie des patients BPCO a été estimé (Troosters et al., 2005a). Ainsi, une réduction de 31% de la mortalité à court terme pourrait être attendu chez les patients BPCO inclus dans un programme de réhabilitation à l'effort comparativement à des patients contrôles. Cependant ce résultat n'est pas statistiquement significatif, compte tenu des raisons précisées précédemment et du fait que les patients généralement inclus dans les protocoles de réhabilitation ne sont pas les plus sévères et présentent une faible probabilité de décès à court terme (Troosters et al., 2005a).

Compte tenu des observations précédentes (Marquis et al., 2002), le fait que réhabilitation à l'effort, incluant la réalisation d'un réentraînement à l'effort, ait une influence sur la maladie en favorisant un meilleur pronostic vital tend à confirmer indirectement le rôle de la dysfonction musculaire périphérique dans l'évolution de la maladie. Cependant, la multiplicité des paramètres appréhendés au cours d'une réhabilitation (dont les aspects nutritionnels, psychosociaux et l'hygiène de vie) rend difficile la détermination précise du rôle joué par le réentraînement à l'effort dans la survie des patients dans cette étude. A ce jour, aucune étude n'a pu démontrer un bénéfice réel du réentraînement sur la survie des patients BPCO, la puissance des études restant limitée par le nombre réduit de patients inclus et/ou la trop courte durée d'étude après intervention (Troosters et al., 2005a). D'autres études longitudinales et notamment chez des patients sévères sont donc nécessaires pour confirmer l'impact de la faiblesse musculaire sur le pronostic vital des patients et surtout pour savoir si une amélioration de la fonction musculaire peut contribuer à une amélioration du pronostic vital chez les patients BPCO.

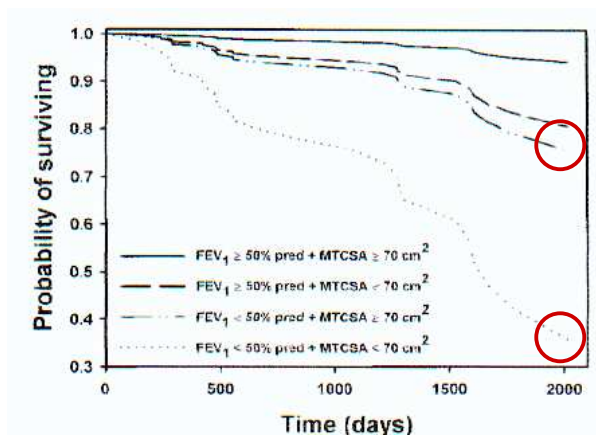
Ainsi, si les mécanismes potentiels impliqués dans l'existence d'un lien réel entre **atrophie de la cuisse et pronostic vital** ne sont pour l'instant pas totalement élucidés, il est maintenant démontré que la faiblesse musculaire a un impact négatif d'une part sur la tolérance à l'effort, et d'autre part, **sur la maladie**.

**Encadré N° 28 : Conséquences de la dysfonction musculaire périphérique**

	FEV <sub>1</sub> %	P <sub>1,max</sub> %	P <sub>E,max</sub> %	QF %	6MWD m	ASA score
Admissions n	NS	NS	-0.30*	-0.33*	NS	NS
Hospital days n	NS	NS	-0.26*	-0.36*	NS	NS
Out-patient visits n	NS	-0.26*	-0.26*	-0.38*	NS	NS
ADD score	NS	NS	NS	-0.36*	NS	NS

Regression values are presented. For definitions see legend to tables 1 and 2. \*: p<0.05; †: p=0.06.

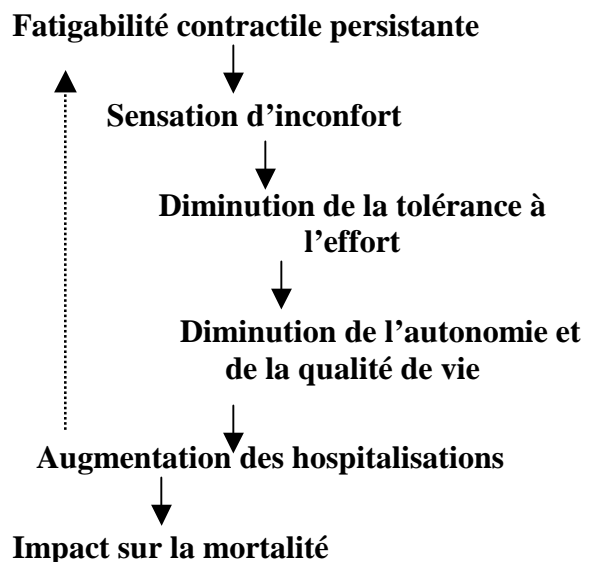
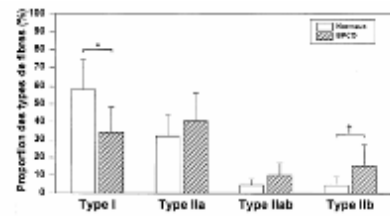
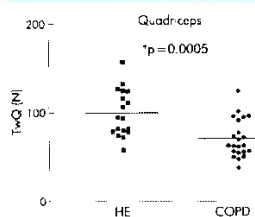
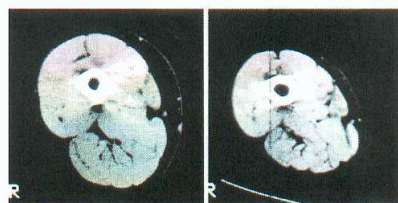
Relation entre l'utilisation des soins de santé et les variables fonctionnelles chez les patients BPCO. Alors que le VEMS et la distance de marche ne sont reliés à la fréquence des hospitalisation, la faiblesse musculaire est corrélée à celle-ci (Decramer, 1997)



Probabilité de survie des patients BPCO en fonction de la sévérité de leur atteinte pulmonaire (FEV<sub>1</sub>=VEMS) et de leur surface de section de cuisse (MTCSA).

**La faiblesse musculaire a un caractère pronostic indépendant du VEMS**

(Marquis, 2003)



Enfin, il est important de souligner que ces paramètres ne sont probablement pas strictement indépendants. Il a notamment été montré que l'intolérance à l'effort conduit progressivement à une réduction du degré d'activité physique quotidien des patients (Folgering et al., 1994 ; Hamilton et al., 1995) et ainsi à une perte d'autonomie, tous deux synonymes de réduction de la qualité de vie (Simpson et al., 1992), d'augmentation des plaintes et du sentiment d'incompétence et de dépendance, pouvant favoriser l'hospitalisation (Decramer et al., 1997), la dépression et donc l'augmentation des coûts de santé induits. (**Encadré N° 28**).

#### 4. La faiblesse musculaire, l'affaire de quels patients ?

Si une diminution de 30% de la force musculaire est observée en moyenne chez les BPCO, tous ne présentent pas nécessairement une atrophie ou une fatigabilité musculaire post-effort (Serres et al. 1998, Degens et al., 2005). La question qui vient alors est de savoir quels sont les patients qui présentent une faiblesse et/ou une fatigue musculaire anormale ou qui sont les plus susceptibles d'en développer une.

À partir des différentes études que nous venons de présenter, nous nous sommes proposé de réunir les différents paramètres qui semblent être liés à l'existence d'une faiblesse musculaire chez le BPCO (**Encadré N°29**). Ainsi, une faiblesse musculaire anormale peut être plus particulièrement suspectée chez un patient BPCO qui présente une atteinte pulmonaire sévère (Bernard et al., 1999), une diminution de la masse maigre (Franssen et al., 2005 ; Heijara et al., 2003) et/ou de la surface de section de la cuisse (Bernard et al., 1999), un niveau d'activité physique faible (Folgering et al., 1994 ; Maltais et al., 1999 ; Degens et al., 2005), et enfin, s'il est une femme (Janaudis-Ferreira et al., 2006) et s'il est souvent hospitalisé (Decramer et al., 1997) (**Encadré N°29**)

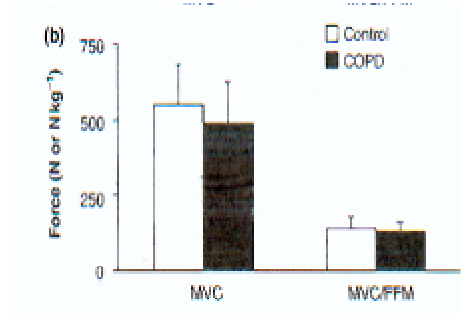
De plus, les patients atteints d'emphysème présentent un pourcentage de fibre de type I encore diminué comparativement aux autres patients BPCO (Gosker et al., 2002) (**Encadré N°29**). Compte tenu de l'implication du métabolisme oxydatif au cours des activités d'endurance, ce déficit contribue à augmenter la difficulté des patients à réaliser des activités quotidiennes continues, d'autant plus que chez ces patients, l'hyper-inflation dynamique est précoce à l'effort et conduit à une dyspnée souvent extrême. En conséquence, le risque de diminution des activités spontanées étant accru chez ces patients, ils doivent faire l'objet

d'une attention particulière afin d'éviter les effets délétères d'une dysfonction musculaire surajoutée.

Inversement, la force musculaire, les propriétés contractiles et la fatigabilité musculaire peuvent être préservées chez les patients BPCO d'atteinte modérée, notamment s'ils ont pu conserver un degré d'activité et une masse maigre normale (FFM) (Degens et al., 2005). En effet, inversement aux études précédentes (Bernard et al., 1998 ; Gosselink et al., 1998 ; Debgaré et al., 2003 ; Gosker et al., et Man et al., 2003), dans le travail de Degens et al. (2005), les patients BPCO sont comparés à des sujets contrôles avec un appariement du niveau d'activité physique et de la FFM. Or, aucune différence significative entre les deux groupes de sujets n'est observée en terme de force musculaire, les propriétés contractiles et la fatigabilité musculaire chez ces patients non cachexiques, ce qui suggère que ces deux paramètres (niveau d'activité physique et FFM) ont un rôle important dans le maintien de la fonction musculaire. Les auteurs suggèrent ainsi que la dysfonction musculaire prend place lorsqu'une cachexie accompagne la maladie ou qu'apparaît un déclin de l'activité physique (Degens et al., 2005).

**Encadré N° 29 : Faiblesse musculaire : quels patients ?**

Force musculaire **préservée** chez les patients BPCO modéré à sévère (30-50% prédite) conservant une **masse maigre normale et un certain niveau d'activité physique**

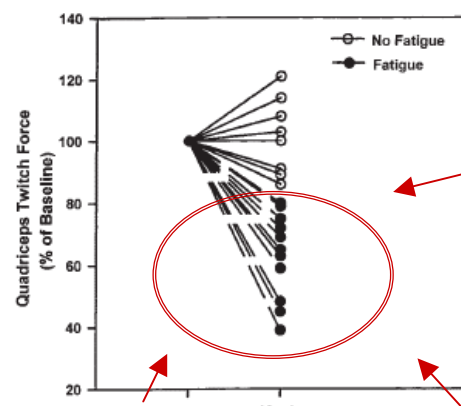


(b)

Force (N or N.kg<sup>-1</sup>)

MVC      MVC/FFM

Control      COPD



Quadriceps Twitch Force (% of Baseline)

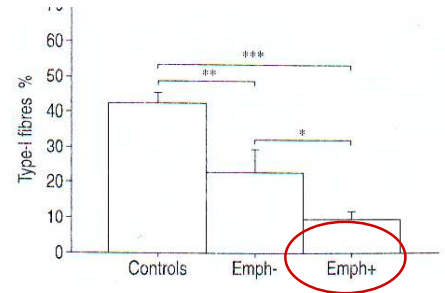
Baseline      10 min

○ No Fatigue      ● Fatigue

♀ versus ♂

Janaudis-Ferreira, 2006

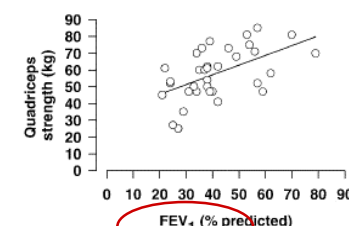
(Degens, 2005)



Type I fibres %

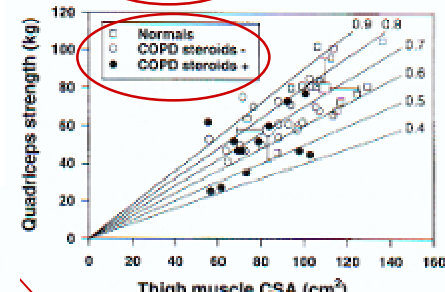
Controls      Emph-      Emph+

Gosker, 2002



Quadriceps strength (kg)

FEV<sub>1</sub> (% predicted)



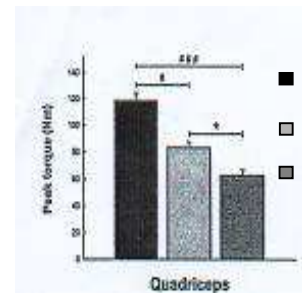
Quadriceps strength (kg)

Thigh muscle CSA (cm<sup>2</sup>)

□ Normals      □ COPD steroids-      ● COPD steroids+

	FEV <sub>1</sub> %	P <sub>Lmax</sub> %	P <sub>E,max</sub> %	QF %	6MWD m	ASA score
Admissions n	NS	NS	-0.30*	-0.33*	NS	NS
Hospital days n	NS	NS	-0.26*	-0.36*	NS	NS
Out-patient visits n	NS	-0.26*	-0.26*	-0.38*	NS	NS
ADD score	NS	NS	NS	-0.36*	NS	NS

Regression values are presented. For definitions see legend to tables 1 and 2. \*: p<0.05; †: p=0.06.



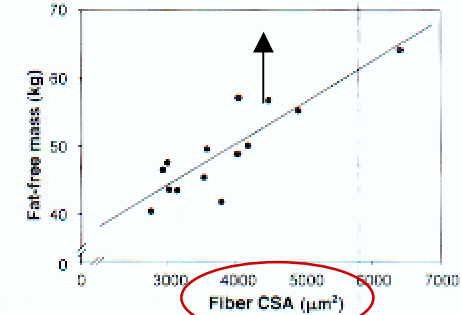
Peak torque (Nm)

Quadriceps

■ Normaux      □ BPCO      ■ BPCO + FFM ↓

Franssen, 2005

Decramer, 1997



Fat-free mass (kg)

Fiber CSA (µm<sup>2</sup>)

Gosker, 2002



Ainsi, la dysfonction musculaire est responsable d'une intolérance à l'effort qui se manifeste par une moindre performance mais surtout à une fatigabilité post-effort anormale et/ou une endurance locale réduite.

Le rôle limitatif de la sensation d'essoufflement à l'effort (dyspnée) est alors conforté par la sensation d'une fatigue musculaire précoce et excessive qui conforte le patient dans l'inactivité.

Chez les patients les plus sévères, les conséquences de l'atteinte musculaire sont aggravées et conduisent à une sédentarité excessive, renforcée par des hospitalisations fréquentes nécessitant des alitements prolongés et la prise de corticoïdes lors des épisodes d'exacerbation. En retour, l'atrophie musculaire est source de plaintes, de tendances dépressives et de perte d'autonomie qui conduisent à une augmentation des demandes de soins médicaux. On comprend ainsi que la faiblesse musculaire tient un rôle dans la réduction de la qualité de vie des patients BPCO.

Enfin, depuis les travaux de Marquis et al., la faiblesse musculaire est maintenant reconnue comme un indice de mauvais pronostic vital qui se surajoute au VEMS et conforte son intérêt clinique.

Aujourd'hui, l'évaluation de l'évolution de la maladie doit prendre en compte des indices fonctionnels pour envisager la BPCO, non plus comme une atteinte pulmonaire uniquement mais bien comme une maladie générale.

Certains patients sont plus susceptibles de développer une dysfonction musculaire et/ou de l'aggraver et méritent une attention particulière.

## **C. Place et intérêt de l'évaluation musculaire chez le patient BPCO**

Comme nous venons de le voir au travers des chapitres précédents, la BPCO s'accompagne d'une altération du système musculaire. Le muscle est ainsi reconnu aujourd'hui comme un élément important dans l'évolution de la physiopathologie des patients. En pratique clinique, l'évaluation de la fonction des muscles périphériques est utile pour déceler et quantifier l'importance des altérations musculaires et, dans le cas de la mise en place d'une réhabilitation, elle permet de préciser les objectifs et de mettre en place un réentraînement à l'effort adapté à chaque patient (Troosters et al., 2005b). Dans ce dernier cas, une évaluation avant et après entraînement permet de cibler les améliorations apportées par le programme mis en place.

L'évaluation des muscles périphériques peut se faire à travers trois types d'efforts : l'exercice local, régional ou général (Scherrer 1954). Cette classification est basée sur l'importance de la masse musculaire mise en jeu au cours des tests, soit un tiers, deux tiers et la quasi-totalité de la musculature corporelle (Troosters et al., 2005). Compte tenu des effets limitant de la sollicitation cardiorespiratoire au cours des efforts généraux chez les patients BPCO, l'utilisation d'exercice sur cycloergomètre ne constitue pas un moyen d'investigation spécifique de la fonction musculaire chez ces patients. Dans le cas de l'exercice local, l'arrêt de l'effort est pleinement attribuable à l'altération du système musculo-squelettique (Troosters et al., 2005b). Ainsi, nous nous intéresserons principalement aux tests locaux qui font intervenir le muscle sollicité de façon isolée, permettant ainsi l'évaluation de sa fonction.

Parmi les tests locaux de la fonction musculaire, deux catégories d'évaluation se distinguent, s'agissant soit de la mesure de la force musculaire soit de la mesure de l'endurance musculaire. Dans les prochains sous-chapitres, nous présenterons les différents tests qui s'utilisent classiquement dans chacun des cas, dans le cadre de l'évaluation musculaire des BPCO.

Par ailleurs, avant chaque test, un échauffement préalable est souhaitable afin d'éviter le risque de lésions musculaires ou tendineuses (Troosters et al., 2005b) d'une part et d'autre part, de permettre au sujet d'être dans des conditions optimales d'évaluation (Steele et al.,

1999 ; Stewart et al., 2003). L'échauffement doit comporter des exercices actifs de mobilisation articulaire dans un autre but que l'élévation de température du muscle qui, seule, ne conduit pas à une bonne préparation de ce dernier (Nosaka et al., 2004). De plus, un échauffement trop intense peut altérer la performance en réduisant la participation du métabolisme anaérobie dans la production d'énergie au cours de la contraction : celui-ci doit donc être progressif et de faible intensité (Bishop et al., 2001)

Enfin, pour chacune des mesures de force, une standardisation des procédures est nécessaire afin d'assurer la meilleure reproductibilité possible des valeurs et de limiter la variabilité de mesure inter opérateurs. Ainsi, l'installation du patient, la stabilisation de ses appuis et les instructions données au patient, avant et au cours du test, doivent être précisées et respectées pour chacun des tests.

## **1. Evaluation de la force musculaire périphérique**

La force musculaire maximale est la « force exercée par un muscle ou un groupe musculaire pour dépasser une résistance au cours d'un effort maximal » (Anonymous, 1997). Selon Troosters et al (2005) « elle représente la puissance avec laquelle les unités musculotendineuses agissent sur un système de bras de levier représenté par les os et les articulations, générant un mouvement. L'efficacité et l'importance de la contraction musculaire dépend de l'intégrité des éléments passifs appartenant au système de bras de levier, incluant muscle et tendons, de l'amplitude de mouvement de l'articulation sur laquelle le muscle agit et de la qualité de l'innervation musculaire centrale et périphérique. La force générée par un muscle dépend à la fois de la surface de section de ce dernier, du nombre et du type de fibres recrutées ». Pour un volume musculaire donné, plus le muscle est composé d'un nombre de fibres de type IIab ou b, plus les tensions générées seront importantes (Sieck et al., 1989). Enfin, dans le cas d'une force dynamique, la vitesse du raccourcissement musculaire est un paramètre conditionnant la performance musculaire.

### ***a) Mesures statiques***

#### **i. Force maximale volontaire (FMV)**

La contraction volontaire isométrique maximale ou force maximale volontaire (FMV) d'un groupe musculaire est « la force qui peut être maintenue intentionnellement au cours

d'une contraction musculaire isométrique brève (3 à 6 secondes) » (Troosters et al., 2005). Au cours de cet exercice, la tension musculaire augmente sans modification de la longueur du muscle. La mesure de cette force se fait donc en absence de mouvement articulaire. Cette technique de mesure de force est une méthode utilisée de façon courante dans les études cliniques pour estimer la force musculaire des patients dans un but de comparaison de valeurs (entre BPCO et sujets sains notamment, Bernard et al., 1998 ; Serres et al., 1998 ; Coronell et al., 2004) ou plus généralement pour évaluer l'effet d'une intervention thérapeutique comme le réentraînement à l'effort (Personius et al., 1994 ; Munsat et al. 1996 ; Bernard et al., 1999 ; Mc Carthy et al. 2002). La technique de mesure de cette force utilise divers appareils qui, grâce aux apports de l'électrotechnique et de l'informatique, permettent de réaliser des mesures quantitatives précises par le biais de méthodes isométriques validées et dont la reproductibilité a été vérifiée. (McGarvey et al., 1984 ; Personius et al., 1994). La technique la plus courante est celle du capteur de force ou jauge de contrainte : elle consiste en un système dynamométrique, fixé sur le segment du membre du sujet d'une part, et d'autre part, au banc de renforcement sur lequel celui-ci est positionné. Ainsi, la jauge enregistre l'étirement créé lorsque la contraction musculaire volontaire tend à la déplacer. Un dynamomètre de type Cybex, programmé en mode isométrique permet également de réaliser ce type de mesure. L'avantage de ce type d'appareillage est qu'il permet une bonne stabilisation du sujet pendant le test et une excellente reproductibilité (Quittan et al., 2001), cependant, il est onéreux et difficilement maniable, ce qui limite son utilisation en clinique.

Le sujet doit être positionné de façon standardisée avec, en général, un angle de 90° au niveau de la hanche et du genou, vérifiée à l'aide d'un goniomètre. Le dos et le bassin sont correctement fixés au dossier de la chaise afin de diminuer la sollicitation des muscles antagonistes du quadriceps lors de l'extension des genoux. Plusieurs mesures sont alors réalisées de façon identique avec un intervalle de temps nécessaire à la récupération du sujet de l'ordre de 2 à 3 minutes. De 3 à 5 mesures sont réalisées suivant les recommandations de la littérature (NIMS ; Todd et al., 2004) et à condition que la variabilité inter mesures ne dépasse pas 10%. Dans le cas inverse, compte tenu de la précision des appareils, il est considéré que le sujet n'a pas réalisé un effort maximal (Troosters et al., 2005b). Ce type de test présente en effet l'avantage d'être très reproductible et sans risque de lésion musculaire du fait de l'absence de mouvement. De plus, la mesure de la FMV est bien corrélée au nombre d'unités motrices recrutées lors de la contraction maximale (Fournier-Mehouas et al., 2001). Si ce test est statique, il reste une méthode de choix pour l'évaluation musculaire par sa simplicité, sa

**Encadré N° 30 : Evaluation de la tension de secousse du quadriceps par stimulation magnétique du quadriceps**

« Figure de huit »  
45 mm

Bobine

Circulaire  
90 mm

Stimulateur magnétique

100-230 v

Safety interlocks

Control circuitry

Power setting

Transformer

Charging circuitry

Capacitor

Electronic switch

Stimulating coil

Photo extraite de  
Man et al., 2003

Schéma extrait de  
Man et al., 2003

**Jauge de contrainte**

Mesure de la stimulation magnétique du quadriceps (standardisée par Man et al., 2004)

Le patient est allongé avec une angulation de 90° au niveau des genoux. L'expérimentateur déclenche la stimulation, une fois la bobine précisément positionnée au niveau du triangle du nerf fémoral du sujet. La contraction induite ou tension de secousse (TwQ) est alors enregistrée par le dynamomètre fixé au niveau de la cheville et digitalisée.

La mesure de TwQ peut être mesurée au repos sans aucune contraction intentionnelle (TwQ<sub>u</sub>); mesure avec potentialisation par une FMV (mesure de 1 à 5 secondes après la FMV de 5 secondes = TwQ<sub>p</sub>); ou pendant la FMV (TwQ interpolée TwQ<sub>i</sub>) dans le but de mesurer le degré d'activation volontaire du sujet cours de la contraction volontaire

Il existe différents types de bobine qui se différencie par la taille de leur diamètre et leur forme : la stimulation magnétique du nerf fémoral a initialement été testée avec une bobine circulaire de 90 mm, mais actuellement, la bobine la plus couramment utilisée dans le cadre de l'évaluation de la force du quadriceps est la « figure de huit » de 45 mm, avec laquelle le caractère supra maximal de la stimulation a pu être validé (Polkey, 1996)

FMV

FMV puis TwQ<sub>p</sub>

FMV + TwQ<sub>i</sub>

rapidité d'exécution, son coût peu onéreux, sa pertinence, sa reproductibilité et sa sensibilité à des changements mineurs (Munsat et al., 1996).

Cependant, les patients BPCO comme certains sujets sédentaires, atteints de pathologies neuromusculaires ou souffrant de déconditionnement, peuvent éprouver une difficulté à fournir le maximum de leur capacité musculaire (Allen et al., 1995). Le caractère coopération dépendant des mesures de FMV est, en effet, une limite possible à l'interprétation des résultats, en dehors de sujets motivés par l'activité physique et/ou sportive. Ceci est particulièrement vrai chez les patients en unité de soins intensifs, chez les patients qui présentent une douleur au cours de la contraction maximale volontaire (Man et al., 2005) ou encore pour les patients très faibles (Gosker et al., 2000). Enfin, ce type d'évaluation présente un aspect limité pour l'évaluation de l'effet de l'entraînement, compte tenu du fait qu'elle reste influencée par l'effet de l'apprentissage.

## ii. Tension de secousse du quadriceps (TwQ)

### A/ Intérêt méthodologique:

Afin de s'affranchir des difficultés inhérentes à un test de force maximale volontaire chez des sujets non entraînés à ce type d'effort, une méthodologie de mesure de la force maximale de contraction du quadriceps en réponse à la stimulation externe du nerf fémoral par électromagnétisme a été proposée par Polkey et al, (1996). Si la technique s'apparente à celle de la stimulation électrique, la stimulation magnétique présente l'avantage de ne pas être douloureuse et est donc mieux tolérée.

### B / Principe :

Le but de la stimulation magnétique (ou électrique) est de créer un courant au niveau des tissus nerveux conduisant à une dépolarisation de la membrane cellulaire du nerf pour initier un potentiel d'action. La stimulation magnétique crée des champs magnétiques intenses, rapides et variables qui sont capables de pénétrer le tissu mou et les os, afin d'atteindre les structures nerveuses en profondeur. (Man et al., 2004). Ces impulsions magnétiques produisent des champs électriques et lorsque les courants induits sont d'une amplitude et d'une durée suffisantes, une dépolarisation apparaît et les tissus nerveux sont stimulés de la même manière qu'avec la stimulation électrique conventionnelle. Ainsi, la stimulation magnétique est simplement le moyen qui génère le courant sans produire elle-même la

dépolarisation des membranes. Par ailleurs, il est important de préciser que le champ magnétique active préférentiellement les fibres de gros diamètre, évitant donc les fibres de petit diamètre qui induisent la douleur (Mills et al., 1999)

### **C / Méthode :**

Le stimulateur délivre un champ électromagnétique à une bobine dont la puissance est réglée en pourcentage de la puissance maximale du stimulateur. La bobine est apposée sur la peau, face antéro-interne de la cuisse, en regard du trajet du nerf fémoral à son émergence dans la cuisse au niveau du triangle fémoral. La décharge est déclenchée par l'expérimentateur, placé du côté de la cuisse stimulée du sujet, et le potentiel d'action créé à ce niveau stimule spécifiquement le quadriceps (Polkey et al., 1996 ; Mador et al., 2000 ; Man et al., 2003) et provoque une extension involontaire du genou. Celle-ci provoque un étirement détecté par la jauge de contrainte fixée derrière la chaise à quadriceps. Le sujet restant passif, la jauge de contrainte n'enregistre que l'étirement créé par la réponse contractile non coopérante du quadriceps à la stimulation magnétique (**Encadré N°30**). La tension détectée lors de la contraction musculaire est appelée Twitch Tension du quadriceps (TwQ ou tension de secousse). Trois types de mesures peuvent alors être réalisés : la mesure de TwQ de repos, c'est-à-dire réalisée au repos sans contraction intentionnelle préalable ('unpotentiated twitch' ou TwQu), la mesure de TwQ réalisée entre 1 à 5 secondes après une FMV de 5 secondes ou *potentialisée* par la contraction volontaire préalable ('potentiated twitch' ou TwQp), ou encore cela mesure de TwQ *surimposée* pendant une contraction volontaire maximale ('interpolated twitch' ou TwQi). L'intérêt apporté par la TwQp est une meilleure sensibilité à la fatigabilité post-effort alors que la réalisation de la TwQi consiste à évaluer le degré d'activation volontaire du sujet au cours de la contraction maximale (Mador et al., 2000, Schield et al., 2001) (**Encadré N°30**). Les méthodes de mesure de TwQu, TwQp et TwQi sont détaillées dans le chapitre matériel & méthodes, à la fiche technique N°7, p. 150)

### **D / Application clinique 1 : force et fatigue contractile**

La stimulation magnétique a eu une contribution significative dans la compréhension de la physiologie musculaire du patient BPCO. S'il est peu probable qu'elle ait une place dans l'évaluation clinique de routine, les mesures par stimulation du nerf phrénique et du quadriceps sont devenues des outils importants d'investigation clinique, et particulièrement dans l'évaluation des effets de la réhabilitation.

L'utilisation de cette technique a notamment permis de confirmer l'existence d'une réduction de la force contractile du quadriceps de 30% chez le patient BPCO comparativement au sujet sain du même âge, observation qui été initialement basée sur des mesures coopération-dépendantes (Man et al., 2003).

Par ailleurs, la stimulation magnétique du nerf fémoral a été l'outil principal d'études de la fatigabilité post-effort chez les patients BPCO (Mador et al., 2000, 2003 et 2004 ; Saey et al., 2003, et 2005 ; Man et al., 2003a). En effet, l'utilisation de cet outil a permis de mettre en évidence une tension de secousse (TwQ) anormalement réduite chez les patients BPCO après un effort maximal, un effort d'endurance générale ou un effort d'endurance locale du quadriceps, comparativement aux sujets sains et pour un effort relatif comparable (Mador et al., 2000 ; Mador et al., 2003b ; Saey et al., 2005). Cet outil a tout particulièrement permis de mettre en évidence l'existence d'une fatigabilité post-effort chez les patients qui ne présentaient pas d'amélioration de l'endurance après un traitement aux broncho-dilatateurs (Saey et al., 2003). Enfin, cette technique a été utile pour démontrer l'efficacité du réentraînement à l'effort chez les patients BPCO, en terme d'amélioration de la force musculaire et de diminution de la fatigabilité post-effort (Mador et al., 2001).

Ainsi, grâce à son aspect non intentionnel, cette technique est pertinente pour l'évaluation musculaire dans les études investiguant l'effet d'un traitement versus placebo ou chez les patients qui présentent une difficulté à fournir une force volontaire maximale. (Man et al., 2004)

### **E / Application clinique 2 : Activation volontaire**

La majorité des études ayant investiguées le muscle périphérique du BPCO a attribué la faiblesse musculaire à une atrophie du muscle et/ou indirectement des fibres musculaires (Bernard et al., 1998 ; Debigaré et al., 2003). Pourtant, un déficit en activation central peut aussi conduire à une diminution de la force maximale volontaire, soit par un recrutement limité d'unités motrices, soit par une décharge incomplète des unités motrices recrutées (Stackhouse et al., 2000).

Une diminution de l'activation volontaire a notamment été rapportée en conséquence de l'âge (Harridge et al., 1999) ou chez des sujets après intervention chirurgicale dans la jambe opérée et dans la jambe controlatérale n'ayant pas subi l'intervention (Urbach et al., 1999). De plus, un déclin de l'activation volontaire du quadriceps a été observé chez des sujets normaux après 20 jours d'alitement forcé ('bed rest'), alors que ce type d'altération a pu être évité lorsque ceux-ci pratiquaient simultanément un entraînement en force quotidien (Kawakami et al., 2001). Ainsi, un rôle très probable du désentraînement est suggéré dans le déficit en activation



volontaire au cours de la contraction maximale. Compte tenu du fort déconditionnement des patients BPCO, un déficit d'activation central peut être attendu chez les patients les plus désentraînés.

La technique d'interpolation ou « twitch interpolation » proposée par Merton et al. (1954) qui permet de mesurer le degré d'activation volontaire du quadriceps est réalisable pour le quadriceps avec la stimulation magnétique du nerf fémoral lorsque celle-ci est appliquée simultanément à la contraction maximale (**Encadré N°30**). Cependant peu d'études ont investigué cet aspect chez le patient BPCO et les résultats restent controversés. Seule les études de Mador et al. ont étudié la réponse musculaire à la tension de secousse surimposée (TwQi) au cours de la contraction maximale. Dans deux études (Mador et al., 2003a et 2004), le niveau d'activation calculé par la technique de « twitch interpolation » chez les patients BPCO est trouvé inférieur à celui calculé dans le groupe contrôle. Cependant, dans une troisième étude, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes de patients (Mador et al., 2003b). Par ailleurs, des modifications de l'électromyogramme (EMG) ont montré une plus grande excitabilité musculaire et un plus grand niveau d'activation volontaire pour un même niveau d'effort sur cycloergomètre, après réentraînement à l'effort chez des patients BPCO, suggérant que le niveau d'activation volontaire peut être amélioré chez ces patients BPCO et donc qu'il n'est probablement pas optimal chez certains patients désentraînés. (Gosselin et al, 2003)

## *b) Mesures dynamiques*

### **i. 1-RM**

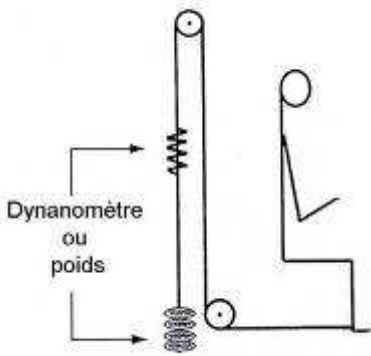
« La répétition maximale ou 1RM correspond au poids maximum qui peut être soulevé une fois et seulement une fois sur toute l'amplitude de mouvement d'une articulation sans mouvement compensatoire » (Troosters et al., 2005b). Les bancs à quadriceps sont généralement utilisés pour la mesure de ce type d'effort ; ils sont munis d'un dispositif de charges et de poulies, permettant l'ajustement de la charge au cours du test afin d'obtenir progressivement la charge maximale soulevée (1RM) (**Encadré N°31**). Compte tenu du fait que les mesures restent très dépendantes du matériel utilisé, il existe peu de valeurs de référence dans la littérature. Ce test est donc peu utile pour mettre en évidence une faiblesse musculaire (Troosters et al., 2005b). La mesure de la 1RM est plus généralement utilisée dans le cadre d'études investiguant l'effet de l'entraînement chez des sujets sportifs, mais elle constitue tout de même un outil précieux pour la détermination de la charge initiale de l'entraînement musculaire segmentaire des patients BPCO.

## ii. Force maximale isocinétique

Il est également possible de calculer la force maximale en mode isocinétique. Elle correspond à « la force musculaire maximale développée sur l'amplitude totale d'une articulation à vitesse de contraction constante » (Troosters et al., 2005b). Parmi les dynamomètres isocinétiques qui permettent de réaliser ce type de mesure, les appareils les plus classiquement utilisés sont le Cybex, le Biodex ou encore le Kin-Com (photo, **Encadré N° 31**). Ce sont des dispositifs coûteux et complexes qui permettent la mesure du couple développé à vitesse constante (N.m). Ces systèmes permettent en effet d'imposer au muscle le développement d'une tension maximale durant tout le trajet moteur (Fournier-Mehouas et al., 2001). La mesure est assurée par le contrôle de la vitesse de mouvement du segment du corps à l'épreuve, en résistant à l'effort qu'il produit, afin qu'il ne puisse pas accélérer au-delà de la vitesse angulaire choisie. De plus, la résistance du dynamomètre se réadapte de façon à être égale à la force maximale du sujet en permanence. La vitesse du mouvement, préalablement réglée, varie entre 0 et 450°/sec suivant les appareils. Lorsque la vitesse imposée est atteinte, l'appareil enregistre une mesure de force maximale développée sur toute l'amplitude du mouvement.

Pour assurer la réalisation d'une force maximale optimale, l'axe de l'appareil doit être bien aligné avec l'axe articulaire du sujet. Le logiciel de la machine fournit alors le calcul du couple de force à chaque position, le travail effectué, la puissance fournie et la courbe/vitesse des groupes musculaires évalués. Il corrige les effets de la gravité sur le segment du membre. Il présente plusieurs avantages : c'est un moyen sensible de quantification du déficit en force musculaire, il existe une bonne reproductibilité inter et intra expérimentateurs ainsi qu'une bonne corrélation avec les tests fonctionnels (Fournier-Mehouas et al., 2001). Cependant, son utilisation est difficile chez les patients présentant un déficit de force musculaire marqué. En effet, un niveau de force minimal est nécessaire pour mobiliser son articulation et le poids du dispositif, et pour maintenir le niveau de sollicitation tout au long du mouvement. Son utilisation chez les patients BPCO atteints de faiblesse musculaire marquée est donc limitée. De plus, c'est un examen qui produit de la fatigue, qui n'est pas sans risque et dont l'utilisation est réservée aux articulations mono axiales (Fournier-Mehouas et al., 2001). Enfin, les machines sont encombrantes et une familiarisation avec le dispositif est nécessaire (Troosters et al., 2005b).

**Encadré N° 31 : Evaluation de la force dynamique et de l'endurance locale**



Représentation schématique du dispositif utilisé pour la mesure de la FMV, de la 1RM ou du temps d'endurance.

Le système est équipé :

- 1/ d'une jauge de contrainte pour la mesure de force isométrique (FMV) : pas d'amplitude possible au cours du mouvement
- 2/ d'un dispositif de charges calibrées pour la mesure de la force dynamique avec charge (1RM) (amplitude de 90°) ou de l'endurance locale (avec charge = 10 à 20% de la FMV en général)

Extrait de Serres et al., 1997

Appareil de mesure du **couple développé (N.m) à vitesse constante**. Cette mesure est assurée par la présence d'une contre résistance à la force développée par le sujet, le mouvement s'effectuant à une vitesse angulaire constante, préalablement sélectionnée.

Le logiciel de la machine fournit le calcul du couple de force à chaque position, le travail effectué, la puissance fournie et la courbe/vitesse des groupes musculaires évalués.

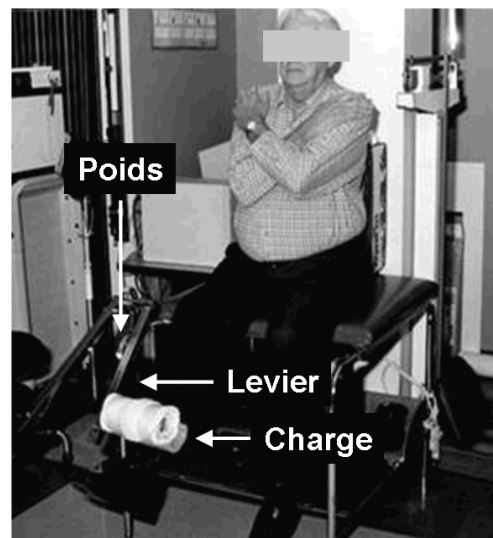
Extrait de Fournier-Mehouas, 2001



Photo réalisée par Gondin J.

Autre type de dispositif pour l'**endurance locale** : la charge est placée directement au niveau de la cheville du sujet. La position du sujet est standardisée, les bras contre la poitrine et le pied controlatéral en suspension, pour éviter toute compensation avec d'autres muscles

Photo extraite de Koechlin et al, *Poster Alvéole 2002*



## 2. Évaluation de l'endurance musculaire périphérique

L'endurance musculaire reflète « la capacité d'un muscle à soutenir le plus longtemps possible un travail réalisé à un certain pourcentage sous maximal de la FMV de ce muscle.» (Troosters et al., 2005b). Depuis l'étude de Serres et al. qui a proposé un modèle d'application de ce test chez le BPCO (Serres, 1998), cette mesure est de plus en plus souvent utilisée dans l'évaluation de la fonction musculaire des BPCO (Couillard et al., 2002 ; Koechlin et al., 2004 ; Coronell et al., 2004). Elle fournit des informations supplémentaires par rapport à la FMV car l'effort demandé au cours de son évaluation repose sur la capacité de maintenir une activité à une certaine intensité sous-maximale, renseignant ainsi de l'adaptation de la fonction musculaire à la vie quotidienne des patients (Troosters et al., 2005b).

En pratique, l'évaluation de la FMV du sujet est toujours réalisée préalablement au test d'endurance compte tenu du fait qu'elle constitue sa référence propre. L'endurance peut alors être évaluée en mode statique ou dynamique. Dans le premier cas, il s'agit pour le sujet de maintenir une contraction isométrique à un certain pourcentage de la FMV. A un pourcentage de FMV inférieur ou égal à 20%, la contraction peut être maintenue de façon très prolongée (Scherrer, 1981). Ensuite, la durée de maintien de la contraction diminue à mesure que la force augmente jusqu'à devenir inférieure à 200 secondes avec une force de près 40% de la FMV pour le quadriceps, notamment, chez des sujets sédentaires sains (Scherrer, 1981). Les recommandations de posture sont identiques à celles observées pour la FMV.

Dans le cas de l'endurance dynamique, (**Encadré N °31**), le but est de réaliser l'extension d'une ou des deux jambes en soulevant une charge correspondant à au moins 30% de la FMV. Le travail dynamique comporte donc une phase de travail concentrique (raccourcissement du quadriceps lors de la montée de la charge) et une phase de travail excentrique (allongement du muscle lors de la redescente de la charge). La fréquence, la durée des contractions et l'amplitude du mouvement sont standardisées au départ, l'extension de la jambe en fin de mouvement doit être maximale. La cadence est généralement donnée par un rythme sonore ou manuel. Lorsque le sujet n'est plus capable de maintenir le rythme d'enchaînement des contractions ou lorsque l'amplitude complète du mouvement n'est pas atteinte, au cours de deux mouvements consécutifs, le test se termine. La durée du test est appelée temps d'endurance ou temps limite selon Monod et Scherrer J (1965). Plus la durée d'effort est

élevée, plus l'endurance est élevée. Si ce test comporte l'avantage d'être un bon reflet des capacités du sujet au cours de ses activités quotidiennes, il a le défaut d'être aussi fortement dépendant de la motivation du sujet. Compte tenu de cet aspect, les encouragements doivent être bien standardisés et notamment lorsqu'il s'agit d'évaluer l'effet d'un traitement sur l'endurance musculaire.

## **D. Prise en charge de la dysfonction musculaire des patients BPCO**

La dysfonction musculaire est ainsi reconnue comme un élément central dans l'évolution de la maladie du patient atteint de BPCO. Compte tenu des premières observations mettant en évidence une altération de la fonction oxydative musculaire (Maltais et al., 1996, Withom et al., 1995), les techniques de réentraînement se sont d'abord orientées vers l'entraînement en endurance, en s'appuyant sur les investigations réalisées dans le champ sportif. Au cours des 15 dernières années, de nombreuses études ont ainsi démontré la pertinence du réentraînement à l'effort des patients dans le cadre plus large de leur réhabilitation cardiorespiratoire. Cependant, ce type de réentraînement trouve un certain nombre de limites aujourd'hui, depuis la prise de conscience de l'impact de la faiblesse musculaire chez le patient BPCO. Ainsi, la place du réentraînement **spécifique du muscle périphérique** est au cœur de nombreuses études scientifiques actuelles.

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes proposés de retracer les concepts physiopathologiques de l'entraînement chez le patient BPCO au cours des quarante dernières années avec l'idée de démontrer qu'une importance progressive croissante a été donnée à la fonction musculaire chez le patient BPCO. Nous avons par ailleurs recherché le bénéfice supplémentaire apporté par un entraînement en force comparativement à l'endurance, en terme de gain de force, de tolérance à l'effort et de qualité de vie des patients BPCO avant de s'orienter vers les nouvelles approches du réentraînement à l'effort chez ces patients.

### **Bases physiopathologiques du réentraînement à l'effort**

Lors de la conférence de consensus de l'*American Thoracic Society de 1999*, le réentraînement a été défini comme « un programme multidisciplinaire de prise en charge de patients atteints de maladies respiratoires chroniques, dans le but d'optimiser les performances physiques, l'insertion sociale et l'autonomie » (congrès ATS, San Diego, 1999)

Si le réentraînement à l'effort fait actuellement parti d'un programme multi-disciplinaire, cela n'a pas toujours été le cas et les attentes qui n'ont cessé d'évoluer au travers des trois dernières décennies. En effet, le réentraînement à l'effort avait initialement été peu

convainquant du fait de l'absence d'effet sur la fonction respiratoire (VEMS, gazométrie). Entre 1960 et 1975, les programmes visaient à obtenir des résultats cardio-respiratoires tels que ceux réalisés chez les sujets cardiaques entraînés et les évaluations portaient sur les performances maximales et l'adaptation cardio-respiratoire à l'effort, avec bien souvent des mesures invasives comportant la mesure du débit cardiaque et du régime de pression dans l'artère pulmonaire et des échanges gazeux. (Sergysel, 1996). Ensuite, entre 1976 et 1985, ce sont les performances des muscles respiratoires qui ont attiré l'attention des investigateurs depuis la mise au jour du concept de limitation à l'effort par fatigue de ces derniers. Là encore, les résultats ont été décevants, car peu concluants (Smith et al., 1992), cependant un entraînement spécifique des membres supérieurs a commencé à paraître pertinent (Ries et al., 1988 ; Gimenez et al., 1992 ; Celli et al., 1994).

C'est à partir de 1986 que les auteurs ont commencé à s'intéresser au métabolisme anaérobie et à la possibilité de modifier le seuil de sensation de la dyspnée chez les patients BPCO. A partir de cette période, le réentraînement est devenu un outil central au cœur d'intervention thérapeutique contre la maladie secondaire de la BPCO, s'agissant de lutter contre le désentraînement, l'hyperventilation d'effort avec dyspnée et le profil psychologique dépressif de certains patients (Vallet et al., 1994). Le réentraînement a alors connu un regain d'intérêt au cours des vingt dernières années, à la suite de la mise en évidence de critères plus sensibles tels que la dyspnée d'effort, la maîtrise de soi ou la qualité de vie. L'intérêt d'une telle alternative thérapeutique dans la pathologie du BPCO explique probablement le nombre d'études se rapportant à ce sujet et dont le but commun est de mieux préciser l'évolution sous traitement, l'efficacité de nouvelles modalités thérapeutiques et d'évaluer l'intérêt de critères prédictifs d'évolution.

Le travail de Sergysels daté de 1991 résume les bénéfices d'un programme de réentraînement à l'effort en endurance (**Encadré N°32**). Ce travail démontre un bénéfice important du réentraînement à l'effort pour les efforts sous maximaux, alors que le bénéfice à l'effort maximal reste modéré ( $VO_{2max}$  augmentée de 10% en moyenne). Le mécanisme sous jacent à cette discordance semble apparaître dans une adaptation progressive du patient à l'effort, passant par « un apprentissage (meilleure coordination musculaire) », une motivation grandissante au fur et à mesure de l'évolution des capacités du sujet et une diminution voire une « disparition de la crainte à quitter le confort de sédentaire » (Sergysels, 1996).

Inversement, l'absence de modifications des épreuves fonctionnelles respiratoires de repos et des gaz du sang n'est pas surprenante, compte tenu de la très faible réversibilité de la fonction respiratoire des BPCO. Enfin, l'existence d'effets délétères au niveau cardiaque suggère l'importance d'une évaluation cardio-respiratoire préliminaire afin d'ôter tout soupçon sur la présence d'un trouble de diffusion et/ou d'une HTAP d'effort.

Basé sur l'expérience de l'entraînement des sujets normaux et sportifs, le concept du seuil anaérobie est apparu dans le réentraînement des patients BPCO avec les travaux de Casaburi et al. débutés en 1987. La stratégie repose sur l'idée qu'un niveau élevé d'intensité au cours de l'entraînement est nécessaire pour obtenir un gain en  $VO_{2max}$  avec une réduction importante de l'hyperventilation en rapport avec la diminution de production d'acide lactique (Casaburi et al., 1991). Parallèlement, une diminution de la sensation de dyspnée d'effort est observée. Selon cet élément expérimental, un patient entraîné fréquemment et à un niveau d'exercice inconfortable au dessus du seuil anaérobie tire une efficacité et un gain physiologique supérieur au cours de son réentraînement, et ce, même chez les patients sévères. Le concept est séduisant et nous verrons que des études plus récentes vont en démontrer à nouveau la pertinence. Cependant, selon les données de l'étude, il s'applique à des patients dont le **VEMS moyen est de 1,7 L**. S'il existe une efficacité du réentraînement à intensité élevée chez des patients modérés, on peut se poser la question de l'efficacité chez des patients très sévères. En effet, les patients BPCO sévères dont le VEMS moyen est plus près de 1 L/sec éprouvent une difficulté particulière à maintenir un effort d'intensité élevée compte tenu d'un degré d'essoufflement à l'effort prononcé précoce. De plus, pour ce type d'entraînement, un niveau élevé de motivation est indispensable afin qu'il perdure suffisamment pour être efficace. Enfin, la détermination du seuil ventilatoire chez des patients sévères pose problème compte tenu de l'arrêt précoce de l'effort (Sergysels, personal results, unpublished). Pour palier à cette difficulté, notons qu'un type d'effort par « interval training » a été proposé par Gimenez et al. (1989) pour les patients sévères.

Le tableau 2 de **l'Encadré 32** résume les données de la littérature comparant les effets de l'entraînement avant et après les travaux de Casaburi et al. de 1991. On peut remarquer que tous les programmes testés depuis 1974 (*sauf un*) ont permis d'améliorer l'endurance des patients. Cependant, c'est à partir des programmes réalisés avec une intensité élevée qu'un effet significatif de l'entraînement a pu être observé sur la réponse ventilatoire et métabolique à l'effort.



**Encadré N° 32 : Bases physiopathologiques du réentraînement à l'effort**

<b>Bénéfices démontrés</b>
Augmentation de l'endurance (importante)
Augmentation du niveau d'effort maximal (faible)
Réduction du taux de lactates
Amélioration de la qualité de vie
<b>Bénéfices possibles</b>
Amélioration de clearance mucociliaire
Augmentation du « drive hypoxique »
Amélioration des performances ventriculaires gauches
Amélioration de l'extraction d'O <sub>2</sub>
<b>Bénéfices contestés</b>
Amélioration de la survie
Amélioration de la fonction respiratoire de repos
Abaissement de la pression pulmonaire
Amélioration des gaz du sang
<b>Effets délétères possibles</b>
Diminution des performances au cœur droit
Augmentation de arythmies cardiaques

**Tableau 1 :** Tableau récapitulatif des bénéfices des programmes de réadaptation à l'effort investigués avant 1991.

L'amélioration de l'endurance est bien démontrée alors que les bénéfices sont moins importants pour le VO<sub>2max</sub>, suggérant un rôle d'une adaptation psychologique du patient à l'effort et des facteurs d'apprentissage dans l'amélioration du temps d'endurance

Aucune amélioration n'est notée concernant les épreuves fonctionnelles respiratoires et les gaz du sang de repos, ce qui pouvait être attendu compte tenu de la très faible réversibilité de la fonction respiratoire.

(Sergysels, 1991)

	Endurance	VO <sub>2</sub> Max	A même charge
Degre 1974	/	+10 %	VO <sub>2</sub> ≈ VE = LACT ≈
McGavin 1977	/	Non	VO <sub>2</sub> = VE
Chester 1977	/	-	VO <sub>2</sub> \ VE \ (bicycl)
Sinclair 1980	/	-	VO <sub>2</sub> = VE =
Cockroft 1981	/	Non	VO <sub>2</sub> = VE ≈
Jones 1985	/	Non	VO <sub>2</sub> = VE ≈
Busch 1988	Non	-	-
Casaburi 1991	/	-	VO <sub>2</sub> \ VE \ LACT (entraînement >SV)
Vallet 1994	/	+25 %	VE \ (entraînement au seuil)

**Tableau 2 :** Tableau récapitulatif des effets de l'entraînement en endurance avant et après le concept d'entraînement au seuil anaérobie, apporté par Casaburi et al. , 1991

Le bénéfice de l'entraînement aérobie sur le métabolisme des lactates et sur la demande ventilatoire au cours de l'effort est alors démontré, pour un entraînement d'une intensité soutenue, juste au dessus du seuil anaérobie

(Sergysels, 1996)

Le seuil anaérobie et/ou ventilatoire devient ainsi un outil de détermination de l'intensité de référence (Casaburi et al., 1991 ; Vallet et al., 1994). De plus, un intérêt particulier est apporté à l'observation d'une diminution de la lactatémie plasmatique (**Encadré N° 32**), avec l'hypothèse qu'une diminution de la production de lactate pour une intensité d'effort donnée est un mécanisme potentiel de l'amélioration de la réponse ventilatoire à l'effort (Wasserman et al., 1982). Cependant, si l'idée est séduisante, l'hypothèse d'un lien entre la diminution de la production de lactate au niveau musculaire et la diminution de la ventilation au cours de l'effort reste controversée (Perronet F et al., 1994, Perronet F et al. 2006). Néanmoins, à partir de ces travaux, le concept d'entraînement individualisé sera retenu et notamment avec les travaux plus récents de Préfaut et al. qui ont reproduit des résultats similaires et encourageants après un entraînement au seuil ventilatoire chez des patients BPCO (Vallet et al., 1994). Par ailleurs, depuis les données de la littérature montrant que le seuil ventilatoire est corrélé au seuil de la dyspnée comme dans le travail de Seygysels et al. (1994) ce paramètre est désormais communément pris en compte avec une évaluation par échelle analogique au cours des programmes de réentraînement. On voit ainsi progressivement arriver au travers des programmes de réentraînement un intérêt pour la dyspnée d'effort. Les programmes visent non plus l'amélioration de la fonction respiratoire mais bien une diminution de la dyspnée qui a son tour favorise l'activité physique et inverse le cercle infernal de la spirale de la dyspnée (*cf. Encadré N°6*).

Après l'année « 1991 », l'année 1996 a constitué un autre tournant dans l'histoire du réentraînement à l'effort dans la BPCO. Grâce à une évaluation plus précise des effets du réentraînement sur le métabolisme musculaire périphérique, les travaux de Maltais et al. 1996 ont mis en évidence un bénéfice du réentraînement sur les capacités oxydatives locales du muscle périphérique (**Encadré N°33**). La preuve est alors faite d'un bénéfice physiologique majeur contrecarrant les effets du déconditionnement, indépendamment de tout aspect d'apprentissage, motivationnels et/ou psychologiques. Cette avancée dans la compréhension des bénéfices du réentraînement chez les patients BPCO est confortée par les études sur la fonction musculaire et neuromusculaire de Serres et al. (1997) et de Gosselin et. (2003) qui montrent qu'il existe une amélioration de la fonction locale du muscle (**Encadré N°33**) Enfin, de nombreuses études ont confirmé les bénéfices de l'entraînement en terme de tolérance à l'effort à des niveaux d'intensité sous maximale sur cycloergomètre (Maltais et al., 1997 ; Casaburi et al., 1997 ; Vallet et al., 1997) mais également à intensité maximale

**Encadré N° 33 : Bénéfice du réentraînement en endurance**

Métabolisme musculaire	↓ lactatémie	Maltais et al., 1996 Vallet et al., 1997
	↑ activité des enzymes aérobies	Maltais et al., 1996
Fonction musculaire et neuro-musculaire	↑ force du quadriceps	Serres et al., 1997
	↑ endurance du quadriceps	Serres et al., 1997
	↑ excitabilité musculaire	Gosselin et al., 2003
	↑ recrutement des unités motrices des fibres de type I	Gosselin et al., 2003
Tolérance à l'effort	↑ VO <sub>2</sub> max	Maltais et al., 1997 Vallet et al., 1997
	↑ distance de marche	Belman et al., 1981
	↓ ventilation aux intensités sous-maximales	Maltais et al., 1997 Casaburi et al., 1997 Vallet et al., 1997
	↓ dyspnée	Casaburi et al., 1997 Vallet et al., 1997

(Maltais et al., 1997 ; Vallet et al., 1997) ou encore lors du test de marche (Belmain et al., 1981).

Plus récemment, une étude a confirmé l'existence d'une réduction de la demande ventilatoire au cours de l'effort après réhabilitation à l'effort (Gigliotti et al., 2003), associée à une réduction de la dyspnée d'effort et de la sensation d'inconfort musculaire au niveau des jambes évaluées par l'échelle analogique. De plus, cette étude est la première à démontrer un lien entre ces paramètres subjectifs et une amélioration du couple neuromusculaire de la pompe ventilatoire. En dehors du fait que cette étude constitue une preuve supplémentaire de l'aspect bénéfique de l'entraînement en endurance sur la demande ventilatoire au cours de l'effort, elle confirme la pertinence de l'évaluation de la dyspnée (déjà suggérée par Sergysels en 1990) et de l'inconfort musculaire dans le cadre de la réhabilitation à l'effort (**Encadré N°34**). Ainsi, les notions **d'inconfort respiratoire** (dyspnée) et **musculaire** (inconfort des jambes), dont l'impact sur la tolérance au cours de l'exercice maximal incrémental a été fortement suggérée par les travaux de Kilian et al. en 1992 et repris par d'autres (Stulberg, et al. 2000), trouvent aujourd'hui une place réelle dans l'évaluation des effets du réentraînement à l'effort (Puentu Maestu et al. 2005 ; Katsura et al. 2005 ; Romagnoli et al. 2006 ; Schlecht, et al. 2005). De plus, cette notion a pris une importance tout particulière depuis que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la maladie qui a conduit à une augmentation de la durée de vie des patients BPCO, l'amélioration de la qualité de vie devenant ainsi un critère non négligeable pour les patients BPCO.

A travers l'étude de Ruiz de Ona Lacasta et al. (2004), deux autres éléments apparaissent importants : d'un part l'idée que chez des patients modérés à sévères ( $VE_{MS} = 41 \pm 7$  % prédite) et moyennement déconditionnées ( $VO_{2max} = 60$ % prédite), un entraînement suffisamment intense est nécessaire pour induire des modifications physiologiques significatives à l'état sous maximal, et d'autre part, elle confirme à nouveau l'existence d'une réduction de la demande ventilatoire après réentraînement. Si les auteurs ont recherché un bénéfice sur les paramètres ventilatoires à l'effort et/au repos dès les premiers temps de l'histoire du réentraînement, le moyen utilisé pour y parvenir actuellement n'est plus

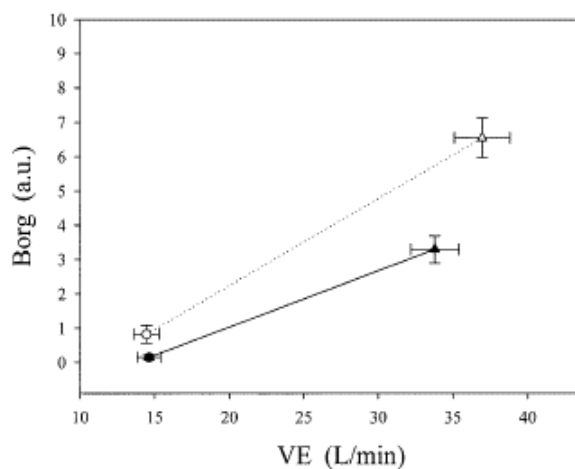
**Encadré N° 34 : le réentraînement à l'effort : élément de la prise en charge du BPCO**

Dyspnée :

La sensation généralement décrite d'un « travail respiratoire augmenté » chez les patients BPCO comme chez les sujets sains (O'donnell, 1997) résulterait de l'intensité de la commande motrice qui stimule les récepteurs musculaires (Manning, 1995).

La stimulation des chemo-récepteurs et les stimulus mécaniques au niveau de la paroi des poumons peuvent également contribuer à la sensation de Dyspnée (Manning, 1995)

Avec la progression de l'exercice, la pression, le débit, le volume, le temps d'inspiration ainsi que la fréquence respiratoire peuvent indépendamment influencer la perception de l'effort (el-Manshawi, 1986). La dyspnée est généralement liée à la combinaison de différents paramètres, relevant d'une sensation subjective spécifique à chaque individu. (Manning, 1995)



Réduction de la sensation de dyspnée et d'inconfort des jambes en lien avec la réduction de la demande ventilatoire à une intensité donnée d'effort, chez des BPCO, après un réentraînement à l'effort.

Parmi les mécanismes d'amélioration proposés dans cette étude, une amélioration du couple neuromusculaire de la pompe ventilatoire a été suggérée

(Gigliotti, 2003)

**Table 1—Medical Management of COPD**

Management
Prevention (primary and secondary prevention)
1. Smoking cessation
2. Avoidance of triggers
3. Immunization
4. Prevent infection transmission
Exacerbation management
1. Prevent exacerbation (tertiary prevention)
2. Outpatient
3. Inpatient
Baseline pharmaceuticals
1. Anti-inflammatories
2. Bronchodilators
3. Diuretics
4. Antielastase replacement: homozygous deficit
Rescue pharmaceuticals
1. Anti-inflammatories
2. Bronchodilators
3. Antibiotics
4. Diuretics
Bronchial hygiene measures
1. Cough
2. Bronchodilators
3. Secretion mobilization
Oxygen
1. Rest
2. Sleep
3. Exercise
Exercise
1. Walking
2. Arm exercises
Control of anxiety and depression
1. Sedatives/tranquilizers (not advised)
2. Antidepressants
Surgery
1. Lung transplants
2. Lung volume reduction surgery (investigational)

Le réentraînement à l'effort fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient BPCO

La réhabilitation à l'effort concerne encore un trop faible pourcentage de patients BPCO. Ainsi, elle devrait maintenant être pris en considération dans la prise en charge thérapeutique conventionnelle du BPCO

(Tiep, 1997)

l'entraînement des muscles respiratoires, mais bien l'entraînement musculaire général et cardio-respiratoire à travers des exercices quotidiens sur cycloergomètre.

Enfin, compte tenu de l'intérêt démontré du réentraînement à l'effort sur la physiopathologie du patient BPCO et de la prise de conscience progressive par le corps médical de sa nécessité dans le traitement thérapeutique global des patients BPCO, une demande grandissante a vu le jour au cours de ces dernières années. Un intérêt particulier a notamment été porté au réentraînement réalisé au domicile des patients. Dans ce domaine, l'étude multicentrique canadienne de Bourbeau et al., portant sur 200 patients, a mis en évidence une diminution du nombre d'exacerbations et de consultations spontanées dans le groupe de patients réentraînés comparativement au groupe non réentraînés (Bourbeau et al., 2000). Une amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie (Guell et al. 2000 ; Behnke et al. 2000 ; Borel et al. 2004) ainsi qu'une diminution de la consommation de broncho-dilatateurs (Behnke et al. 2000) ont également été observées après ce type de programme à domicile. Cependant, le bénéfice réel du réentraînement à domicile supervisé reste controversé (Stulbarg et al. 2002) en raison du manque d'études contrôlées et de données renseignant sur l'intensité de l'entraînement réalisé par les patients à domicile.

Ainsi, la mise en évidence d'un bénéfice du réentraînement à l'effort sur l'endurance des patients BPCO a été à la base du regain d'intérêt envers ce type d'intervention malgré des débuts peu concluants.

Par la suite, le concept du réentraînement chez les patients BPCO a évolué à travers la prise en considération d'aspects tels que l'intensité d'effort soutenue au cours des programmes de réentraînement ou l'évaluation de la dyspnée d'effort et de la sensation d'inconfort musculaire. Avec un impact aujourd'hui démontré, l'objectif visé de ce type d'intervention sur la ventilation est alors de contrecarrer le cercle vicieux de la spirale de la dyspnée.

Enfin, avec l'amélioration de la durée de vie des patients, le réentraînement est devenu une partie intégrante de la prise en charge

thérapeutique du patient avec en ligne de mire l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie des patients, passant notamment par une amélioration du métabolisme oxydatif musculaire.

La demande est grandissante et tend à élargir le champ d'action, notamment par l'intervention à domicile qui commence à faire ses preuves. Le bénéfice du réentraînement à l'effort est ainsi clairement démontré chez le patient BPCO. Cependant, les modalités du réentraînement mettent principalement l'accent sur le développement de l'aptitude aérobie qui conditionne l'endurance d'un individu mais qui a très peu d'effet sur la faiblesse et l'atrophie musculaire, deux facteurs qui peuvent contribuer à l'intolérance à l'effort  
(*Bernard et al. 1999 ; Marquis et al., 2002*).

C'est ainsi que de nombreux auteurs ont cherché à connaître l'impact de l'entraînement en force sur la tolérance, la qualité de vie et la fonction musculaire du patient BPCO

### **Bénéfices du réentraînement en force**

Deux éléments principaux ont poussé au développement des méthodes d'entraînement en force dans les modalités de réhabilitation à l'effort des patients BPCO: la prise de conscience de l'impact pronostique de la faiblesse musculaire périphérique (Marquis, et al. 2003) et les modalités issues de l'entraînement sportif à visée de développement de la force musculaire. Ceci a conduit à proposer à la fois de réaliser des modalités d'exercices localisés à un segment de membre dont les besoins cardiorespiratoires et surtout ventilatoires peuvent être moins limitant, et d'espérer les bénéfices en terme pronostique que le traitement de la faiblesse musculaire a fait naître.

**Encadré N° 35 : Bénéfices du réentraînement en force**

	↑ de la <b>FORCE</b>	Simpson et al, 1992 Spruit, 2002
<b>Fonction musculaire</b>	↑ de la <b>1-RM</b>	Clark et al, 2000 Casaburi, 2004
	↑ du travail <b>isokinétique</b>	Clark et al, 2000
	↑ du temps d' <b>ENDURANCE</b>	Simpson et al, 1992 Clark et al, 2000 Ortega, 2002
<b>Tolérance à l'effort</b>	↑ de la <b>DISTANCE DE MARCHÉ</b>	Ortega, 2002 Spruit, 2002
	↓ de la <b>VE à 80% Wmax</b>	Spruit, 2002
<b>Qualité de vie</b>	↑ du <b>SCORE DE QV</b>	Simpson, 1992 Spruit, 2002



Les premières études qui ont évalué l'efficacité de l'entraînement en force remontent aux années 1990. Dans le bilan qu'en faisait *l'American Thoracic Society* dans sa synthèse sur la réhabilitation en 1999, deux études contrôlées randomisées étaient rapportées. Dans la première étude, une augmentation significative de la fonction musculaire périphérique a été rapportée chez des patients BPCO qui avaient suivi un programme de renforcement musculaire consistant à réaliser des séries de soulèvement de charges (ou « weight lifting ») à 50-85% de la 1-RM (Simpson et al., 1992) (**Encadré N°35**).

De plus, même si la capacité d'endurance ne s'améliorait pas significativement, les paramètres de la qualité de vie, eux, étaient significativement améliorés. Dans la seconde étude rapportée, le travail musculaire périphérique comportait des éléments à visé de développement de la force et de l'endurance périphérique dans un environnement compatible avec le domicile. Là encore, une amélioration d'un ensemble de mesures de performances musculaires des membres inférieurs et supérieurs a été observée dans le groupe entraîné (Clark et al., 1996). A nouveau, il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la  $VO_{2max}$  après réentraînement, mais le groupe entraîné présentait une réduction de l'équivalent ventilatoire en fin d'exercice ( $VE/VO_2$ ) et à des paliers sous maximaux.

L'idée que l'entraînement en force ou un entraînement localisé puisse être efficace allait cependant à l'encontre des idées acceptées dérivant du travail de Casaburi et al. (1991), selon lesquelles l'intensité et la puissance globale développées au cours des séances de réentraînement contribuaient à un effet physiologique supérieur. Cet élément, qui correspond aux données classiques de l'entraînement physique était cependant plus facilement observable dans la population particulière de l'étude (obstruction bronchique modérée, VEMS à 1,7 L). Un certain nombre de patients avec une limitation ventilatoire plus précoce ne sont cependant pas à même de bénéficier des stratégies d'entraînement avec une intensité élevée. D'autre part, l'entraînement local ne signifie pas qu'au niveau du muscle (éventuellement des groupes musculaires) sollicité(s), le travail réalisé ne soit pas important. L'intérêt sous-jacent du réentraînement à l'effort était d'éviter la sollicitation respiratoire accrue rencontrée lors de l'effort général (sur cycloergomètre), tout en cherchant à créer un effet positif sur ce dernier.

Ainsi, l'utilisation de l'entraînement en résistance a fait ses preuves de faisabilité et d'efficacité dans le domaine de la BPCO et notamment en termes de tolérance à l'effort et de qualité de vie des BPCO.

Les auteurs portent un intérêt particulier au rôle de ce type d'intervention dans la diversification des méthodes disponibles et dans la possibilité d'obtenir une motivation nouvelle du patient dans l'investissement dans un programme de réentraînement.

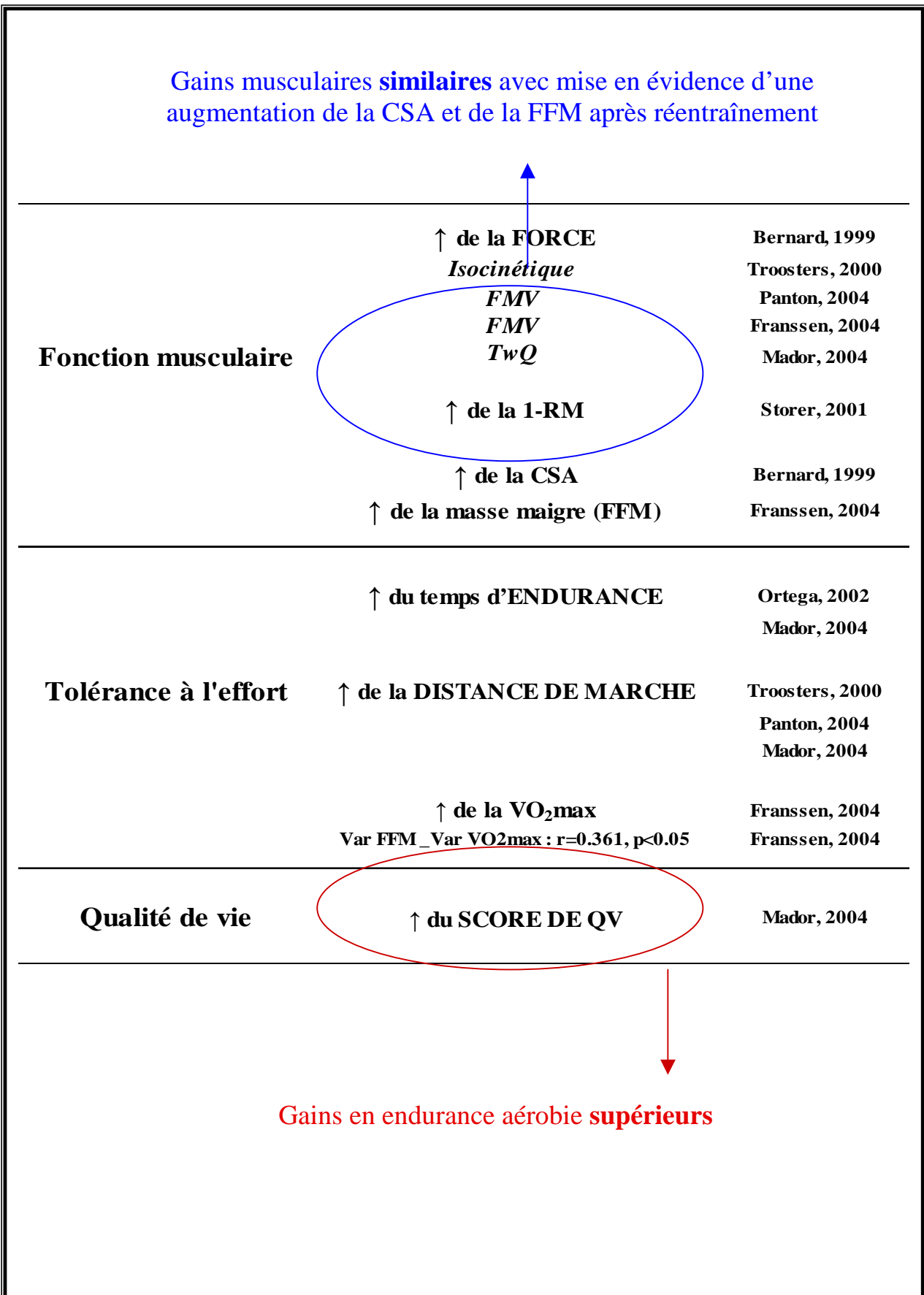
Cependant, compte tenu des faibles résultats concernant l'amélioration de la performance maximale sur cycloergomètre, plusieurs études récentes ont cherché à comparer les deux types de réentraînement.

#### **Bénéfices du réentraînement combiné « Aérobie + Force »**

Reconnaissant l'idée que l'exercice aérobie des membres inférieurs améliore la tolérance à l'exercice mais laisse persister une faiblesse ou une atrophie musculaire des membres inférieurs, Bernard et al. ont alors proposé d'introduire un entraînement spécifique en force dans un programme d'entraînement aérobie classique, chez des patients BPCO. Dans cette étude randomisée incluant un groupe de patients réentraînés en « exercice aérobie » et un groupe de patients réentraînés en « exercice aérobie + entraînement en force », (**Encadré N°36**), une amélioration plus importante de la force a été observée dans le groupe Aérobie + Force ( $20 \pm 12\%$  vs  $8 \pm 10\%$ ,  $p < 0.005$ ) a été mise en évidence. De plus, pour un muscle comme le grand pectoral ne participant pas aux types d'exercice impliqués dans l'entraînement aérobie mais exclusivement dans le type d'entraînement en force, il existait un développement à la fois de la surface de section du muscle et de la force maximale générée. En somme, une réponse positive à l'entraînement en force sur les indices de performance et de masse musculaire des sujets BPCO est possible, cependant, le bénéfice obtenu lorsque l'entraînement en force est réalisé en plus d'un entraînement sur cyclo-ergomètre n'est pas plus important que celui obtenu par cyclo-ergomètre seul (puissance de travail, distance de marche sur 6 minutes et qualité de vie comparables). Les auteurs ont ainsi suggéré que l'amélioration de la force périphérique

**Encadré N° 36 : Bénéfices du réentraînement combiné « Aérobie + Force »**

Gains musculaires **similaires** avec mise en évidence d'une augmentation de la CSA et de la FFM après réentraînement



n'a pas permis de modifier davantage les paramètres de l'effort. Ils ont également rapporté que l'entraînement en résistance était associé à une dyspnée moindre et contribue donc à une meilleure tolérance de l'exercice.

Dans une autre étude, soixante deux patients ont été randomisés en un bras « entraînement en résistance + aérobie » (n = 34) ou dans un bras « éducation pour la santé » (n = 28) (Troosters et al. 2000). L'entraînement en force comportait 3 séries de 10 répétitions de 4 exercices (3 exercices membres supérieurs + 1 exercice membres inférieurs) à 60% 1-RM. Parmi les résultats observés, on a pu noter une amélioration significative de la force isocinétique du quadriceps ( $120 \pm 52$  N/m à  $145 \pm 45$  N/m,  $p = 0,04$ ) ainsi qu'une amélioration de la force des muscles inspiratoires ( $P_{i_{max}} : 68 \pm 23$  à  $83 \pm 28$  mmHg,  $p = 0,04$ ), bien qu'aucun entraînement spécifique n'ait été adressé à ce niveau. De plus, une amélioration de la distance de marche de 6 minutes (+ 90 m (IC 95% : 41-150 m) dans le groupe entraîné a été observée et uniquement dans ce groupe. Enfin, à nouveau, on retrouve peu de modification des performances maximales sur cycloergomètre (amélioration significatives de  $P_{max}$  et  $VO_{2max}$  mais quantitativement faibles). Cependant, cette étude a pu confirmer que les améliorations observées après réentraînement étaient préservées chez des patients qui maintenaient ce type d'effort sur une période de 3 ans (Storer et al., 2001).

L'étude de Franseen et al, (2004) apporte encore de nombreux arguments en faveur du type d'entraînement combiné « Aérobie + force », notamment par le fait que ce type d'entraînement s'associe à une amélioration de la masse maigre, de la force du quadriceps, de la  $VO_{2max}$  et de la  $P_{max}$  de façon importante et significative. Mais surtout, elle montre que les variations de FFM sont significativement corrélées aux variations de  $VO_{2max}$ , et suggère ainsi un lien entre augmentation de la masse musculaire et amélioration des capacités aérobies maximales sur cycloergomètre après ce type de réentraînement.

L'étude du bénéfice du réentraînement combiné « Aérobie + Force » a alors été complétée par des études comparant les effets respectifs du réentraînement en « aérobie », contre « aérobie + force » et contre « force » (Ortégua et al., 2002) ou encore en « aérobie » contre « aérobie + force » (Bernard et al., 1999 ; Mador et al., 2004 ; Panton et al., 2004). Ces études ont confirmé la nécessité du réentraînement en force dans l'amélioration de la force musculaire et notamment avec l'étude de Mador et al. qui met en évidence une augmentation significative de la tension de secousse potentialisée du quadriceps dans le groupe combiné uniquement (de

9,6 ± 1,1 à 11,1 ± 1,6 Kg, vs de 10,7 ± 0,4 à 10,7 ± 0,5 Kg) comparativement au groupe « aérobic ». Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes de patients dans l'amplitude des modifications induites par l'entraînement sur la tolérance à l'effort et l'endurance aérobic, dans aucune des études répertoriées (Ortega et al., 2002). Enfin, si on observe parfois de meilleurs résultats en terme d'amélioration de la tolérance à l'effort lorsque les 2 types d'effort sont combinés dans un même programme (Panton et al., 2004) cela n'est pas systématiquement vérifié (Ortega et al., 2002).

Ainsi, l'entraînement en force constitue un élément complémentaire pertinent dans le réentraînement des patients BPCO dans le sens où il présente une faisabilité chez ces patients et une efficacité indiscutable sur la force musculaire et notamment celle de l'extension du quadriceps (O'Shea et al., 2004), sans annihiler les effets du réentraînement en endurance. Cependant, il ne se suffit pas à lui-même, conduisant à des effets discutables sur le périmètre de marche et la qualité de vie et à une absence d'efficacité sur la  $VO_{2max}$  dans la majorité des études (O'Shea et al., 2004). Une suggestion d'une étude qui pourrait apporter des arguments supplémentaires en faveur de ce type d'intervention serait d'analyser l'impact d'un tel réentraînement sur les gestes de la vie quotidienne. En effet, ces éléments ne sont évalués actuellement qu'à travers les questionnaires de qualité de vie avec une précision subjective constituant un biais à l'évaluation. Enfin, la place et le rôle physiopathologique du gain en force ne sont pas précisés actuellement et la sélection des « bons candidats » à ce type d'entraînement reste empirique.

### **Nouvelles modalités de réentraînement à l'effort**

Face à la demande croissante de réhabilitation à l'effort des patients BPCO et notamment à la difficulté, voire à l'échec, du réentraînement chez les patients BPCO très sévères (Wedzicha et al., 1998 ; Jones et al. 1992, Bourjeily et al. 2000), de nouvelles stratégies de réentraînement à l'effort ont ainsi fait leur apparition. Parmi celles-ci, on note un intérêt particulier porté aux programmes qui cherchent à faciliter l'accès au réentraînement du patient. Ainsi, le réentraînement excentrique, le réentraînement sous aide inspiratoire ou ventilation non invasive (VNI) et enfin le réentraînement par électrostimulation sont trois alternatives actuellement en cours d'analyse.

### *i. Bénéfices du réentraînement excentrique*

#### **Principe**

Il s'agit d'un travail particulier correspondant sur le plan musculaire à une contraction du muscle, alors qu'il est étiré sous l'influence d'une force extérieure. Au lieu de se raccourcir sous l'effet de la contraction, le muscle est allongé. Cette situation comporte une contraction excentrique : elle s'apparente par exemple à la marche en descente pour le quadriceps ou au fait d'abaisser une charge lourde pour le biceps brachial. La majorité des mouvements impliquant une articulation contrôlée par une paire de muscles agonistes / antagonistes comporte la contraction d'un muscle qui se raccourcit et celle d'un muscle qui s'allonge.

#### **Particularités du travail excentrique**

Au cours d'une contraction concentrique intense, la douleur musculaire et la fatigue sont des phénomènes présents au cours de l'activité elle-même mais la récupération est habituellement rapide à l'arrêt de l'exercice. Inversement, lorsqu'il est intense, répété et réalisé sans entraînement préalable, le travail excentrique se caractérise par une fatigabilité (perte de force) immédiate possible au cours de l'exercice lui-même, mais sans sensation de douleur et d'enraidissement qui n'apparaissent que dans les jours suivant l'effort. Un modèle d'exercice concentrique unilatéral a notamment montré que la réduction de force du côté 'excentrique' pouvait atteindre 30%, alors que la fatigue associée à l'exercice concentrique n'est que de 8% environ. La cinétique de ces phénomènes est probablement liée à des lésions des fibres (à l'origine de la faiblesse) et une réaction inflammatoire à l'origine des symptômes (Armstrong et al., 1991 ; Smith et al., 1991). Or, la répétition d'exercices identiques fait, de façon caractéristique, disparaître la réaction de fatigue post-effort. Dans la perspective de la réhabilitation, c'est le principe de retarder le phénomène de fatigue post-exercice qui est recherché ainsi que la possibilité de travailler à un niveau élevé en l'absence de contrainte métabolique lourde (faible niveau de consommation d'O<sub>2</sub> pour le travail fourni).

Une seule étude qui est celle de Rooyakers et al. (2003) a utilisé un mode d'exercice excentrique sur l'entraînement physique de sujets BPCO. Les sujets ont réalisé un entraînement à 160% de leur puissance maximale de travail sur cycloergomètre sans essoufflement très important (dyspnée < 3 sur l'échelle de BORG). Cependant, il n'a pas été démontré de meilleure efficacité du réentraînement excentrique combiné au

réentraînement classique (effort concentrique) comparativement au réentraînement concentrique seul, dans cette population de patients (VEMS = 38% prédite).

Par contre, la littérature à ce sujet dans le domaine des pathologies cardiaques donne des arguments globalement favorable à ce type d'effort, soulignant que de nombreuses phases de mouvements réalisés au cours de la journée font recourt à un effort de type excentrique. L'étude de Steiner et al. a notamment comparé les effets d'un entraînement excentrique à ceux d'un entraînement concentrique chez des patients atteintes de maladies coronariennes. Les résultats montrent que si les deux types d'entraînement induisent une augmentation de la masse musculaire de la cuisse, seul l'entraînement de type excentrique conduit à une augmentation de la force musculaire (Steiner et al. 2003). L'intérêt de ce type d'effort chez les BPCO reste cependant à être démontré.

## *ii. Bénéfices du réentraînement sous ventilation assistée*

Dans les années 1990, des études se sont intéressées au bénéfice de l'application d'un support ventilatoire au cours de l'exercice. La possibilité d'utiliser des dispositifs de support ventilatoire a ainsi été proposée initialement comme outil physiopathologique, qu'il s'agisse de pression positive continue (PPC), d'aide inspiratoire, ou même de ventilation 'assistée proportionnelle' (PAV). Différents modes ventilatoires ont ainsi été comparés en espérant comprendre quel facteur est déterminant dans l'amélioration de l'endurance à l'exercice, ou dans la diminution de la sensation de dyspnée à l'exercice. L'idée générale de ces études est qu'il est possible de diminuer la sensation d'inconfort respiratoire par ces dispositifs.

Deux études récentes qui ont testé l'efficacité du réentraînement avec ventilation non invasive (VNI) au cours d'un processus de réentraînement de plusieurs semaines, ont montré une efficacité sur la  $VO_{2max}$  après réentraînement, mais sans que l'amélioration ne soit significativement supérieure à celle du groupe sans VNI, en ce qui concerne la  $P_{max}$  et le temps d'endurance à 75%  $P_{max}$  (Costes et al., 2003 ; Johnson et al., 2002). La ventilation (Costes et al., 2003) ou le niveau de dyspnée (Johnson, et al., 2002) est moindre après réentraînement sous VNI pour un niveau donné d'effort réalisé à l'air libre, mais il n'y a pas d'argument solide pour un bénéfice d'origine musculaire. Une troisième étude a montré que les patients réentraînés sous PAV étaient susceptibles d'atteindre des puissances de travail plus élevées dès la deuxième semaine. De plus, une amélioration de la puissance maximale de travail et un bénéfice physiologique musculaire (diminution des lactates à iso-temps) ainsi

qu'une diminution de VE et FC à iso temps sur le test d'endurance ont pu être mis en évidence. Cependant les résultats statistiques montrent simplement une tendance significative pour la comparaison avec le groupe témoin entraîné non ventilé. (Hawkins et al., 2002).

Ainsi, la VNI au cours de l'exercice est possible et semble pouvoir apporter un bénéfice en terme de symptômes au cours de l'activité physique. Le bénéfice supplémentaire au cours du réentraînement repose sur une évidence faible, mais pourrait dépendre de la possibilité de réduire le travail respiratoire et la dyspnée pour permettre d'atteindre une puissance de travail supérieure au cours des sessions. De plus, la question d'éventuels 'bon candidats' à ce type de réentraînement reste non élucidée.

### *iii. Bénéfices du réentraînement par électrostimulation*

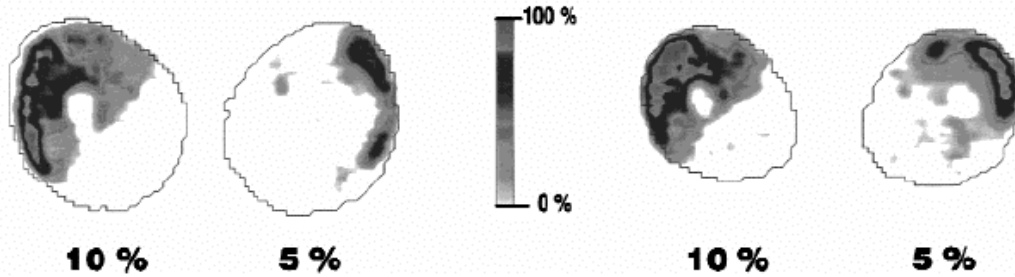
Si la réhabilitation à l'effort a fait ses preuves chez les patients BPCO modérés à sévères, le réentraînement sur cycloergomètre pose problème chez les patients très sévères qui présentent une atrophie musculaire marquée, une dénutrition et/ou des exacerbations fréquentes avec hospitalisation (Bourjeily et al., 2000). En effet, tous les patients ne sont pas capables de maintenir un effort sur cycloergomètre de plus de quelques minutes et ce type de réentraînement n'est donc pas toujours réalisable (Epstein et al., 2001). De plus, l'amélioration induite par l'entraînement chez ces patients est faible comparativement aux patients présentant un niveau de dyspnée moindre (Jones et al., 1992, Wedzicha et al., 1998). Enfin, chez les patients présentant une masse maigre diminuée, une réduction de la force musculaire plutôt que de l'endurance musculaire semble apparaître (Franssen et al., 2005).

L'électrostimulation (ES) apparaît ainsi comme une stratégie alternative de re-entraînement à l'effort, visant à augmenter la performance musculaire indépendamment d'un exercice intentionnel chez ce type de patients. Cette technique est ancienne et assez utilisée dans la réadaptation des sportifs après blessures (**Encadré N°37**).

Trois études récentes se sont intéressées tout particulièrement à l'utilisation de l'électrostimulation comme outil de réentraînement chez des patients atteints de BPCO. Dans leurs études, Bourjeily et al. (2002) et Neder et al (2002) ont testé cette technique sur une population de BPCO modérée à sévère et présentant une faible capacité à l'effort.



**Encadré N° 37 : Effet du réentraînement par électrostimulation du quadriceps sur la force musculaire chez le sujet sain**



Distribution du flux sanguin au niveau du quadriceps lors de contraction évoquées par électrostimulation correspondant à 5% et 10% de la force musculaire volontaire pour deux sujets différents. On observe notamment l'activation préférentiellement des zones musculaire superficielles (Vanderthommen et al. 2000).

Références	Muscle	ES	VOL	Comparaison ES/VOL
Laughman et coll. (1983)	QF	+22%	+18%	ES = VOL
McMiken et coll. (1983)	QF	+22%	+25%	ES = VOL
Currier & Mann (1983)	QF	+16%	+30%	ES = VOL
Miller & Thépaut-Mathieu	BB	+30%	+28%	ES = VOL
Cannon & Cafarelli (1987)	AP	+15%	+15%	ES = VOL
Kubiak et coll. (1987)	QF	+33%	+43%	ES < VOL
Mohr et coll. (1985)	QF	+1%	+15%	ES < VOL
Davies et coll. (1985)	PID	-11%	+33%	ES < VOL
Duchateau & Hainaut (1988)	AP	+13%	+21%	ES < VOL

Tableau 1. Comparaison des gains de force après un entraînement par électrostimulation (ES) et par contractions volontaires chez des sujets sains pour différents groupes musculaires : QF = quadriceps femoris, BB = biceps brachial ; AP = adducteur du pouce ; PID ; Premier interosseux dorsal (D'après Hainaut et Duchateau, 1992, modifié)

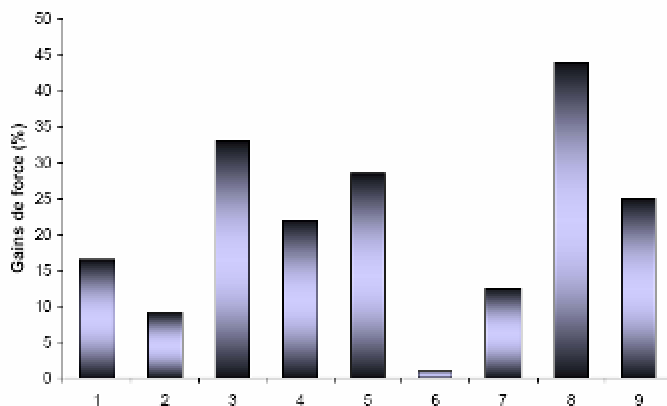


Figure 13. Gains de force isométrique à la suite d'un entraînement par ES réalisé sur le muscle quadriceps.

Gain de force isométrique à la suite d'un entraînement par ES réalisé sur le muscle quadriceps.

- (1) Currie & Mann 1983; (2) Herrerao et al. 2005; (3) Kubiak et al. 1987; (4) Laughman et al., 1983; Maffioletti et al. 2002; (6) Mohr et al. 1985; (7) Parker et al, 2003; Selkowitz, 1985; (9) Stefanovska et Vodovnik 1998)

Extrait de Gondin, 2006

Elles sont en accord sur la faisabilité de ce type de protocole pour une période de 6 semaines et montrent une augmentation significative de la force musculaire ( $39,0 \pm 20,4\%$  vs  $9,0 \pm 8,1\%$ ,  $p = 0,046$ , Bourjeily et al., 2002) et de la capacité fonctionnelle, en l'absence de modifications des fonctions pulmonaires (Bourjeily et al. 2002 ; Neder et al. 2002).

Dans leur étude, Zanotti et al. (2003) se sont intéressés aux patients BPCO plus sévères, trachéotomisés, en service de réanimation et présentant une atrophie musculaire sévère. Il a comparé les effets d'une réhabilitation consistant en une mobilisation des membres à ceux d'une réhabilitation par électrostimulation du quadriceps ajoutée à la mobilisation classique. Les résultats montrent que l'électrostimulation a engendré une plus grande augmentation du score de la force musculaire ( $2,16 \pm 1,02$  vs.  $1,25 \pm 0,75$  points,  $p = 0,02$ ) et une diminution du temps nécessaire pour réaliser le transfert du lit au fauteuil roulant ( $10,75 \pm 2,41$  vs  $14,33 \pm 2,53$  jours,  $p = 0,001$ ). Compte tenu de la forte immobilité de ces patients, une mesure de la force n'a cependant pas été possible dans cette étude. (Zanotti et al., 2003)

Ainsi, une amélioration de la tolérance à l'effort a également pu être mise en évidence après électrostimulation du quadriceps mais il faut souligner que cette observation a été faite chez des patients BPCO modérés à sévères, encore aptes à la pratique d'effort sur cycloergomètre. De plus, s'il est vrai que l'électrostimulation améliore le patient BPCO, et qu'il ne s'agit pas d'un effet placebo (Bourjeily et al., 2002) les études n'ont pas proposé de comparaison avec un réentraînement à l'effort de type plus classique chez ces patients (cycloergomètre) sauf dans l'étude de Zanotti et al.(2003) mais dans laquelle la fonction musculaire n'a pas pu être évaluée. Enfin, le nombre de patients évalués au travers de ces différentes études reste limité et l'hypothèse d'un lien entre l'amélioration des paramètres musculaires induits par l'électrostimulation et l'amélioration de la tolérance à l'effort n'a pas été clarifiée.

## **E. Conclusion**

En conclusion, il apparaît que la BPCO ne peut plus être considérée comme une simple pathologie pulmonaire mais comme une véritable maladie générale et systémique.

Par son « silence » et son « irréversibilité », la BPCO conduit progressivement à une forte sollicitation des services de soins, à un coût élevé pour les organismes payeurs, et surtout à une intolérance à l'effort qui conduit à une incapacité importante dans les activités de la vie quotidienne.

Parmi les atteintes secondaires de la BPCO, l'altération de la fonction musculaire est maintenant reconnue comme un facteur clé de sa physiopathologie et est associée à des anomalies profondes de la structure et du métabolisme musculaire.

La dysfonction musculaire a une responsabilité démontrée dans l'intolérance à l'effort des patients BPCO en induisant une moindre performance, une fatigabilité post-effort anormale et une endurance locale réduite.

Le rôle limitatif de la sensation d'essoufflement à l'effort (dyspnée) est alors appuyé par la sensation d'une fatigue musculaire précoce et excessive qui conforte le patient dans l'inactivité, l'entraînant dans une spirale de déconditionnement

Depuis les travaux récents qui ont démontré le rôle pronostique indépendant de la faiblesse musculaire chez le patient BPCO, la

dysfonction musculaire a été reconnue comme un élément central dans l'évolution de la maladie du patient atteint de BPCO.

Le concept du réentraînement chez les patients BPCO a ainsi évolué à travers une prise de conscience progressive de l'importance à accorder à la fonction musculaire périphérique. De plus, avec l'amélioration de la durée de vie des patients, le réentraînement est devenu une partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient avec en ligne de mire l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie des patients, notamment grâce à une amélioration du métabolisme oxydatif musculaire et de la force musculaire périphérique.

L'utilisation de l'entraînement en résistance ayant fait ses preuves de faisabilité et d'efficacité dans le domaine de la BPCO, il a marqué une nouvelle aire de diversification des méthodes disponibles en vue d'obtenir une motivation nouvelle du patient d'une part, et d'autre part une réponse à une demande de plus en plus individualisée.

Cependant, si l'entraînement à l'effort est aujourd'hui bien adapté pour les patients modérés à sévères, motivés et capables de maintenir un effort prolongé (et si possible intense) sur cycloergomètre, la prise en charge des patients sévèrement déconditionnés pose toujours un problème majeur

Les nouvelles thérapeutiques cherchant soit à minimiser le coût ventilatoire induit par l'effort, soit à augmenter la capacité à supporter un effort (musculaire) plus intense, donne des perspectives d'avenir intéressantes

# Objectifs scientifiques

## Objectifs scientifiques

La démarche scientifique de ce travail de thèse s'est inscrite dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction musculaire périphérique des patients BPCO et les bénéfices induits par le réentraînement en force.

L'analyse de la littérature nous a révélé qu'il existe un nombre de données limitées sur l'évaluation de la force périphérique des patients atteints de BPCO très sévère (VEMS  $\leq 30$  % prédite) présentant un déconditionnement marqué avec bien souvent une incapacité à maintenir un exercice supérieure à 5 minutes même à un intensité de travail faible. Chez ces patients, la réhabilitation classique reste un échec et les stratégies de réentraînement à l'effort sont encore méconnues.

Notre contribution à cette vaste problématique de recherche clinique a consisté d'une part à étudier l'impact de la faiblesse musculaire sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO très sévères et fortement déconditionnés, et, d'autre part à tester la proposition d'une stratégie alternative au réentraînement classique sur cycloergomètre visant d'abord un renforcement musculaire des quadriceps avant d'envisager la reprise d'une activité d'endurance, peut s'avérer adaptée à ces patients. Enfin, nous avons cherché à identifier les mécanismes impliqués dans l'amélioration de la force musculaire du quadriceps après réentraînement ainsi que les liens entre les modifications musculaires induites par l'entraînement et l'amélioration des paramètres métaboliques, ventilatoires et fonctionnels chez ces patients.

L'objectif de **l'étude I** a été de mettre en place la méthodologie des outils d'évaluation de la force musculaire périphérique de façon non-coopérante dans notre laboratoire. La question posée était de savoir si la stimulation magnétique du nerf fémoral constituait un outil fiable, reflétant la force musculaire périphérique sous la forme de la mesure de la tension de secousse musculaire, et si cette mesure était sensible à une amélioration induite par un réentraînement en force.

Après validation méthodologiquement, la stimulation magnétique du nerf fémoral nous a servi d'outil de mesure de la force musculaire périphérique chez les patients BPCO évalués.

Au cours de l'**Etude II**, nous avons cherché à connaître l'impact de la faiblesse musculaire du quadriceps sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO sévères et déconditionnés, indépendamment de leur atteinte pulmonaire sévère. C'est en cherchant les modifications avant / après réentraînement que nous cherchons à en déduire l'impact de la faiblesse musculaire sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie de ces patients

Au cours de l'**Etude III**, nous avons testé l'efficacité de l'électrostimulation des quadriceps (ES) comme stratégie alternative de réentraînement à l'effort chez des patients BPCO dénutris et sévèrement déconditionnés, en terme de gain de force mais également en terme de tolérance à l'effort et de qualité de vie des patients.

Au cours des études IV et V, nous avons recherché les mécanismes sous-jacents à l'amélioration de la force musculaire chez ces patients. Nous avons également cherché à identifier le rôle de l'augmentation de la force musculaire périphérique dans l'amélioration de la tolérance à l'effort et la qualité de vie après réentraînement.

Pour cela, au cours de l'**Etude IV**, nous avons cherché à évaluer la capacité d'activation volontaire au cours d'une contraction maximale volontaire chez des patients BPCO très sévères et déconditionnés par la technique d'interpolation de la tension de secousse du quadriceps induite par stimulation magnétique du nerf fémoral. D'autre part, nous avons recherché l'impact d'un réentraînement à l'effort sur le degré d'activation volontaire des patients afin d'évaluer si l'amélioration de la capacité d'activation neuromusculaire pouvait être impliquée dans l'amélioration de la force chez les patients sévèrement déconditionnés.

Enfin, dans l'**Etude V**, nous avons recherché l'impact de l'amélioration de la fonction musculaire au sens plus large (force musculaire et typologie des fibres) sur les paramètres ventilatoires et métaboliques à l'effort et sur la qualité de vie, chez des patients après transplantation pulmonaire. Ce modèle permet notamment une analyse des réponses ventilatoires qui soit moins dépendante de la limite ventilatoire associée au BPCO, du fait de son amélioration après transplantation pulmonaire.

Avant l'analyse des résultats de cette étude, les différentes méthodologies utilisées au cours de ce travail de recherche sont exposées.

## ORIENTATION DES TRAVAUX ET PLAN DE THESE

Mise en place  
méthodologique chez  
l'humain sain : "TwQ"

Mesure de la force musculaire et du gain après  
entraînement  
*Etude I publiée M&N*  
Evaluation de la force non coopérante du  
quadriceps par stimulation du nerf fémoral TwQ

Fiabilité de l'outil  
Reproductibilité des mesures  
Sensibilité au REE

Réalité  
physiopathologique

TwQ = Outil de  
mesure chez le BPCO  
sévère

La faiblesse musculaire a-t-elle un impact sur la  
tolérance à l'effort et QV du BPCO

Oui ?

*Etude II en cours de soumission*  
Bénéfices d'une augmentation de force  
musculaire chez les patients les plus  
déconditionnés

Non ?

REE  
musculaire  
local  
inadapté ?

Oui ?

Mécanismes

Stratégie

Lien avec la capacité d'activation  
neuromusculaire ? *Etude IV soumise*

Lien avec les caractéristiques des fibres  
musculaires et la ventilation au cours de  
l'effort ? *Etude V en cours de soumission*

Bénéfice du REE musculaire local sans  
solicitation ventilatoire ?  
(Electrostimulation des quadriceps)  
*Etude III, publiée Chest*



# Matériel & Méthodes

# Fiches techniques

Les paramètres mesurés et la méthodologie utilisée dans les différentes études de ce travail de thèse sont décrits de façon détaillée sous forme de fiches numérotées de 1 à 18.

Le tableau ci-dessous présente les différents paramètres étudiés ainsi que les méthodes utilisées dans les études, avec le numéro des fiches techniques correspondantes ainsi que le numéro des études intéressées.

Paramètres	Méthodes	N° Fiche	Etude I	Etude II	Etude III	Etude IV	Etude V
CVF, VEMS	Spirométrie	1		X	X	X	X
PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , pH	GDS	2		X	X	X	X
Masse maigre	Impédancemétrie	3		X		X	X
Masse musculaire	Anthropométrie	4	X		X		
Force volontaire du quadriceps	1RM	5	X				
	FMV	6	X	X	X	X	
Force non coopérante du quadriceps	TwQu	7	X			X	X
	TwQp	7		X		X	
	TwQi	7				X	
	% d'activation volontaire	7				X	

Paramètres	Méthodes	N° Fiche	Etude I	Etude II	Etude III	Etude IV	Etude V
Force volontaire des fléchisseurs de la main	Hand grip	8		X			X
Endurance GENERALE	Epreuve d'effort cardio-respiratoire	9		X <i>sous O<sub>2</sub></i>		X <i>sous O<sub>2</sub></i>	X
	Temps limite sur cycloergomètre	10		X <i>sous O<sub>2</sub></i>			X
	Périmètre de marche de 6 min	11		X	X		
Qualité de vie : Dyspnée / Fatigue / Emotion et Contrôle maladie	CRQ	12		X	X	X	X
Qualité de vie : Dyspnée / Fatigue / Cognition	MRF-28	13		X	X		
Interventions	Réentraînement en force	14	X				
	Réentraînement en endurance	15		X		X	X
	Réentraînement par mobilisation active des membres	16			X		
	Réentraînement par électrostimulation	17			X		
	Education thérapeutique	18		X			

## Spirométrie

### Fiche technique 1

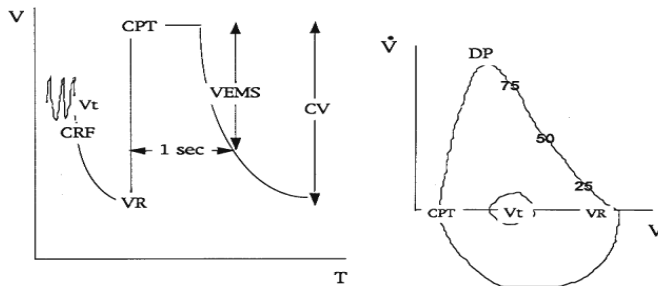


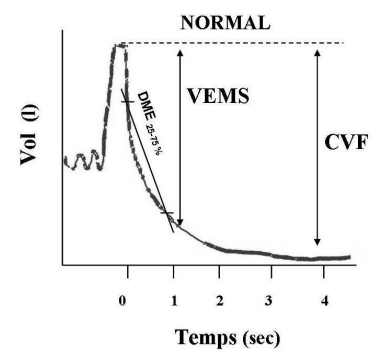
Figure 1: Spirogramme et courbe débit volume normale

La spirométrie est une méthode de mesure des grandeurs ventilatoires utilisée pour explorer la fonction ventilatoire et détecter diverses affections respiratoires. Elle est fondée sur la mesure des volumes et des débits de l'air échangé au cours des cycles respiratoires. A l'aide d'un spiromètre, une mesure de la courbe débit-volume est réalisée selon le protocole suivant :

- Nez pincé
- Respiration normale puis
- Prendre une inspiration maximale suivie d'une expiration complète
- Prendre un départ rapide de manière à ce que la courbe du spirogramme soit franche
- Information au patient adéquate et démonstration détaillée
- Observation et encouragement pendant le test

Le test est réalisé 3 fois successivement minimum jusqu'à l'obtention de 3 mesures reproductibles. Les mesures représentant la plus grande somme de volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS, L) et de la capacité Vitale Forcée (CVF, L) sont retenues.

A partir de ces valeurs, le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) détermine ainsi l'index d'obstruction bronchique du sujet. Les valeurs sont alors comparées aux théoriques données par Quanjer et al.



Un patient atteint de BPCO présente une obstruction bronchique objectivée par une diminution du rapport de Tiffeneau (tracé du bas) par rapport à un sujet sain (tracé du haut). L'importance de la réduction du VEMS est également un index utilisé pour déterminer la sévérité de la maladie

#### Références bibliographiques :

ATS/ERS 1999  
Quanjer et al., 1993

## Prélèvements artériels

Fiche technique 2

Un prélèvement artériel a été réalisé au cours des différentes études incluant des patients BPCO

### Gaz du sang

La gazométrie artérielle est mesurée à l'aide d'un prélèvement au niveau de l'artère radiale. C'est une ponction à but diagnostique qui permet d'évaluer l'hématose du sujet.

Si le patient est sous oxygène, l'administration d'oxygène est interrompue 15 à 20 minutes avant, sauf s'il existe une prescription médicale particulière.



### Analyse des prélèvements artériels

Les prélèvements sont directement analysés par spectrophotométrie sur un appareil de gaz du sang (ABL, Danemark). Cet appareil est calibré avant chaque analyse et permet la détermination de la Pression partielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) et CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), du pH et de la saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>). La PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> et le pH sont influencés par des variations de la température artérielle. L'appareil de gaz du sang effectuant les mesures de ces paramètres dans des conditions thermostatées à 37°C, les données obtenues sont corrigées pour la température du sujet (t) selon les équations suivantes (Kelman GR. et al., 1966) :

$$\begin{aligned} \text{pour } \text{PCO}_2 : \text{PaCO}_{2c} &= 10^{k(37-t)} * \text{PaCO}_2 \\ \text{pour } \text{PO}_2 : \text{PaO}_{2c} &= \text{PaO}_2 * (0.0052 + 0.0268 * (t - e^{(-0.3 * x)})) \\ \text{pour } \text{pH} : \text{pHc} &= \text{pH} + 0.0147 * (37 - t) \end{aligned}$$

où x est la SaO<sub>2</sub> mesurée à 37°C par l'appareil de gaz du sang.

Ces valeurs corrigées de la PaO<sub>2</sub> et de la PaCO<sub>2</sub> ainsi que la mesure simultanée des paramètres ventilatoires permettront de calculer la D<sub>A</sub>.

aO<sub>2</sub> selon les équations suivantes (Jones, 1997) :

$$\begin{aligned} D_{A-a}\text{O}_2 &= \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 \\ \text{PAO}_2 &= \text{FIO}_2 (\text{PB} - 47) - \text{PaCO}_2 (\text{FIO}_2 + (1 - (\text{FIO}_2 + \text{FICO}_2)) / \text{QR}). \end{aligned}$$

#### Références du matériel :

Radiometer, ABL system 605, Copenhagen, Danemark

#### Références bibliographiques :

Jones, 1997  
Mc Evoy et Jones, 1975  
Kelman et al., 1966

## Mesure de l'indice de masse corporel (IMC) et de la masse maigre par impédancemétrie

### Fiche technique 3

La taille et le poids sont mesurés à l'aide d'une toise et d'une balance de précision (Téraillon) respectivement. La masse musculaire totale et la masse du quadriceps des sujets sont estimées à partir de la formule suivante, empruntée à Lee et al., et qui se base sur des mesures de circonférences musculaires et de plis cutanés.

Détermination de l'IMC (ou BMI):

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} / (\text{Taille (m)})^2$$

**L'impédancemétrie mono fréquence** (50kHz) est une technique non invasive simple et rapide d'estimation de la **masse maigre** (ou fat free mass **FFM**) et de la masse grasse. L'impédancemètre produit une mesure de résistance (R en  $\Omega$ ) et une réactance (Xc en  $\Omega$ ) qui sont utilisées dans l'équation suivante de Kyle et coll.

$$\text{FFM} = -4,104 + (0,518 \text{ taille}^2 / \text{Résistance}) + (0,231 * \text{poids}) + (0,130 * \text{Réactance}) + (4,229 * \text{sexe})$$

(homme = 1 ; femme = 0)

Cette méthode a été validée chez l'homme sain âgé par Genton et al. et chez les patients après transplantation pulmonaire par Kyle et al. Elle est hautement corrélée à la mesure de la masse maigre par DEXA ( $r = 0,986$ ).

Par ailleurs, la mesure de l'**index de masse maigre** (ou **FFM index**) facilite l'interprétation de la composition corporelle en normalisant les différences liées à la taille. Elle se calcule en divisant la FFM par la taille au carré :

$$\text{FFM index} = \text{FFM} / \text{taille}^2 \text{ en (kg/m}^2\text{)}$$

Un **statut nutritionnel anormal** (dénutrition) est reconnu lorsque l'index de masse maigre (FFM index)  $< 17,4 \text{ kg/m}^2$  pour les femmes et  $< 15 \text{ kg/m}^2$  pour les hommes (Kyle et al., 2001).



Balance de précision

IMC faible  $< 19,9$   
 $20 < \text{IMC normal} < 24,9$   
 $25 < \text{IMC élevé} < 29,9$   
 Obésité = IMC  $> 30$



Appareil de mesure d'impédancemétrie Nutriguard-M  
 Mesure de la Résistance et de la Réactance

#### Références du matériel :

Balance : Téraillon  
 Bioimpédancemètre : Nutriguard-M / Allemagne

#### Références bibliographiques

Kyle et al., 2001  
 Genton et al., 2002  
 Kyle et al., 2006

## Détermination de la masse musculaire par anthropométrie (MM)

### Fiche technique 4

Selon le modèle de Lee et coll. (chez le sujet non obèse) on mesure les circonférences musculaires au niveau du bras, de la cuisse et du mollet, ainsi que les plis cutanés du triceps, de la face antérieure de la cuisse à mi-longueur et de la face interne du mollet à sa circonférence maximale. Ces valeurs permettent d'obtenir la masse musculaire totale (MM) à partir de la formule suivante :

$$\text{MM (Kg)} = \mathbf{H} (0,00744\mathbf{CB} + 0,00088\mathbf{CC} + 0,0041\mathbf{CM}) + 2,4 \times \mathbf{sexe} - 0,048 \times \mathbf{age} + \mathbf{race} + 7,8$$

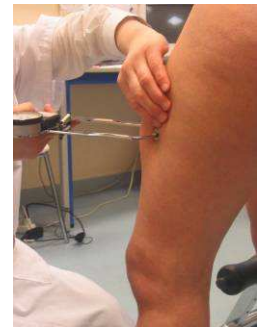
où **H** est la taille du sujet ; **CB** = [circonférence du bras -  $\pi$ pli du triceps] (de même **CC** et **CM** sont les circonférences corrigées de la cuisse et du mollet respectivement) ; **sexe** = 0 pour une femme et 1 pour un homme ; **race** = -1,2 pour les asiatiques, 1,4 pour les américains africains et 0 pour les blancs et les hispaniques.

*Remarque* : Dans le protocole de Lee, les valeurs de **MM** obtenues sont corrélées à des valeurs de masses musculaires squelettiques mesurées par IRM ( $R^2 = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ ).

La bonne reproductibilité des mesures d'une session à l'autre espacée de quelques jours, a été testé au sein de notre laboratoire (coefficient de variation moyen = 1,7% : n = 8).



Mesure de la circonférence musculaire de la cuisse



Mesure du pli cutané de la cuisse



Pinça à plis

#### Références du matériel :

Pinça à plis : Harpenden, RH15 9LB, Angleterre

#### Références bibliographiques

Clarys et al., 1984 (Validation sur cadavres)  
Lee et al., 2000

## Mesure de la Force musculaire volontaire dynamique 1-RM du quadriceps

Fiche technique 5

La **1-RM** du quadriceps correspond à la charge maximale qui peut être soulevée 1 seule fois, au cours de l'exercice d'extension du genou.

**Système de mesure :** Banc à quadriceps relié à des charges par un câble. La charge totale soulevée lors de l'extension des genoux peut aller de 10Kg à 100Kg en 5 en 5 Kg.

**Consignes :** Produire un mouvement d'extension de l'articulation du genou dans une position standardisée décrite ci-dessous.

Position standardisée : assise, angle au niveau du genou égal à 90°, angle des hanches égal à 90°, bras tendus relâchés, dos appuyé contre le dossier du banc, le dossier et le siège, pour permettre le relâchement des muscles pendant l'extension, éviter toute apnée.

**Mesure :** La mesure de la 1-RM est réalisée après un échauffement constitué d'une série de 10 extensions de jambes avec une charge de 5Kg puis d'une série de 5 extension de jambes avec une charge de 10Kg, à un rythme de 5 secondes de contraction, 5 secondes de relâchement, donné par l'expérimentateur. Plusieurs tests sont réalisés afin de déterminer progressivement la charge maximale qui peut être soulevée une seule fois seulement. Une première charge équivalente à 30% du poids de corps est proposée : si le sujet est capable de la soulevée plus d'une fois successivement, une seconde charge alourdie de 5Kg est proposée après une récupération de 3 minutes. Cet exercice est réalisé jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus soulever la charge proposée plus d'une fois successivement. Si trois tests successifs ne sont pas suffisants pour atteindre la 1-RM, une pause de 10 minutes est respectée afin de permettre une bonne récupération de la force maximale du sujet.

### **Avantages:**

- Test spécifique du quadriceps
- Sollicitation négligeable de la ventilation
- Matériel peu coûteux

### **Limites:**

- Test coopération dépendant



Banc à Quadriceps utilisé pour la mesure de 1-RM

### **Références du matériel :**

Banc à quadriceps  
JFB international,  
Bessenay, France

### **Références bibliographiques**

Murphy & Wilson, 1996  
Phillips et al., 2004



## Mesure de la Force maximale volontaire isométrique du quadriceps (FMV)

### Fiche technique 6

La **FMV** isométrique est la force maximale volontaire qui peut être maintenue par un muscle ou groupe musculaire au cours d'une contraction brève de 3 ou 4 secondes sans variation de la longueur musculaire (Monod et Flandrois, 1994). Dans nos expériences, nous avons mesuré la FMV isométrique exercée par le quadriceps.

**Système de mesure :** Banc à quadriceps dont le bras de levier est relié à une jauge de contrainte, inextensible, et sensible à l'étirement créé au niveau de chacune de ses extrémités. Basée sur la déformation calibrée d'un dispositif électrique lors de l'effort. La lecture de la force se fait par l'intermédiaire d'un appareil de mesure et de visualisation (boîtier ergonomique digital) sur lequel il est possible de suivre l'effort au cours du temps.

La jauge est fixée sur la chaise au niveau de la cheville. Le blocage du mouvement d'extension de jambes permet une mesure de la force isométrique par l'intermédiaire du signal électrique créé au niveau de la jauge et transféré vers un boîtier ergométrique digital. Le signal est converti en données numériques qui sont traitées par le logiciel Ergo Meter for Windows sous forme de graphique

**Consignes :** Produire un mouvement d'extension de l'articulation du genou, de façon maximale, en gardant la position standardisée décrite ci-dessous afin de contrôler toute utilisation des muscles agonistes pouvant surestimer la mesure.

Position standardisée : assise, angle au niveau du genou égal à 90°, angle au niveau des hanches égal à 90°, bras tendus relâchés, dos appuyé contre le dossier et bassin appuyé contre le dossier et le siège, pour permettre le relâchement des muscles posturaux. Expirer lors de l'extension, éviter toute apnée.



Banc à quadriceps utilisé pour la mesure de la FMV



Jauge de contrainte, sensible à l'étirement créé entre ses 2 extrémités



Boîtier ergométrique : réception du signal électrique provenant de la jauge, et transmission à l'ordinateur

## Fiche technique 6

**Mesure :** Un échauffement préliminaire est d'abord réalisé. Il est constitué d'une série de 5 extensions de jambes isométriques d'intensité croissante.

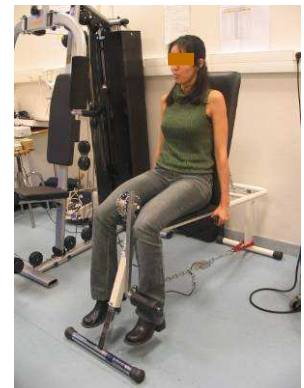
Après une période de récupération de 2 minutes, 5 tests successifs sont réalisés, espacés de 2 minutes de récupération. La mesure de la FMV retenue est la valeur du plateau de force maintenue au minimum ½ seconde. Lorsque la variabilité moyenne des 3 à 5 mesures effectuées successivement est < 5%, la meilleure des mesures est retenue comme la FMV. La mesure est réalisée pour chacune des 2 jambes. La jambe présentant la plus grande force est définie comme la jambe dominante.

**Avantages:**

- Test spécifique du quadriceps
- Sollicitation négligeable de la ventilation
- Reproductibilité des valeurs
- Test simple et rapide

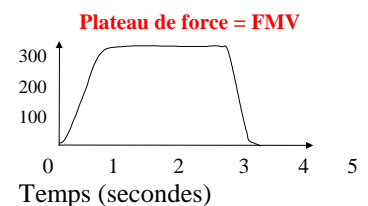
**Limites:**

- Motivation du sujet : c'est un facteur important dans la réalisation de ce test : une attention particulière doit donc être portée sur la nécessité d'un encouragement verbal important afin d'obtenir un investissement maximal du sujet dans la réalisation de ce test. Afin de standardiser cet encouragement, le même investigateur supervise le test, avant et après entraînement / réhabilitation.
- Effet de l'apprentissage (série de mesures indispensables)
- Posture du sujet : elle doit être bien contrôlée selon la position standardisée pour éviter l'utilisation des muscles agonistes qui peuvent surestimer les mesures.

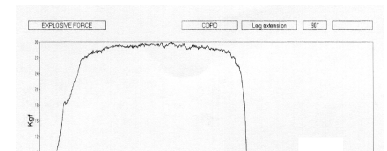


Exercice de FMV

Force (N)



Représentation schématique de la FMV

**Références du matériel :**

**Jauge :** Dempo technologies Co,  
Trevisio, Italie  
Capacité maximale : 300 kg

**Logiciel:**  
Globus Italia s.r.l,  
Ergo Meter n°10085, DC: 6V1W

**Ordinateur:**  
Pentium(r) II processor, Creative  
52Xmx, TCO99).

**Références bibliographiques:**

Monod et Flandrois, 1994  
Edwards et al., 1977  
Hoagland et al., 1997  
Fournier-Mehouas, 2001

## Mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ)

Fiche technique 7

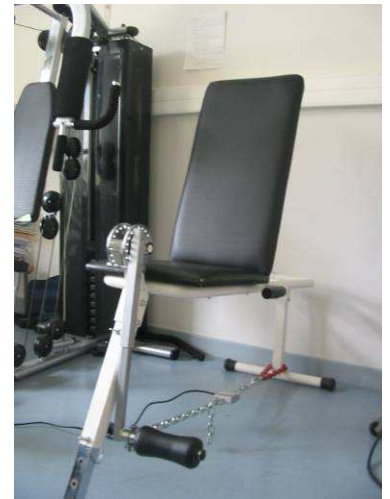
La **TwQ** (tension de secousse) correspond à la force de contraction non volontaire du quadriceps induite par une stimulation magnétique du nerf fémoral, réalisée par un expérimentateur.

### Intérêt :

Les sujets sédentaires, à fortiori des sujets atteints d'affections cardiaques ou respiratoires ou souffrant de déconditionnement musculaire peuvent éprouver une difficulté à fournir le maximum de leur capacité musculaire. Le caractère 'coopération dépendant' de ces mesures est, en effet, une limite possible à l'interprétation des résultats, en dehors de sujets motivés par l'activité physique et/ou sportive.

### Principe :

Un stimulateur de type MAGSTIM 200 possédant 2 unités couplées à un module BiStim délivre un champ électromagnétique à une bobine haute puissance de 90 mm de diamètre. Chaque unité délivre un champ maximum de 1.65T avec une telle bobine soit instantanément, soit de façon décalée (de quelques millisecondes) dans le temps et réglable manuellement. La puissance du champ magnétique délivrée par chacune des unités est réglée en pourcentage de la puissance maximale. La bobine est apposée sur la peau, face antéro-interne de la cuisse, en regard du trajet du nerf fémoral à son émergence dans la cuisse au niveau du triangle fémoral. La décharge est déclenchée par l'expérimentateur, placé du côté de la cuisse stimulée du sujet, et le potentiel d'action créé à ce niveau stimule spécifiquement le quadriceps (Polkey, 1996 ; Mador 2000) et provoque une extension involontaire de la jambe. Celui-ci provoque un étirement détecté par la jauge de contrainte fixée derrière la chaise à quadriceps. Le sujet restant passif, la jauge de contrainte n'enregistre que l'étirement créé par la réponse contractile non coopérante du quadriceps à la stimulation magnétique. La tension détectée lors de la contraction musculaire



*Banc à quadriceps utilisé pour les mesures de force induites par stimulation magnétique*



*Stimulateur magnétique MAGSTIM 200*



*Bobine haute puissance de 90mm de diamètre*

est appelée secousse du quadriceps ou "Twitch tension" du quadriceps (TwQ). La TwQ est digitalisée, enregistrée et traitée par le logiciel Ergo Meter (Globus, Italie) de la même façon que pour la mesure de la FMV.

### 1. Protocole d'acquisition

Au sein d'une session, le sujet est installé dans une position standardisée, identique à celle utilisée pour la mesure de la FMV. L'application concerne le quadriceps de la jambe dominante, le sujet, gardant l'autre jambe en suspension, sans appui. Une attention particulière est portée à l'absence de tension initiale du quadriceps sur la jauge. Ces critères sont assurés de façon identique lors des deux applications de la stimulation au sein d'une même session, mais le sujet peut être désinstallé entre les deux applications (reproductibilité à court terme).

La position de la bobine sur la face antérieure de la cuisse est assurée pour délivrer le champ magnétique le plus intense de la bobine sur le lieu d'émergence du nerf fémoral (repères osseux fixes donnant un appui pour la bobine). Cette position s'avèrera très reproductible notamment du fait de la position assise des sujets. Aucune contraction parasite des muscles de la face interne de la cuisse (nerf obturateur) n'est observée ou rapportée par les sujets.

### 2. Etude du caractère supramaximal de la stimulation

Après recherche de la position optimale du stimulateur à une puissance < 50% de la puissance maximale, l'intensité est progressivement augmentée par paliers de 60, 80, 90, 95 et 100% de la puissance maximale. Le délai entre les deux impulsions délivrées par le module Bi-Stim est maintenu inférieur ou égal à 10 ms. L'objectif d'une double stimulation est de faciliter le caractère 'supra-maximal' de la stimulation

## Fiche technique 7



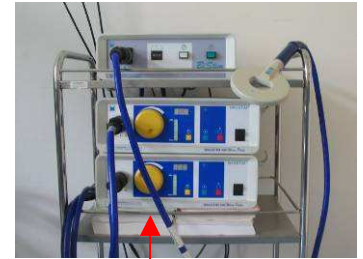
*Dispositif pour la mesure de force induite par stimulation magnétique*



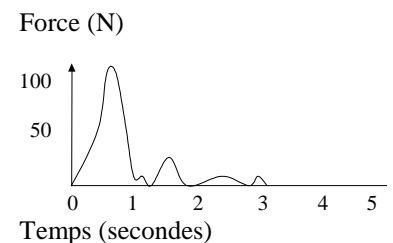
*Mesure de force induite par stimulation magnétique*

### 3. Mesure de la tension de secousse du quadriceps non potentiée (TwQu)

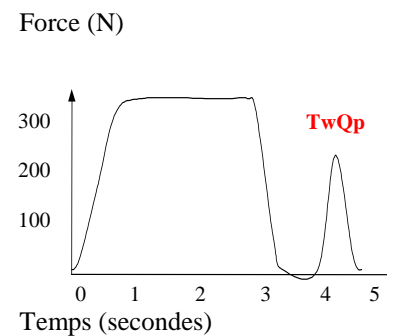
- Le sujet a pour consigne de se relâcher complètement et de laisser tomber les bras le long du corps
- Programme sur l'ergomètre : Test / Explosive force / 01 seconde / scale = Kg / full scale = 200Kg / threshold (sensibilité) = 002 / START
- Effectuer 5 à 8 mesures (suivant la reproductibilité des valeurs obtenues) sur un muscle relâché en prenant soin de reproduire la même pression et le même placement de la bobine sur la cuisse du sujet



*Modification de la puissance de stimulation par paliers (%max)*



*Représentation schématique de la TwQu*



*Représentation schématique de la FMV suivie de la TwQp*

### 4. Mesure de la tension de secousse du quadriceps potentiée (TwQp) = stimulation réalisée une seconde après une contraction maximale de 3 secondes

Le sujet a pour consigne de réaliser une contraction maximale d'une durée de 3 secondes puis de relâcher complètement son quadriceps (l'expérimentateur guide le sujet avec un chronomètre disposé en face du sujet). Le sujet garde la position standardisée tout au long du test. Lorsque le sujet a complètement relâché la contraction musculaire, l'expérimentateur peut stimuler le quadriceps.

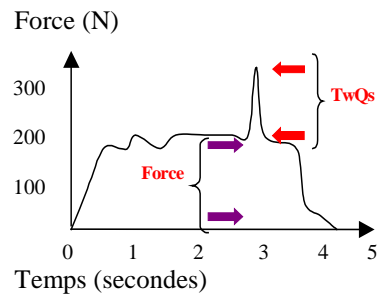
- Programme sur l'ergomètre : Test / Explosive force / 05 secondes / scale = Kg / full scale = 200Kg / threshold (sensibilité) = 002 / START
- Effectuer 5 mesures en prenant soin de reproduire toujours la même pression et le même placement de la bobine sur la cuisse du sujet
- Noter la valeur de FMV et de TwQp en utilisant le curseur sur le logiciel (précision des valeurs obtenus)

**5. Mesure de la tension de secousse du quadriceps interpolée (TwQi) = stimulation réalisée pendant une contraction volontaire maintenue constante (Etude IV)**

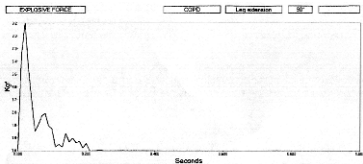
- a) Le sujet a pour consigne de réaliser une contraction sous maximale du quadriceps et de la maintenir constante pendant deux secondes. Une stimulation est alors appliquée simultanément. Plusieurs mesures sont réalisées à des intensités de contraction volontaires variées.
- b) **Programme sur l'ergomètre :** Test / Explosive force / 03 secondes / scale = kg / full scale = 200kg / threshold (sensibilité) = 002 / START
- c) **Effectuer 5 mesures à une intensité de contraction volontaire croissante**, en prenant soin de reproduire toujours la même pression et le même placement de la bobine sur la cuisse du sujet : il faut pouvoir obtenir 5 paliers d'intensité de contraction volontaire distincts (de 10% à 100% de la FMV avec +/- de 10% d'écart entre les mesures de force) et permettant la lecture graphique de la stimulation surimposée (TwQi)
- d) **Relever la Force de contraction effectuée par le sujet ainsi que la TwQ interpolée (TwQi).** Pour calculer TwQp : Utiliser les curseurs du logiciel *Globus* dans l'icône « Graph » puis « Marker » (cocher les markers 1 (rouge) et 2 (vert) puis valider) : placer un premier curseur au niveau de la flèche épaisse violette ( curseur 1) et un second curseur au niveau de la flèche épaisse rouge ( curseur 2) (*cf. schéma*). Les valeurs de l'abscisse et de l'ordonnée du curseur sur la courbe s'affichent sur l'écran (en rouge/vert) et renseignent sur la force atteinte pour un temps donné. On a alors :

- Ordonnée du curseur 1 = Force de contraction
- Ordonnée du Curseur 2 – Ordonnée du curseur 1 = TwQi

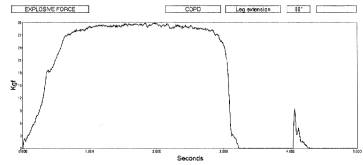
Fiche technique 7



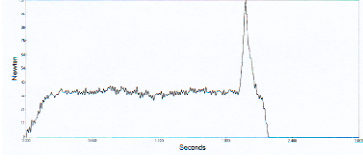
Représentation schématique de la TwQi



Enregistrement de la TwQu chez un patient BPCO



Enregistrement de la FMV suivie de la TwQp chez un patient BPCO



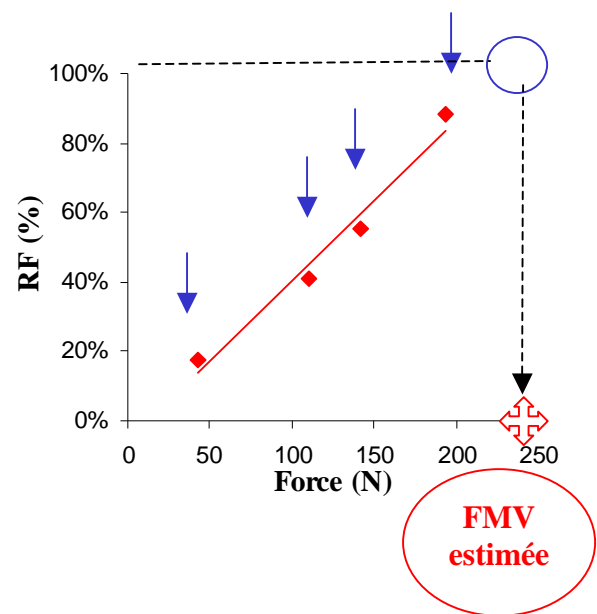
Enregistrement de la TwQi chez un patient BPCO

e) **Interprétation :** Lorsque la stimulation est appliquée pendant la contraction volontaire maximale (FMV), si une tension de secousse positive est enregistrée, c'est qu'il existe encore des fibres musculaires excitables et donc que la capacité d'activation volontaire n'est pas maximale. Le ratio  $[1-(TwQi/TwQp)]*100$  informe sur le niveau d'activation volontaire au cours de la contraction

f) **Evaluation de la fraction de recrutement maximale MRF: De nombreux patients BPCO présentent une difficulté à maintenir une « vraie » FMV lors**

**TwQi: une alternative est proposée (Etude IV)**

- a. 4 TwQi sont alors mesurées au cours de 4 contractions volontaires sous maxiamles de niveaux croissants donnant 4 mesures de la fraction de recrutement RF différents
- b. Une droite de régression est formée à partir des valeurs de RF pour chacun des niveaux de force produite
- c. Par extrapolation, une valeur de « FMV théorique » est estimée à 100% RF
- d. **MRF** = FMV mesurée / FMV estimée



**Avantages:**

- Test spécifique du quadriceps
- Test non coopération dépendant : effet de l'apprentissage inexistant
- Sollicitation négligeable de la ventilation
- Reproductibilité des valeurs
- Test simple et rapide

**Limites:**

- Le patient doit être le plus détendu possible et relâché musculairement
- Une certaine compétence est requise pour l'expérimentateur

**Références du matériel :**

Stimulateur Magstim 200  
 2 unités couplées à un module « BiStim »  
 Bobine haute puissance (PN1822) de 90 cm de diamètre  
 Champ magnétique délivré par chacune des bobine : 1.65T

Magstim Co.Ltd, SA34 0HR, Pays de Galles, Royaume-Uni

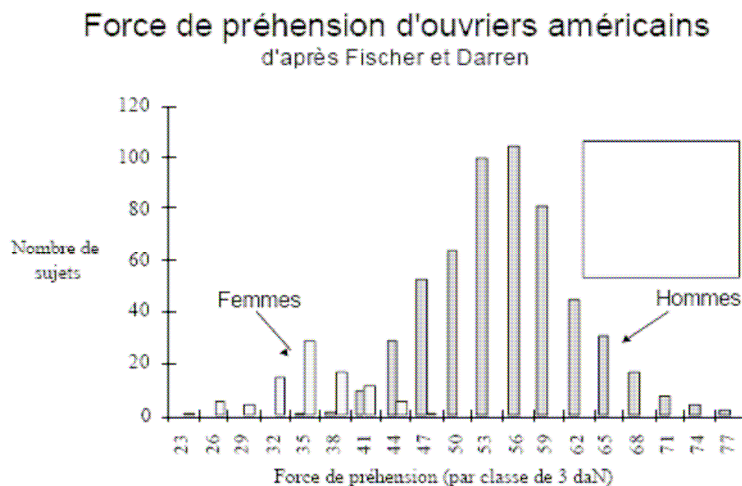
**Références bibliographiques :**

Polkey et al., 1996  
 Mador et al., 2000  
 Man et al., 2003  
 Shiled & Zhou, 2004

## Mesure de la force de préhension (Hand Grip HG)

La mesure de la force de préhension est réalisée avec un dynamomètre mécanique. Elle est basée sur la déformation calibrée d'un dispositif mécanique lors de l'effort. La lecture se fait directement sur le dynamomètre. Il n'existe pas de possibilité de suivre l'effort au cours du temps, compte tenu de la rapidité de l'exécution du geste. Cet instrument est utile pour la mesure de l'effort maximal de préhension.

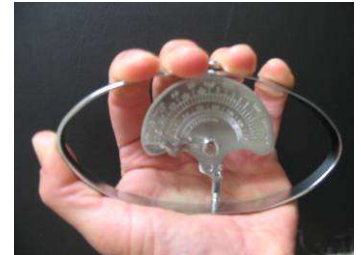
Le sujet a pour consigne de se tenir debout, le bras tenu le long du corps et le coude plié à 90°. Trois contractions maximales successives sont enregistrées, espacées d'un temps de repos de 3 minutes. La meilleure des 3 valeurs est retenue comme mesure de la force maximale de préhension (**HG**). Le tableau suivant rapporte les mesures que l'on peut retrouver dans une population d'individus sains.



### Fiche technique 8



Appareil de mesure de la force de préhension (« Handgrip »)



Placement de la main



Position recommandée lors du test de préhension maximale : bras le long du corps avec le coude plié à 90°

#### **Références du matériel :**

Dynamomètre den Colin ref 06380 ; DISTRIMED.COM 83210 Lafarled, France

#### **Références bibliographiques :**

Luna-Heredia et al., 2005



## Test d'effort maximal incrémental sur cycloergomètre

Fiche technique 9

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire a plusieurs objectifs. Ce test permet « une interprétation globale des réponses à l'effort des systèmes pulmonaire, cardio-vasculaire, neurophysiologique et musculaire ». « Il fournit des informations qui ne peuvent être obtenues lors de l'évaluation individuelle de chacun des différents systèmes organiques ». « C'est un outil destiné à évaluer la tolérance à l'effort des patients, à déceler l'origine de la limitation à l'exercice, à mettre en évidence les potentiels risques cardio-vasculaires » à l'effort et enfin, il renseigne sur la puissance maximale atteinte sur cycloergomètre ( $P_{max}$ ) et ainsi l'intensité à laquelle doit être réalisé le réentraînement à l'effort des patients.

Le sujet est assis sur un ergo cycle piloté par un logiciel. Un électrocardiogramme 12 dériviations est enregistré en continu pendant toute la durée du test : les données recueillies sont moyennées toutes les 5 secondes et traitées par le logiciel. Les échanges gazeux sont analysés en continu en cycle par cycle par la méthode en circuit ouvert à l'aide d'un ergo spiromètre automatisé, équipé d'analyseurs de gaz rapide en  $O_2$  (cellule à zirconium) et en  $CO_2$  (cellule infrarouge) et d'un pneumotachographe thermosensible fixé à un embout buccal.

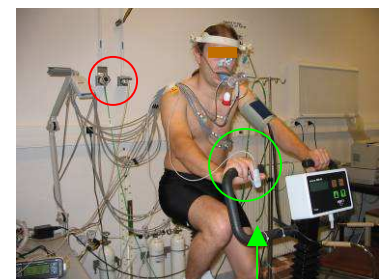
Les réponses métaboliques et ventilatoires sont enregistrées toutes les minutes ( $VO_2$ ,  $VCO_2$ ,  $SaO_2$ , FC et VE) ainsi que les échelles visuelles analogiques (EVA) pour la dyspnée (EVA<sub>d</sub>) et pour les jambes (EVA<sub>j</sub>).

Une exception est faite pour l'étude IRAD2 dans laquelle le test est réalisé sous oxygène, délivrée au patient au niveau de l'embout buccal. Le débit est fixé en fonction de la saturation initiale et suivant la prescription médicale du patient (débit habituel à l'effort) et dans le but de maintenir une saturation  $> 88\%$  tout au long du test. Dans cette étude, les mesures de  $VO_2$ , et  $VCO_2$  étant biaisées, ces évaluations ne sont pas relevées au cours du test.

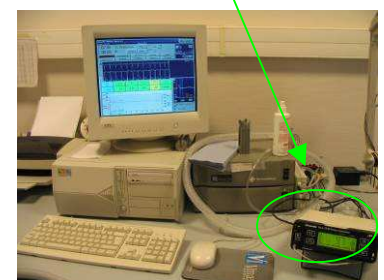


Test d'effort maximal incrémental :

- ECG 12 dériviations
- Masque buccal + pince nez
- Brassard de mesure de la tension artérielle
- Ecran = contrôle de la vitesse de pédalage
- (Oxygène via embout buccal)



- Mesure de la saturation au cours de l'effort



Après une période de 2 minutes d'échauffement à 20 W, l'intensité de l'exercice est augmentée de 5 W par minute pour les patients d'atteinte pulmonaire sévère à très sévère (VEMS < 40% théorique, études IRAD2 et ACTIV), de 10 W par minute pour les patients d'atteinte modérée (40% < VEMS < 70% théorique, étude BIOPSIE et CARO) et de 15 à 20 W pour les sujets sains sédentaires (étude M&N1), jusqu'au maximum tolérable selon les symptômes (atteinte de la  $FC_{max}$  théorique, une désaturation < 85%, un score de dyspnée évaluée par EVA égale à 10)

#### Détermination du seuil ventilatoire :

Le cas échéant, les seuils ventilatoires SV1 et SV2 sont déterminés à partir des équivalents respiratoires, en utilisant la représentation graphique de  $VE/VO_2$  et de  $VE / VCO_2$ , respectivement, lorsque celles-ci ré augmentent après une décroissance initiales. SV1 et SV2 sont utiles dans l'interprétation de l'épreuve d'effort, en renseignant sur la tolérance à l'effort sous maximal et à l'importance du déconditionnement musculaire (SV1 < 40% de la  $VO_{2max}$  théorique)

#### Détermination des EVA : le patient détermine à chaque palier :

L'EVA dyspnée : la sensation étudiée est celle de l'inconfort respiratoire sur une échelle dont les limites ont été préalablement fixées (ANNEXE N° 1)

L'EVA jambes : la sensation étudiée est celle de l'effort au niveau des jambes inférieures sur une échelle dont les limites ont été préalablement fixées (ANNEXE N°2)

0 = aucun inconfort, 10 : inconfort obligeant à l'arrêt immédiat

#### **Avantages :**

- Bonne reproductibilité
- Effet de l'apprentissage quasi-inexistant
- Fournit un bilan cardio-respiratoire à l'effort
- Base pour le réentraînement à l'effort

#### **Limites :**

- Contre-indications (liste cf. Gosselin, 2005, p 7S34)
- Bonne compliance du sujet nécessaire
- Embout buccal : sensation d'étouffement ou de manque d'air influençant l'arrêt prématuré de l'effort

#### **Références du matériel :**

CHU de Grenoble :  
Ergomètre 900PC, (*Ergoline*,  
Allemagne)  
(*SensorMedics*, Californie, USA)

Nyons :  
Schiller et *Medisoft*  
Logiciel Vision software

#### **Références bibliographiques :**

ATS / ERS, 2003  
Gosselin, 2005  
Killian, 1992  
BORG, 1982

## Test d'effort en état stable sur cycloergomètre

Fiche technique 10

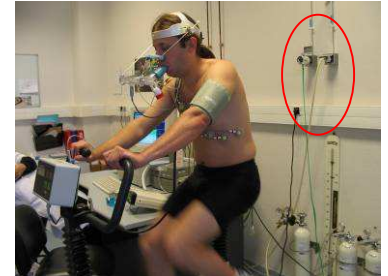
Un test d'effort sous maximal rectangulaire (en état stable) est proposé dans 2 études pour évaluer l'endurance générale des patients. L'intensité d'effort est fixée en fonction de la puissance maximale atteinte au test d'effort incrémental, à 55% (IRAD2), ou à 65% (Biopsie) de la  $P_{max}$  (cf fiche N° 9).

Ce test est réalisé sous oxygène (dans l'étude IRAD2) ou non (Biopsie) ; le cas échéant, le but étant de maintenir une saturation > 88% tout au long du test.

Le patient est installé de la même façon que précédemment (fiche N°9) avec un embout buccal et un ECG. Après une minute d'échauffement à 20 W, l'intensité de l'exercice est augmentée puis maintenue tout au long du test. Les réponses métaboliques et ventilatoires sont enregistrées toutes les minutes ( $VO_2$ ,  $VCO_2$ ,  $SaO_2$ , FC et VE) ainsi que les échelles visuelles analogiques (EVA) pour la dyspnée (EVA<sub>d</sub>) et pour les jambes (EVA<sub>j</sub>).

Le patient a pour consigne de pédaler le plus longtemps possible à une fréquence de pédalage > 60 tour par minute. L'arrêt de l'exercice est déterminé par l'atteinte, soit, d'une dyspnée trop importante ou d'une sensation d'inconfort musculaire trop marqué (arrêt par le patient), soit, le non respect de la fréquence de pédalage (arrêt par l'expérimentateur).

Une mesure de la fatigabilité post-effort est réalisée dans l'étude Biopsie par une mesure de la TwQp avant et après l'effort. La mesure est réalisée 10 minutes après l'effort, dans des conditions et postures identiques, par un même expérimentateur.



Sujet sain jeune au cours du test d'effort en état stable :

- ECG 12 dérivations
- Masque buccal + pince nez
- Brassage de mesure de la tension artérielle
- Ecran = contrôle de la vitesse de pédalage
- Oxygène
- Mesure de la saturation au cours de l'effort



Mesure de la fatigabilité musculaire (TwQp)

### **Références du matériel :**

Ergomètre 900PC ; Ergoline, Allemagne  
SensorMedics, Californie, USA

### **Références bibliographiques :**

ATS / ERS , 2003  
Gosselin, 2005  
Mador, 2001

## Test de marche de six minutes

### Fiche technique 11

Les patients réalisent un test de marche d'une durée de 6 minutes, consistant en allers retours sur une distance de 30m selon les recommandations de l'ATS précisées ci dessous. Ils sont suivis de près et chronométrés par l'expérimentateur qui surveillera continuellement la saturation et à la fréquence cardiaque du patient sur son oxymètre de pouls. L'expérimentateur bénéficie de repères au sol dont il est le seul à connaître la distance afin de déterminer précisément la distance parcourue au terme des 6 minutes.

#### Avant :

- Le patient est au repos depuis au moins 5 minutes
- Relevé de taille, âge, poids, saturation de repos, fréquence cardiaque de repos
- Demander au patient le plus rapidement possible (« *comme si vous étiez en retard à un RDV* ») afin qu'il parcourt la plus grande distance possible pendant 6 minutes.
- Préciser qu'il peut s'arrêter et repartir ensuite; cela dans un temps total de 6 minutes

#### Pendant le test :

- Ne pas marcher avec le patient afin que celui ci ne calque pas son allure sur celle de l'investigateur.
- Noter la saturation et la fréquence cardiaque en début et fin de test
- Compter la distance parcourue à l'aide de repères connus de l'investigateur seul.
- Encourager le patient en respectant la standardisation (ATS)
- L'expérimentateur veillera au retour de la FC de repos dans les 15 minutes qui suivent l'effort
- Le test sera réalisé dans les mêmes conditions après réentraînement (heure / lieu)

#### Avantages :

- Rend compte de l'autonomie et de la tolérance à l'effort dans les activités de la vie quotidiennes
- Rythme non imposé : idée de la gestion de l'effort

#### Limites :

- Rythme non imposé : risque de biais dans le critère de maximalité



#### Valeurs recueillies :

- Distance (m)
- FC à t0 et à t6
- SaO<sub>2</sub> à t0 et à t6
- Pourcentage distance parcourue / distance théorique
- Symptômes (échelle de Borg)



Appareil portable de mesure de la saturation et de la FC

#### Références du matériel :

Saturomètre : Nonin Medical, Model 2500, Minneapolis, USA

#### Références bibliographiques :

Mc Gavin, 1976  
Guyatt, 1985

## Questionnaire de qualité de vie CRQ

### Fiche technique 12

La qualité de vie peut être définie comme la façon dont une personne se sent et comment elle gère ses activités journalières. Le questionnaire CRQ a été développé pour évaluer la qualité de vie de patients porteurs d'une maladie respiratoire chronique.

Le CRQ a été rigoureusement testé pour s'assurer :

- ⇒ qu'il reflète l'état émotionnel des patients
- ⇒ qu'il soit reproductible et valide
- ⇒ qu'il soit sensible aux changements, c'est-à-dire capable de détecter des variations cliniques importantes de la qualité de vie des patients même si ces variations sont faibles.
- ⇒ le CRQ est quelque peu différent de beaucoup d'autres questionnaires par le fait qu'il utilise des questions individualisées (ciblées)

	DYSPNEE		FATIGUE		EMOTION		CONTROLE	
	Initial	final	initial	final	initial	final	initial	final
4a			7		5		6	
4b			10		8		9	
4c			14		11		12	
4d			16		13		18	
4e					15			
					17			
					19			

Le questionnaire CRQ permettra ainsi d'évaluer la qualité de vie des patients avant et après le réentraînement à l'effort, à travers 4 domaines différents: la "dyspnée" au cours des activités quotidiennes, la "fatigue", l'"émotion" et le "contrôle" des symptômes de la maladie. La durée d'administration du questionnaire est  $\approx$  15 minutes.

#### **QUESTION 5 (Fiche Rose)**

*« Combien de temps ces deux dernières semaines vous êtes vous senti frustré ou impatient ? Indiquez combien de fois ces deux dernières semaines vous vous êtes senti frustré ou impatient en choisissant une des options suivantes sur la fiche Rose devant vous ».*

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Assez souvent
4. Quelque fois
5. Peu souvent
6. Presque jamais
7. Jamais

#### **Références bibliographiques :**

Bourbeau, 2004a  
Guyatt, 1987  
Wijkstra, 1994

Il est important d'être capable de jauger si une variation du score représente une amélioration ou aggravation clinique importante, ou si cela représente un changement clinique sans intérêt. Notre référence est le seuil d'amélioration clinique qui correspond à une augmentation de 0,5 points par item pour chaque domaine soit une amélioration de 2.5 points pour la dyspnée, par exemple.

*Avantages* : Individualisation des activités pour lesquelles la dyspnée est évaluée

*Limites* : Administré : rôle de l'expérimentateur : une attention particulière est portée pour ne jamais inciter la réponse

## Questionnaire de qualité de vie MRF-28

Fiche technique 13

Le MRF-28 est le questionnaire de la Fondation « Salvatore Maugeri ». C'est un questionnaire auto administré, simple, rempli en 5 à 10 min. Les réponses sont binaires, et ne posent en général pas de problème de compréhension. Le questionnaire de qualité de vie MRF-28 permettra d'évaluer plus précisément l'aptitude du sujet à réaliser les activités simples de la vie quotidienne telles que le ménage, la toilette et l'habillage avec plus ou moins d'autonomie et d'aisance. Il permet d'évaluer 28 items répartis dans 3 domaines distincts : les "Activités quotidiennes", l'"Invalidité" et la "Fonction cognitive". Des scores croissants s'associent à une invalidité croissante

La version actuelle a été élaborée avec Mauro Carone, auteur de la version initiale en Italien. Une étude de validation de cette version française a été soumise à l'ERS, et montre une concordance entre les scores du MRF-28 et ceux de questionnaires tels que le Saint-George Respiratory Questionnaire, le SF-36, tout à fait similaire aux résultats obtenus avec la version anglaise. Tous les patients, en état stable, ont refait le MRF-28 après 15 jours, et la reproductibilité était excellente.

1 <sup>ère</sup> partie			
<i>Les propositions suivantes se réfèrent à quelques activités de la vie quotidienne. Répondez en indiquant si ces activités vous rendent essoufflé. Pour chaque question, choisir entre VRAI ou FAUX.</i>			
		VRAI	FAUX
1.1	Me laver (le visage, le cou, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Me coiffer ou me raser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	M'habiller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Avantages :

- Auto-administré et rapide (pas d'influence extérieure)
- Mieux rendre compte de l'autonomie du patient et notamment au cours de ses activités quotidiennes

### Limites :

- Auto administré : nécessite que le patient soit alphabétisé et suggère une compréhension correcte des questions

### Références bibliographiques :

Carone, 1999

## Protocole d'entraînement en force

L'entraînement en force est programmé pour une durée 8 semaines à raison de 3 entraînements par semaine. Les sujets sont assis sur une chaise à quadriceps, les genoux initialement pliés à 90° et ont pour consigne d'effectuer 6 séries de 10 extensions de jambe par séance.

La charge initiale est imposée à 70% d'une répétition maximale (1-RM, charge que l'on est en mesure de ne soulever qu'une seule fois, cf. fiche N°5). La charge initiale est fixée en kg et est réajustée régulièrement en fonction des progrès du sujet. La 1-RM est ainsi réévaluée tous les 15 jours et la charge à soulever est adaptée pour maintenir une intensité toujours égale à 70% de la 1-RM.

Le sujet note ses observations sur un carnet d'entraînement après chaque séance: il apprécie notamment de façon subjective (RPE) la difficulté de la séance de 0 à 20 sur une échelle de Borg (0 : très facile et 20 : très difficile). Lorsque RPE est de l'ordre de 12 ou 13, on propose d'augmenter la charge de 5kg ou bien le nombre de répétitions à 15. En commençant à un niveau de RPE de 12 à 14, on estime que des sujets sains peuvent progresser vers un niveau de difficulté proche de 16 à 17.

### Avantages :

- Sollicitation respiratoire faible
- Progression quantifiée et graduable
- Autonomie rapide

### Limites :

- Gestion matérielle lourde nécessitant un lieu disponible et accessible pour l'ensemble du groupe de patients et une organisation précise pour la supervision du réentraînement

### Fiche technique 14



*Banc de musculation avec système de poulies et de charges*



*Extension de jambes avec charges + maintien de la charge pendant une 1/2 seconde (Contraction concentrique)*



*Redescente contrôlée avec charge + relâchement pendant une 1/2 seconde (Contraction excentrique)*

### Références bibliographiques :

Hass, 2001  
Borg, 2003

## Protocole de réentraînement sur cycloergomètre

### Fiche technique 15

Ce protocole d'entraînement est inspiré de celui de Debigaré et coll. Il est réalisé sur ergocycle, en centre ou à domicile, à raison de 3 à 5 séances par semaine d'une durée de 10 à 40 minutes suivant les patients. Qu'il s'agisse du programme réalisé en centre ou à domicile, l'objectif à atteindre pour chaque patient est la réalisation d'une séance  $\geq 30$  min en continue à  $\geq 50\%$   $P_{max}$  (cf. fiche N°9). L'intensité étant alors régulièrement augmentée en fonction de la tolérance du patient (voir ci-dessous). Le critère principal de tolérance clinique pour l'intensité de l'effort est la **dyspnée** : la consigne étant de s'entraîner à une dyspnée évaluée à 4 (presque sévère) sur l'échelle de Borg.

En centre, le patient est suivi quotidiennement par un kinésithérapeute qui encadre un groupe de patients de même sévérité.

A domicile, un intervenant vient initialement pour réaliser une séance avec le patient afin que celui-ci devienne autonome avec l'utilisation de l'appareil. Au cours de cette première séance, les étapes suivantes sont réalisées par ou avec l'intervenant :

### Préalable :

Réglage et placement du vélo dans un endroit aéré et un sol stable.

Réglage de la selle : jambe tendue avec légère angulation de  $175^\circ$  au niveau de l'articulation du genou pour une efficacité maximale du quadriceps

Apprentissage du fonctionnement du vélo, du placement de la ceinture sternale et de la lecture sur le vélo de la FC



Salle appareillée pour le réentraînement en groupe en centre spécialisé (Nyons)



Réentraînement à domicile

- Sous oxygène chez l'IR
- Mesure de la FC sur le vélo avec ceinture sternale
- Mesure de la SaO<sub>2</sub> avec saturomètre portable lors de l'intervention à domicile



**Séance :**

- Echauffement : 5 min / 30%  $P_{max}$  / 40/60 rotation/min (rpm)
- Travail : 15 min à  $\geq 50\%$   $P_{max}$  (en fonction des capacités du patient) à 50/60 rpm. Réglage du débit d'O<sub>2</sub> pour SaO<sub>2</sub> > 90%
  - Si (T = 30 min) + (SaO<sub>2</sub> > 90%) + (Borg  $\leq$  4) = + 5 W
  - et ainsi de suite jusqu'à 80%  $P_{max}$  (et  $\leq$  45 minutes)
- Fin de séance : diminution progressive de l'intensité et de la vitesse de pédalage / diminution du débit d'O<sub>2</sub> / instruction concernant le remplissage du carnet d'entraînement / instructions sur l'hydratation et la récupération post-effort

REE à domicile :

Avantages :

- Disponibilité du vélo / liberté des horaires / commodité
- Autonomie du patient / Apprentissage de l'autonomie : favorable à une poursuite de la pratique en autonomie
- Durée du programme (2-3 mois)

**Limites :**

- Sécurité : nécessite une épreuve d'effort préalable
- Motivation : contexte favorable important

REE en centre :

Avantages :

- Motivation par la présence du groupe et de la présence du kinésithérapeute
- Sécurité : Surveillance permanente / proximité des soins d'urgence

**Limites :**

- Autonomie faible du patient : Apprentissage plus limité et risque d'abandon lors du retour à domicile
- Programme plus coûteux et plus court

Fiche technique 15



Saturomètre

Echelle de Borg

**Références du matériel :**

**Vélo :** Ergobike 2002 PC, Daum Electronic, Obermichelbach, Allemagne

**Saturomètre:**

Nonin Medical, Model 2500, Minneapolis, MN, USA

**Références bibliographiques :**

Debigaré, 1999  
ATS/ERS, 1999  
Borel, 2004

## Protocole de réentraînement par mobilisation active

---

Fiche technique 16

Chez les patients les plus sévères, des petits exercices sont proposés en routine à la clinique « Les Rieux ». Une mobilisation active (sans charge) des bras et des jambes est ainsi réalisée par les patients, installés de façon assise ou allongée sur une table de kinésithérapie. Les séances sont effectuées en groupe et dirigées par un kinésithérapeute qui présente les mouvements et s'assure de leur bonne réalisation. Les séances peuvent également comprendre quelques exercices de souplesse articulaire. Enfin, chez les patients volontaires, les exercices de mobilisation sont associées à des séances de marche en extérieur ou sur tapis roulant, dont la durée est en général de 15 minutes. Quatre séances par semaine sont ainsi programmées sur une période de 4 semaines, pour une globalité de 40 à 60 minutes de travail non consécutif.



Tapis de marche  
Poulies et sacs de sable pour  
renforcement segmentaire localisé

**Références bibliographiques :**  
Zanotti, 2003

---

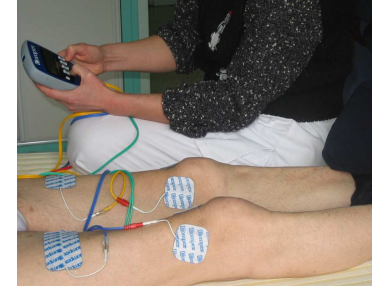
## Protocole de réentraînement par électrostimulation des quadriceps (ES)

Fiche technique 17

Par définition, un courant électrique est constitué par un mouvement d'électrons à travers la matière lorsqu'il existe une différence de potentiel entre les extrémités des voies conductrices (de Bisschop et coll.). Le terme d'électrostimulation définit la technique qui consiste à produire une contraction musculaire en imposant une stimulation électrique par l'intermédiaire d'électrodes appliquées sur la peau (Vanderthommen & Crielaard).

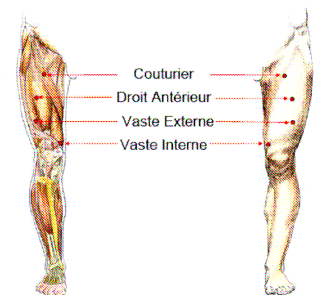
Les patients disposent d'un appareil d'électrostimulation et de 6 électrodes. Les contractions induites par l'électrostimulation n'entraînent pas de douleur intense ni d'inconfort marqué mais une sensation de contraction involontaire du muscle de la cuisse à un niveau d'intensité qui est fixé avec le kinésithérapeute afin que celle-ci reste en deçà du seuil d'intolérance propre à chaque patient. Trois électrodes sont ainsi distribuées pour chaque jambe à chacun des patients et restent personnelles. Le patient est en position couché (dos légèrement redressé), les jambes allongées sur leur lit (cf. photo ci-contre). Le principe de l'électrostimulation de l'arrivée est explicité et notamment l'arrivée d'une contraction incontrôlée et incontrôlable. L'intensité est d'abord très légère puis augmentée progressivement jusqu'à l'atteinte de la contraction maximale supportable.

La séance est constituée d'un échauffement préalable (5 min à très basse fréquence 5 Hz, délivrée en continue), puis d'une alternance de périodes de décharges électriques d'une fréquence donnée, provoquant une contraction tétanique des fibres du quadriceps, et de périodes de repos.



Séance d'électrostimulation en présence du kinésithérapeute (À l'ATRIR, Nyons)

L'intensité est augmentée au cours de la séance dès que celle-ci est bien supportée



Points moteurs du quadriceps



Disposition des électrodes

Fiche technique 17

- Lieu : clinique Les Rieux (centre spécialisé « ATRIR »)
- Durée : 6 semaines / 4 séances par semaines / 30 minutes
- Trois électrodes pour chaque jambe placées au niveau des points moteurs du quadriceps: 2 électrodes (50\*50 mm) apposées sur la peau au niveau du vaste externe et du vaste interne du quadriceps + 1 électrode (50\*90 mm) apposée horizontalement en haut de la cuisse, en dessous du plis de l'aîne.
- Programme: intermittent : contraction 7 secondes / relâchement 8 secondes. Temps de montée en contraction : 3 secondes / temps de redescende : 1 seconde.
- Largeur d'impulsion = 400 µm
- Fréquence des impulsions : 35 Hz
- Intensité initiale 20 mA puis progressivement croissante en vue d'atteindre l'intensité maximale supportable à chaque séance

**Avantages :**

- Sollicitation respiratoire nulle
- Gestion de la progression de l'intensité par le patient lui-même en fonction de sa sensation propre
- Autonomie
- Matériel léger et transportable

**Limites :**

- Résultats Intensité dépendants
- Apprentissage nécessaire / Présence du kinésithérapeute indispensable lors des premières séances



Electrostimulateur programmable :

**Détermination préalable :**

- amplitude
- fréquence
- durée de la phase de contraction
- durée de la phase de montée en intensité et de la phase de redescende
- durée de la phase de repos

**Références du matériel :**

Compex sport 400  
Electrodes Compex  
50\*50 et 50\*90

**Références bibliographiques :**

de Bisschop et al. 1999  
Vanderthommen et al. 2001  
Neder, 2002  
Bourjeily, 2002  
Zanotti, 2003  
Gondin, 2006

## Education thérapeutique

Fiche technique 18

L'éducation thérapeutique est aussi « un processus continu qui fait partie intégrante des soins » (OMS) qui repose une approche systémique, de pédagogie par objectifs et de contrat d'éducation.



L'intervenant se rend au domicile du patient toute la durée du protocole (12 semaines) et à raison de 1 séance par semaine d'une durée d'une heure. Il formule un diagnostic d'éducation, prenant en compte les caractéristiques psychologiques, sociales du patient, son mode de vie et ses habitudes et/ou son appareillage et définit des objectifs pédagogiques avec le patient. Leur but commun est d'atteindre une meilleure prise en charge personnelle du patient afin qu'il soit capable d'assurer sa propre vigilance et de décider à bon escient du recours médical d'urgence (consultation, hôpital de jour, centre de cure, domicile), d'aider le patient à maîtriser les techniques d'utilisation et d'entretien de son appareillage, de négocier avec le patient un plan personnalisé d'arrêt de la consommation tabagique, d'aider le patient à associer son entourage à sa prise en charge thérapeutique et psychologique. Ces items qui sont tous abordés progressivement au cours des séances sont issus des propositions de Bourbeau et al., 2004 présentées dans le tableau ci-dessous. Il est important de noter que l'intervenant insiste sur l'importance de maintenir une activité physique régulière comme monter les escaliers le plus souvent possible et programmer une promenade quotidienne.

*Module 1:* Basic information about COPD, breathing and coughing techniques, energy conservation during day-to-day activities, and relaxation exercises.

*Module 2:* Preventing and controlling symptoms through inhalation techniques.

*Module 3:* Understanding and using a plan of action for acute exacerbation.

*Module 4:* Adopting a healthy lifestyle (smoking cessation, nutrition, sexuality, sleep habits, managing emotions).

*Module 5:* Leisure activities and traveling.

*Module 6:* A simple home exercise program.

*Module 7:* Long-term home oxygen therapy when appropriate.

### **Avantages :**

- Aspect global de la prise charge

### **Limites :**

- Autonomie dans la gestion des activités physiques : investissement souvent plus limité

### **Références bibliographiques :**

Bourbeau et al., 2004b  
ATS/ERS, 2006

# Résultats

# **ETUDE I**

## **Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects**

I. Vivodtzev, B. Wuyam, P. Flore and P. Lévy

**Muscle and Nerve, 2005 32: 326-334**

## Résumé

A travers la revue de la littérature, nous avons vu que le muscle périphérique est actuellement reconnu comme un élément important dans l'évolution de la physiopathologie des patients BPCO. En pratique clinique, l'évaluation de la fonction des muscles périphériques est utile pour déceler et quantifier l'importance des altérations musculaires et/ou des effets d'une réhabilitation à l'effort. Dans cette première étude, nous avons tout d'abord souhaité valider notre outil méthodologique d'investigation de la force musculaire par stimulation magnétique du nerf fémoral, telle qu'elle est pratiquée dans notre laboratoire et sur un groupe de sujets sains sédentaires, avant d'envisager de l'utiliser pour l'évaluation du muscle des patients BPCO. Cette étude a ainsi consisté à vérifier le caractère supra maximal de la stimulation magnétique et la bonne reproductibilité des valeurs de la tension de secousse induite par stimulation. De plus, en vue de son utilisation dans le cadre de l'évaluation des effets de l'entraînement sur la fonction musculaire des patients BPCO, nous avons évalué sa sensibilité aux modifications induites par un entraînement en force.

Vingt-trois sujets sains sédentaires ont ainsi participé à l'étude de reproductibilité des mesures de tension de secousse et un sous-groupe de 8 sujets a été évalué avant et après un réentraînement en force supervisé de 8 semaines. La méthode utilisée dans cette étude est détaillée dans les fiches techniques N° 4 - 7 et 14.

Les principaux résultats de l'étude montrent qu'il existe une bonne reproductibilité de la tension de secousse dans notre laboratoire chez des sujets sains sédentaires lorsqu'elle est mesurée au sein d'une même session (variabilité à court terme =  $2,2 \pm 1 \%$ ,  $n = 23$ , Figure 1A, p. 201) ou encore au cours de deux sessions espacées de quelques jours (variabilité à moyen terme =  $5,4 \pm 2 \%$ ,  $n = 12$ , Figure 1B, p. 201).

De plus, nous montrons que cet outil est sensible à la variation de la force induite par un entraînement en force spécifique du quadriceps chez des sujets sains sédentaires, là où l'évaluation de la FMV a présenté une sensibilité plus limitée (Figure 2, p. 202). Enfin, l'amélioration de la TwQ après entraînement n'a pas été observée indépendamment des autres explorations de la force musculaire mais bien de façon corrélée à l'amélioration de la 1-RM (Figure 3, p. 203). Cette dernière correspond à la progression de la charge maximale soulevée



en fin d'entraînement et reflète ainsi l'amélioration de la capacité fonctionnelle des sujets après entraînement. Ainsi, la relation entre l'adaptation des deux mesures après entraînement confirme que la plus grande valeur de tension de secousse observée après entraînement est bien le reflet d'une amélioration induite par l'entraînement en force.

Ainsi, ces travaux justifient l'utilisation de la stimulation magnétique du nerf fémoral comme outil de mesure de la force musculaire périphérique chez les patients BPCO.

**Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects**

Vivodtzev Isabelle, MSc, Wuyam Bernard, PhD, Flore Patrice, PhD, and Lévy Patrick, PhD.

Lung function and Exercise Laboratory, Hospital A. Michallon, BP 217 X, 38043 Grenoble,

France, and Hypoxia Pathophysiology (HP2) Laboratory, Joseph Fourier University,

Grenoble, France.

Corresponding and requests for reprints should be addressed to

Dr Bernard Wuyam

Telephone number (33) (0)4 76769211

Fax number : (33) (0)476765617

E-mail address : [Bwuyam@chu-grenoble.fr](mailto:Bwuyam@chu-grenoble.fr)

Sources of support: Grants from Conseil scientifique AGIRadom (2002 and 2003), awarded to Dr B Wuyam, supported this work.

Running head: Twitch tension and resistance training

## **Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects**

Magnetic stimulation of the femoral nerve has been shown to evoke maximal quadriceps twitch contraction ( $T_wQ_{max}$ ). Its measurement as a non-volitional index of muscle strength has been proposed to follow the disability of patients with neuromuscular disorders or peripheral muscle weakness. The aim of the present study was to investigate  $T_wQ_{max}$  sensitivity to interventions known to develop peripheral muscle strength. We thus measured changes in  $T_wQ_{max}$  after a short-duration resistance training program, examining its reproducibility and comparing its changes with other indices of muscle strength, such as maximal voluntary contraction (MVC) and one repetition maximum (1-RM). In 23 subjects,  $T_wQ_{max}$  was measured on two occasions. High within- and between-session intraclass coefficient of correlation were observed ( $r > 0.99$ ). Within-session and between-session differences in  $T_wQ_{max}$  were low ( $2.2 \pm 1\%$ , and  $5.4 \pm 2\%$  respectively). Eight subjects subsequently participated in a resistance training program of the knee extensors, 3 days per week for 8 weeks.  $T_wQ_{max}$  and 1-RM significantly increased after training ( $10.9 \pm 3.7$  vs.  $12.3 \pm 4.4$  kg,  $p < 0.04$ ; and  $45 \pm 13$  vs.  $55 \pm 12$  kg,  $p < 0.001$ , respectively) whereas MVC increase did not reach significance ( $41.9 \pm 16$  Kg vs.  $42.3 \pm 15$  Kg,  $p = 0.25$ ). Responses to magnetic stimulation of the femoral nerve are highly reproducible and sensitive enough to detect improvement in muscle contractile mechanisms after resistance training in healthy subjects. It does not require patient cooperation, which may be an advantage in clinical situations.

**Key words: femoral nerve; magnetic stimulation; non-volitional strength; strength training**

## INTRODUCTION

In clinical practice, accurate measurements of muscle strength and function are required to assess the disability of patients suffering from neuromuscular disorders or muscle wasting secondary to general medical diseases.<sup>1</sup> Such evaluations should, however, be sensitive enough to appreciate and follow the impact of therapeutic interventions, e.g., pharmacological treatment or physical training.

Maximal voluntary contraction (MVC) is an extensively used method to assess muscle strength and the effects of training in athletes and disabled subjects.<sup>2,3,35,37,43</sup> The modality of contraction involved can be isometric or dynamic. Three different methods or devices may be used and provide reliable measurements of maximal muscle strength. First, the cable tensiometer or strain-gauge tensiometer allows for measurements of isometric force but requires trained investigators.<sup>35</sup> These measurements are mostly obtained at initial stages of neuromuscular diseases.<sup>16</sup> Second, isokinetic motorized dynamometers may be used to assess limb strength in a range of motion speeds. However, it needs a critical level of strength that may exceed that of very weak patients.<sup>10</sup> Finally, repetition maximum (RM) tests assess the maximum resistance (or weight) that can be moved across a range of motion. The latter best correlates with dynamic functional tasks<sup>4</sup>, but may be blunted by a greater learning effect than other tests.<sup>19</sup> MVC has been validated as a reliable tool to determine the maximum muscle strength particularly in young people.<sup>9,45</sup>

In some circumstances, such as aging<sup>42</sup> or in patients with severe muscle weakness<sup>38</sup>, maximal voluntary activation can be difficult to perform. Furthermore, it strongly depends on factors such as motivation, cooperation or learning. Hence, methods that do not require subject cooperation are an alternative means to monitor the progression and the effects of an intervention in case of disabling disease. Among non-volitional methods, transcutaneous

electrical motor nerve stimulation can provide a reliable twitch-force measurement for small peripheral muscles. However, for large muscle groups such as the quadriceps (an important muscle for locomotion) it is technically difficult, poorly reproducible<sup>8</sup>, and, above all, causes discomfort or pain that tends to increase with increasing stimulus intensities.<sup>6,7,18,46</sup>

More recently, magnetic nerve stimulation<sup>38</sup> has been proposed to investigate the abnormal quadriceps fatigability of deconditioned patients suffering from cardiorespiratory disease and aging. Significant decreases from baseline quadriceps twitch tension (TwQ) amplitudes were observed after exercise either in chronic obstructive pulmonary diseases or in the elderly.<sup>21,25,27,30,38</sup> A simpler method (i.e., with no need for exercise) for the clinical evaluation of muscle function in disabled patients, would involve the assessment of the absolute value of TwQ over time. With this in mind, we investigated the within-session (same day) and between-session (different days) reproducibility of the TwQ induced by magnetic stimulation of the femoral nerve, and its response to quadriceps resistance training. The TwQ was also compared to more classic volitional indices such as the MVC and the 1-RM.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Healthy subjects were enrolled for the study (10 women and 13 men; age,  $28 \pm 11$  years, height,  $1.7 \pm 0.1$  m; weight,  $72 \pm 9$  Kg). All subjects were free of any exercise intolerance and any potential contraindications to the use of magnetic stimulation (e.g., pace maker, metallic clips near the site of stimulation). All were sedentary subjects and none had been involved in intense physical activity in the 24 hours before each test. All subjects gave written informed consent to participate in the study which was approved by the local ethics committee.

### Protocol

#### *Reproducibility studies of quadriceps strength measurements*

Twenty-three subjects were studied on two occasions within the same experimental session (within-session reproducibility). They were asked to stand up and walk between the two tests. The delay between the two tests was constant (1 hour). Procedures were identical for each of the measurements. To avoid twitch potentiation, subjects rested fully for 20 minutes before the start of any twitch measurement. Twelve subjects underwent test-retest measurements of the TwQ on a separate occasion (between-session reproducibility); the delay between the two tests ranged from 2 to 17 days.

#### *Resistance training study*

To assess the effects of resistance training on volitional and non-volitional quadriceps strength, eight subjects were included in an 8-week training program designed for increasing muscular mass.<sup>14</sup> The effects of training on muscle mass were assessed by anthropometric measurements. Furthermore, subjects performed two maximal volitional quadriceps strengths measurements (MVC and 1-RM) and a non-volitional quadriceps strength test (TwQ<sub>max</sub>).

*Strength training*

The subjects seated on a quadriceps chair with the knee flexed at 90°. The resistance training consisted of dynamic free weighting exercise with 6 sets of 10 knee extensions, three times per week, for 8 weeks.<sup>20</sup> Initial weight was fixed at 70% of the initial 1-RM. The latter was re-adjusted every 2 weeks and the training weight was modified accordingly.<sup>14</sup>

**Methods***Anthropometric determinations*

All circumference measurements of the legs were performed while subjects were in a resting position. Measurements consisted of determination of quadriceps skin-fold thickness (QST), corrected thigh circumference (CTC) and total muscle mass (MM). Quadriceps skin-fold thickness (QST) of the subjects was given by the sum of the anterior and posterior thigh skin-fold thickness divided by 2. Corrected thigh, arm, and calf circumference (CTC, CAC, and CCC respectively) were determined from the calculation of (circumference -  $\pi$  x skin-fold thickness) of each segment. Dominant calf and thigh circumference were measured in a sitting posture for a relaxed muscle with the knee flexed to 90°. Dominant flexed upper-arm circumference was measured at maximal girth while the upper arm was held perpendicular to the floor in a relaxed position. All skinfold measurements were performed in a standing position. According to Lee et al., total muscle mass (MM)(Kg) can be estimated by  $H \times (0.00744CAC + 0.00088CTC + 0.0041CCC) + (2.4 \times \text{sex}) - (0.048 \times \text{age}) + \text{race} + 7.8$ , with H being the height in meter of the subject. This equation has been validated by magnetic resonance imaging comparison in nonobese subjects.<sup>22</sup> In our laboratory, the mean between-session coefficient of variation (n=12) for this technique was 1.9% (range 0.1-4.7%).

*Quadriceps strength determinations*

Subjects were studied seated on a dynamometer at 90° knee and hip flexion with their arms stretched along their body. Quadriceps strength was measured with a strain gauge tensiometer (Dempo Technologies, Treviso, Italia) linked to a digital recorder. The signal induced was then recorded and analyzed using a specific software (Globus Italia s.r.l, Ergo Meter n°10085, DC : 6V1W; Treviso, Italia).

*Quadriceps twitch tension measurement (TwQ)*

Femoral nerve stimulation was performed using a 90-mm circular coil powered by two Magstim 200 stimulator (Magstim Co.Ltd, Whithland, UK) synchronized in a bi-stimulation module (BiStim). Each unit delivers a maximum field of 1.65T at full intensity, and the two stimulations were delivered at a fixed 10-ms interval. The power output of the magnetic field was set as a fraction of the maximal power output delivered by each stimulator and progressively increased until 100%. The coil head was positioned firmly against the skin of the thigh, over the femoral triangle area, and the site of the maximal magnetic field (center of the coil) was placed over the femoral nerve. The iliac crest was used as a fixed point in order to maintain the coil at the same point for the rest of the reproducibility studies. The optimal position of the coil was checked at a low stimulus intensity (50% of maximal output delivered by the stimulator). The femoral nerve was selectively stimulated by the magnetic field, resulting in a non-volitional knee extension.<sup>17,38</sup> The tension detected during the single muscle contraction was defined as the unpotentiated quadriceps twitch tension ( $TwQ_{max}$ ). In order to avoid twitch potentiation, subjects rested in the chair for 20 minutes before starting the  $TwQ_{max}$  measurements, and they were asked to avoid any volitional leg contraction. To ensure that the stimulus was supramaximal, the intensity was progressively increased and quadriceps twitch tension recorded at 60%, 70%, 80%, 90%, 95% and 100% of the stimulator output (i.e., a maximal response was reached which did not increase in spite of an increasing stimulus).  $TwQ_{max}$  was determined as the mean of three reproducible trials.



*Isometric maximal voluntary contraction measurement (MVC)*

The subject achieved a knee extension with the dominant leg against a resistance during 3 seconds. In order to avoid the use of quadriceps agonist muscles, the pelvis and back were strapped on the chair.<sup>3</sup> Verbal encouragement consisted of loudly exhorting the subject for the entire duration of the contraction. Several attempts were performed for each subject separated by a 3-minute rest period. The signal was inspected at the end of each attempt and the subject informed of the value achieved and whether a plateau of sufficient duration (3 s) had been obtained. Maximal value was accepted if the strength obtained varied minimally (less than 5%) during the plateau at three different trials. The number of attempts varied from five to seven. MVC is reported as the maximal value obtained.

*One repetition maximum measurement (1-RM)*

Seated on the same quadriceps chair as previously described, the maximal load that the subject was able to lift once by a full knee extension (1-RM) was determined by successive test and trial procedures. An initial load of 10 or 20 kg was applied in women and men respectively, and increments of 5 kg were subsequently applied until two consecutive unsuccessful trials occurred at a given weight. The last successful weight to be lifted correctly (full range of motion at least once) was considered as the 1-RM. Care was taken to provide a sufficient rest period (2-3 min) between attempts.

**Statistics**

All data are expressed as the mean  $\pm$  SD. Normal distribution of the samples was confirmed by the Shapiro-Wilks test. Changes in non-volitional quadriceps twitch tension over different intensities (from 70% to 100% power output of the stimulator) were examined using a two-way analysis of variance with a within factor (stimulus intensity) and a between factor

(subjects). Post-hoc analysis was performed with Student paired t-tests to assess  $T_wQ_{70\text{to}95\%}$  and  $T_wQ_{100\%}$  ( $T_wQ_{\text{max}}$ ) differences.

Within-session and between-session measures of agreement between the  $T_wQ_{\text{max}}$  measurements were tested using interclass correlation coefficient. The effects of training on anthropometric characteristics (MM, CTC and quadriceps skin-fold thickness) and muscle strength measurements (1-RM, MVC and  $T_wQ_{\text{max}}$ ) were analyzed using Student paired t-test. The relationships between  $T_wQ_{\text{max}}$  and either MVC, 1-RM, or skin-fold thickness measurements and the correlations between changes in  $T_wQ_{\text{max}}$  and changes in 1-RM after training were analyzed by standard regressions. Correlation coefficients were Pearson product moment coefficients. The accepted significant threshold was set at 0.05.

## RESULTS

### *Muscle response to magnetic stimulation of femoral nerve*

To ensure that  $\text{TwQ}_{\max}$  was obtained,  $\text{TwQ}$  at increasing power outputs delivered by the stimulator was studied. Evoked  $\text{TwQ}$  increased with the increase in stimulation intensity up to 95% of the maximal power output ( $F=53.21$ ,  $p<0.001$ ). A plateau in  $\text{TwQ}$  tended to be observed near maximal intensity. The mean difference in  $\text{TwQ}$  between 95% and 100% was  $0.5 \pm 1.9$  kg (ranging from 0.2 to 2Kg).  $\text{TwQ}$  at 95% of power output was not significantly different from that obtained at 100% ( $p=0.21$ ). These minimal differences confirmed that a plateau in the response had been reached at the highest power output delivered by the stimulator in most subjects. This suggests supramaximal stimulation of nerve fibers (i.e., the absence of further fiber recruitment in spite of the increase in stimulation intensity).

### *Reproducibility of quadriceps strength indices*

The  $\text{TwQ}_{\max}$  was measured in subjects of various ages and estimated muscle mass, whose mean  $\text{TwQ}_{\max}$  values was  $15.3 \pm 5.4$  kg ranging from 4 to 25 kg (Fig. 1A). Over the same day,  $\text{TwQ}_{\max}$  was highly reproducible, with intraclass coefficient correlation of  $r = 0.998$  ( $p<0.0001$ ) corresponding to a mean test-retest difference of  $2.2 \pm 1\%$  (range: 0.7% to 4.7%,  $n = 23$ ) (Fig. 1A). Minimal and maximal differences between the two tests of  $\text{TwQ}_{\max}$  were 0 and 0.7 kg, respectively (the latter representing 4.7% variation of the subject's mean  $\text{TwQ}_{\max}$ ). Furthermore, over two different days, quadriceps twitch tension was also highly reproducible since the intraclass coefficient correlation was  $r = 0.990$  ( $p<0.0001$ ), corresponding to a mean difference of  $5.4 \pm 2\%$  (range: 2.7-10.4%,  $n = 12$ ; Fig. 1B). Minimal and maximal differences between the two  $\text{TwQ}_{\max}$  tests were respectively 0.3 and 1.4 kg, the latter representing 7.3% variation from the mean  $\text{TwQ}_{\max}$ .

In subjects performing the training program, the within-session between-trial (i.e., in course of successive attempts to obtain maximal strength) variability of the MVC were  $4.4\pm 2\%$  and  $5.5\pm 3\%$  before and after training, respectively ( $n=8$ ). One subject had good reproducibility of MVC before training (2% within-session variability) but not after training (8% within-session variability).

*Effects of resistance training on volitional and non-volitional strength measurements*

All subjects completed the whole training program which was well tolerated. Anthropometric characteristics of the subjects before and after training are shown in Table 1. Although body weight did not change after resistance training, an increase in estimated muscle mass was observed. This might be attributed to an improvement in quadriceps muscle mass as reflected by an increase in CTC (Table 1).

After training, the 1-RM increased from  $45\pm 13$  to  $55\pm 12$  kg (mean increase of 27% at the end of the program;  $p<0.001$ ; Fig. 2-A). Similarly,  $\text{TwQ}_{\max}$  increased after training from  $10.9\pm 3.7$  to  $12.3\pm 4.4$  kg ( $p<0.04$ ; Fig. 2-C). Changes in  $\text{TwQ}_{\max}$  significantly correlated with changes in 1-RM ( $r=0.74$ ,  $p=0.02$ ; Fig. 3). In addition, changes in  $\text{TwQ}_{\max}$  tended to correlate with changes in CTC but this did not reach statistical significance ( $r=0.57$ ,  $p=0.17$ ).

Lastly, although four subjects presented a mean increase of MVC of 7% of their initial value after training, two subjects decreased their MVC (-6% and -8%) and, overall, MVC was not significantly increased (Fig. 2-B). Interestingly, MVC was initially significantly correlated to CTC, MM and 1-RM measurements ( $r=0.89$ ;  $p<0.01$ ,  $r=0.91$ ;  $p<0.01$  and  $r=0.81$ ,  $p<0.02$  respectively) but no relationship was found between the training-induced changes in MVC and those of  $\text{TwQ}_{\max}$ , 1-RM, CTC, or MM.

## DISCUSSION

The magnetic stimulation of the femoral nerve has been validated as a mean to investigate quadriceps fatigability after short-term exercise.<sup>21,25,30,38</sup> The present study was designed to investigate the potential of this tool for detecting specific changes in muscle strength after resistance training and to compare these changes to test-retest variations of these measurements. The main result of this study is that maximal twitch tension in response to stimulation increases after a resistance training program of moderate intensity. Furthermore, the reproducibility of the technique suggests that this tool might be used to monitor muscle changes after therapeutic interventions.

A double stimulation technique with 10 ms interval was used in the present study in order to generate a greater response. The exact impact of the interstimulation interval is unknown, however, and previous investigations in our laboratory have shown that the interstimulation interval used (10 ms) leads to lower variability in TwQmax measures. We are unaware of any systematic study of the influence of this factor when using magnetic stimulation. A greater amplitude of the neural response however has occasionally been observed after electrical double stimulation (doublet) compared with a single shock at maximal intensity.

Supramaximal stimulation was defined by the absence of an increase in size of the motor response in spite of increasing stimulator output. For peripheral muscles, this generally occurs near maximal stimulator power output (90%-100%), and suggests that all fibers are depolarized simultaneously. Electromyography has occasionally been used to determine whether stimulation was supramaximal, sometimes at lower fraction of maximal output.<sup>38</sup> However, owing to the artifact caused by muscle contraction, an M-wave can be particularly

difficult to obtain.<sup>17</sup> We indeed were able to confirm that no further increase in strength was observed when stimulator output was set between 95% and 100% of the stimulator, and believe that this is an acceptable criterion of a maximal response.

Unlike electrostimulation, magnetic stimulation of the femoral nerve is not attenuated by the skin and subcutaneous structures. Moreover, focusing is not a major requirement when using such a coil stimulator. Another factor that may modify the muscle response, i.e., potentiation, is based on the fact that previous contractions of the quadriceps can increase the subsequently measured TwQ.<sup>38</sup> According to Mador et al., this can last several up to 10 minutes.<sup>28</sup> Care was taken in the present experiment to maintain subjects quiet for longer than 10 minutes before magnetic stimulation was delivered. We believe that these factors contributed to the good reproducibility of the TwQ<sub>max</sub> in our study, both within and between sessions. This supports the validity of the increase in TwQ<sub>max</sub> observed after training..

#### *Reproducibility of TwQ<sub>max</sub>*

The absolute values of TwQ<sub>max</sub> in the present study were within the range of those reported by other studies in healthy subjects.<sup>38</sup> As expected, the values obtained were higher than those reported in patients with chronic pulmonary disease in whom muscle weakness is frequently observed and in the elderly.<sup>17,38</sup> Interestingly, in our healthy subjects, we reported a low within-subjects within-session coefficient of variation (Fig. 1A). This coefficient was even lower than the results previously obtained by others<sup>21,26</sup>, indicating a high level of reproducibility.<sup>21,26,38</sup> Over different days, the mean between-session variability was higher (Fig. 1B) but remained lower than those previously reported by Polkey et al.<sup>38</sup> Based on these results, we considered that an increase of the TwQ<sub>max</sub> after training would be acceptable if it was higher than at least twice the mean between-session coefficient of variation, i.e., more than 10.8%.

*Effects of resistance training*

Several indices suggest that a physiological effect has been obtained after training. Interestingly, the maximal weight that the subject could lift (1-RM) increased by 27 ( $p < 0.001$ , Fig. 2-A) after training. Indeed, determination of 1-RM is a simple and suitable method to assess progression during and after strength training in sedentary healthy subjects or athletes<sup>13,33,34,40</sup> However, it's unclear whether the increase in 1-RM was due to an increase in coordination or to a general learning effect<sup>19</sup>, since this test evokes the same type of muscle recruitment/coordination and the same type of movement as during training. Therefore, an improvement in contractile performance cannot be inferred from the gain in 1-RM. In the present study, additional criteria suggest that an increase in muscle mass indeed occurred. A 5.5% increase in estimated total muscle mass (MM) after training was observed. Performed in a standardized way<sup>22</sup> and by the same investigator (IV), anthropometric measurements provide clinically reliable measurements.<sup>5,32,35</sup> Quadriceps skin-fold thickness additionally decreased (-24%), and thus did not mask the gain in muscle mass deriving from circumference measurements (+4.8%). These results are in the same range as those of McCarthy et al. in young males confirming the beneficial effect of training on muscle mass in our study.<sup>33</sup> Greater increase in cross-sectional area has been using imaging techniques in comparable young healthy subjects but this occurred after 19 weeks of strength training.<sup>40</sup> Whether the difference found is due to the longer duration of the training protocol or to different methods is unclear.

Another argument suggesting that physiological effects of resistance training have occurred could be the increase in MVC. Although MVC significantly correlated with muscular parameters (CTC, MM, and 1-RM:  $r=0.89$  and  $p<0.01$ ,  $r=0.91$  and  $p<0.01$ , and  $r=0.81$  and  $p<0.02$ , respectively), we did not observe such a significant increase in MVC after training

(Fig. 2-B). Other studies have also failed to show any significant increase in MVC after strength training. For example, Sale DG reported knee extensor and an increase in 1-RM without change in quadriceps isometric strength in a group of eight young men.<sup>40</sup> Harridge et al. reported that a 12-week quadriceps strength training increased 1-RM and CSA measurements but not the isometric voluntary force in 11 very elderly people.<sup>13</sup> These results, however, differ from a number of studies<sup>31,33,36,44</sup> that evidenced an increase in MVC after strength training in young subjects and similar training programs. One would expect that muscle hypertrophy would be reflected by isometric strength although the task (isometric) is different from the training task.<sup>13,40</sup> This requires to obtain full cooperation of subjects maximal central activation of the quadriceps. We did not observe a greater between-trials variability before and after training, which suggests that the same motivation and cooperation of subjects was obtained during MVC measurements. Studies of maximal activation of the quadriceps in normal subjects using twitch interpolation have revealed that central activation ratio (CAR) during maximal quadriceps is high, but occasionally below 95% (2 of 23 subjects).<sup>41</sup> Such small deficits in central activation would lead to an occasional decrease in MVC, in spite of some degree of muscle improvement after training. Our data cannot rule out such a possibility at least in some subjects.

Alternatively, a possible explanation for the small gains in MVC in the present study may be the limited duration of the training program even though our training protocol followed the recommendations for intensity and duration of strength training protocols in sedentary healthy subjects.<sup>14</sup> For instance, Lindeman et al., after weeks of a resistance training program in neuromuscular patients did not report a significant improvement in MVC although this was finally achieved after 16 and 24 weeks.<sup>23</sup> However, in normal subjects, the main strength improvements usually appear in the first 4-8 weeks of a resistance training program.<sup>20</sup> Finally, we cannot exclude that the lack of a significant gain in MVC in the present study is due to a



□-type error, and that a greater number of subjects could have eventually shown an improvement in MVC.

An important result of this study, however, is that a significant increase of the  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  (Fig. 2-C) was observed after training, which may reflect an intrinsic characteristic of the muscle. Moreover, changes in  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  after training significantly correlated with changes in 1-RM (Fig. 3) suggesting that this can be an appropriate functional reflection of the effects of resistance training on intrinsic muscle performance. Few studies have investigated the effect of exercise training program on  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  in healthy young subjects. The improvement of  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  reported here was within the same range or slightly higher to that reported by Mador et al. in chronic obstructive pulmonary disease after cycle and treadmill exercise training.<sup>27</sup> The small difference found can be explained by a lower initial quadriceps twitch tension in patients with pulmonary disease ( $6.9 \pm 0.3$  kg vs.  $10.9 \pm 3.7$  kg in our study) allowing to a higher relative increase of the  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  after pulmonary rehabilitation in those patients. Although measured, changes in  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  after strength training were not directly reported in other studies that used electrical stimulation.<sup>13</sup>

Various factors can contribute to strength gains following resistance training. Since magnetic stimulation depolarizes fibers of the femoral nerve<sup>24</sup>, the increase in  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  observed in the present study can be attributed either to a gain in contractile muscle properties or a change in nerve excitability. The changes in  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  observed in the present study correlated poorly with those of muscle circumference ( $r=0.57$ ,  $p=0.17$ ), suggesting that the improvement in  $\text{TwQ}_{\text{max}}$  is not entirely attributable to muscle hypertrophy. Other studies have reported some degree of dissociation between hypertrophy and gain in peripheral strength, particularly during the early period (3 to 6 weeks) of strength training.<sup>12</sup> Interestingly, Ramsay et al., after a 20-week training program, also reported strength gain independent of change in muscle

cross section area.<sup>39</sup> This suggested possible adaptations in muscle excitation-contraction coupling, higher firing rates of motor units<sup>11</sup>, and possibly an increase in membrane excitability as suggested by an increase in M waves after training.<sup>15,29</sup> This is, however, a different response from gains in central command efficiency or coordination potentially provided by training. Since it depends on neuromuscular characteristics only,  $TwQ_{max}$  is thus a working index of at least peripheral gain regardless of direct central neural intervention.

Magnetic stimulation of the femoral nerve is a highly reproducible method providing a means to investigate quadriceps' strength characteristics without the need for patient cooperation. Furthermore,  $TwQ_{max}$  is sensitive enough to detect an improvement in muscle function after resistance training in healthy sedentary young subjects whereas a volitional index, such as the MVC, tended to show only limited increase. Hence, approach may help to evaluate the effects of rehabilitation programs and, possibly, other therapeutic interventions targeted at improving muscle function, with the potential of separating intrinsic muscle changes from benefits derived from central nervous system functional improvements.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful to scientific council of AGIR-à-dom for its financial support to the study and to Jean-Christian Borel for technical assistance in the TwQ measurements.

## ABBREVIATIONS

CAC = Corrected arm circumference

CCC = Corrected calf circumference

CTC = Corrected thigh circumference

MM = Total muscle mass

MVC = Maximal voluntary contraction

QST = Quadriceps skin-fold thickness

RPE = Rating of perceived exertion

1-RM = One repetition maximum

TwQ = Quadriceps twitch tension

TwQ<sub>max</sub> = Maximal quadriceps twitch tension

TwQ70% = Quadriceps twitch tension at 70% of stimulator output

## REFERENCES

1. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
2. Andres PL, Finison LJ, Conlon T, Thibodeau LM, Munsat TL. Use of composite scores (megascoring) to measure deficit in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1988;38:405-408.
3. Andres PL, Hedlund W, Finison L, Conlon T, Felmus M, Munsat TL. Quantitative motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986;36:937-941.
4. Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, van Keimpema AR, Kemper HC. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1997;10:104-113.
5. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Hum Biol* 1984;56:459-473.
6. Delitto A, Rose SJ. Comparative comfort of three waveforms used in electrically eliciting quadriceps femoris muscle contractions. *Phys Ther* 1986;66:1704-1707.
7. Delitto A, Strube MJ, Shulman AD, Minor SD. A study of discomfort with electrical stimulation. *Phys Ther* 1992;72:410-421; discussion on 421-414.
8. Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* 1977;272:769-778.
9. Edwards RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med* 1977;52:283-290.
10. Fournier-Mehouas M, Richelme C, Desnuelle C. Bilan musculaire dans les affections neuromusculaires. *Ann Readaptation Med Phys* 2001;44:14-23.
11. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis* 2001;60:21-26.
12. Hakkinen K, Komi PV. Electromyographic changes during strength training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:455-460.
13. Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve* 1999;22:831-839.
14. Hass CJ, Feigenbaum MS, Franklin BA. Prescription of resistance training for healthy populations. *Sports Med* 2001;31:953-964.
15. Hicks AL, Cupido CM, Martin J, Dent J. Muscle excitation in elderly adults: the effects of training. *Muscle Nerve* 1992;15:87-93.
16. Hoagland RJ, Mendoza M, Armon C, Barohn RJ, Bryan WW, Goodpasture JC, et al. Reliability of maximal voluntary isometric contraction testing in a multicenter study of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Syntex/Synergen Neuroscience Joint Venture rhCNTF ALS Study Group. *Muscle Nerve* 1997;20:691-695.
17. Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:447-453.
18. Jette DU. Effect of different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain. *Phys Ther* 1986;66:187-193.
19. Jones DA, Rutherford OM, Parker DF. Physiological changes in skeletal muscle as a result of strength training. *Q J Exp Physiol* 1989;74:233-256.

20. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:364-380.
21. Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 2002;25:438-444.
22. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803.
23. Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J. Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol* 1999;9:379-384.
24. Machetanz J, Bischoff C, Pichlmeier R, Riescher H, Meyer BU, Sader A, et al. Magnetically induced muscle contraction is caused by motor nerve stimulation and not by direct muscle activation. *Muscle Nerve* 1994;17:1170-1175.
25. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003;123:1104-1111.
26. Mador MJ, Kufel T and Pineda L. Quadriceps fatigue following cycle exercise to exhaustion (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A96.
27. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:930-935.
28. Mador MJ, Magalang UJ, Kufel TJ. Twitch potentiation following voluntary diaphragmatic contraction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:739-743.
29. Maffiuletti NA, Martin A. Progressive versus rapid rate of contraction during 7 wk of isometric resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1220-1227.
30. Man WD, Soliman MG, Gearing J, Radford SG, Rafferty GF, Gray BJ, et al. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:562-567.
31. Marcinik EJ, Potts J, Schlabach G, Will S, Dawson P, Hurley BF. Effects of strength training on lactate threshold and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:739-743.
32. Martin AD, Spenst LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:729-733.
33. McCarthy JP, Agre JC, Graf BK, Pozniak MA, Vailas AC. Compatibility of adaptive responses with combining strength and endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:429-436.
34. Millet GP, Jaouen B, Borrani F, Candau R. Effects of concurrent endurance and strength training on running economy and  $\dot{V}O_2$  kinetics. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1351-1359.
35. Munsat TL. Development of measurement techniques. *Neurology* 1996;47:S83-85.
36. Narici MV, Roi GS, Landoni L, Minetti AE, Cerretelli P. Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;59:310-319.
37. Personius KE, Pandya S, King WM, Tawil R, McDermott MP. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. The FSH DY Group. *Phys Ther* 1994;74:253-263.
38. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996;19:549-555.

39. Ramsay JA, Blimkie CJ, Smith K, Garner S, MacDougall JD, Sale DG. Strength training effects in prepubescent boys. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:605-614.
40. Sale DG, Martin JE, Moroz DE. Hypertrophy without increased isometric strength after weight training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;64:51-55.
41. Stackhouse SK, Dean JC, Lee SC, Binder-MacLeod SA. Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle Nerve* 2000;23:1706-1712.
42. Stackhouse SK, Stevens JE, Lee SC, Pearce KM, Snyder-Mackler L, Binder-MacLeod SA. Maximum voluntary activation in nonfatigued and fatigued muscle of young and elderly individuals. *Phys Ther* 2001;81:1102-1109.
43. Tawil R, McDermott MP, Mendell JR, Kissel J, Griggs RC. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): design of natural history study and results of baseline testing. FSH-DY Group. *Neurology* 1994;44:442-446.
44. Tesch PA, Ekberg A, Lindquist DM, Trieschmann JT. Muscle hypertrophy following 5-week resistance training using a non-gravity-dependent exercise system. *Acta Physiol Scand* 2004;180:89-98.
45. Vollestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 1997;74:219-227.
46. Wong RA. High voltage versus low voltage electrical stimulation. Force of induced muscle contraction and perceived discomfort in healthy subjects. *Phys Ther* 1986;66:1209-1214.

**Table 1. Anthropometric characteristics of the subjects (n=8) before and after training**

	<b>Weight (kg)</b>	<b>Training weight (kg)</b>	<b>MM (kg)</b>	<b>Quadriceps skin-fold thickness (mm)</b>	<b>CTC (cm)</b>
<b>Pre-training</b>	71 ± 9	31 ± 9	27.9 ± 7	2.4 ± 1.1	47.1 ± 4.2
<b>Post- training</b>	70.5 ± 9	39 ± 7	29.3 ± 6*	1.9 ± 0.9†	49.3 ± 4.1†
<b>% change</b>	<b>- 0.7%</b>	<b>+29 %</b>	<b>+ 5.5%</b>	<b>-24%</b>	<b>+ 4.8%</b>
<b>Range</b>	-3% - 0%	13% - +67%	-4.3% - +13%	-8% - -58%	-1.6% - +13.1%

*Training weight was the weight lifted by the subjects on the quadriceps bench, at the beginning and at the end of training. MM = total muscular mass ; CTC = corrected thigh circumference. Difference from pre-training: \*p=0.055; †p<0.05*



## LEGENDS FOR FIGURES

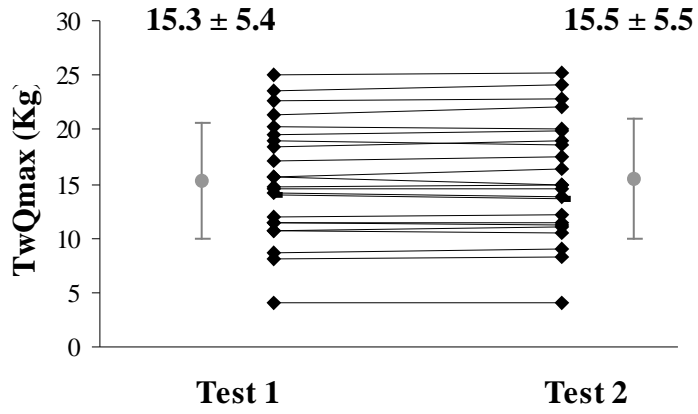
**Figure 1 :** Within-session (1-A) reproducibility of  $\text{TwQ}_{\max}$  : test and retest of  $\text{TwQ}_{\max}$  measurements were made on the same day. The subjects settled off between the 2 series of tests but identical experimental conditions. A minimum of 1 hour recovery between the two tests was required. Interclass correlation coefficient of  $\text{TwQ}_{\max}$  measurements was  $r=0.998$ ,  $p<0.001$  and within-session variability was  $2.2 \pm 1\%$  (range 0.7- 4.7%). Between-session (1-B) reproducibility : test and retest of  $\text{TwQ}_{\max}$  measurements were made over 2 different days at intervals of 2 to 17 days and identical experimental conditions. Interclass correlation coefficient of  $\text{TwQ}_{\max}$  measurements was  $r=0.990$ ,  $p<0.001$  and between-session variability was  $5.4 \pm 2\%$  (range: 2.7-10.4%)

**Figure 2 :** Individuals (black points) and mean (grey points) values of 1-RM (4-A), MVC (4-B) and  $\text{TwQ}_{\max}$  (4-C) measured before and after the 8-week resistance training program. \*Significantly different from pre-training:  $p<0.04$ . †Significantly different from pre-training:  $p<0.001$

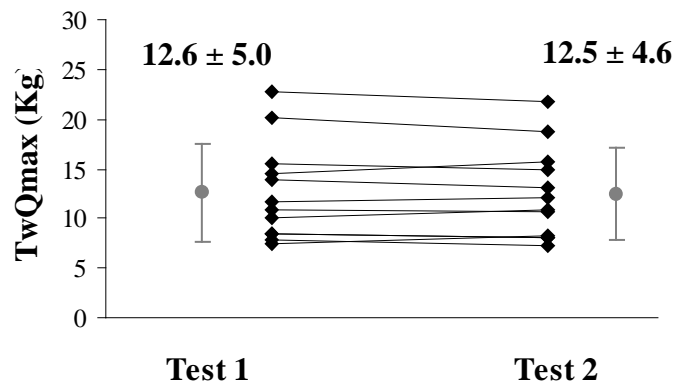
**Figure 3:** Relationship between the training-induced change in  $\text{TwQ}_{\max}$  ( $\square \text{TwQ}_{\max}$ ) and change in 1-RM ( $\square 1\text{-RM}$ ), expressed in percentage of the pre-training value ( $r=0.74$ ,  $p=0.02$ ).

FIGURE 1

A/

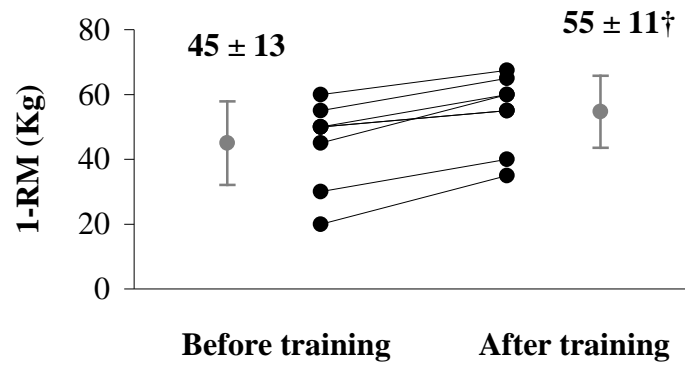


B/

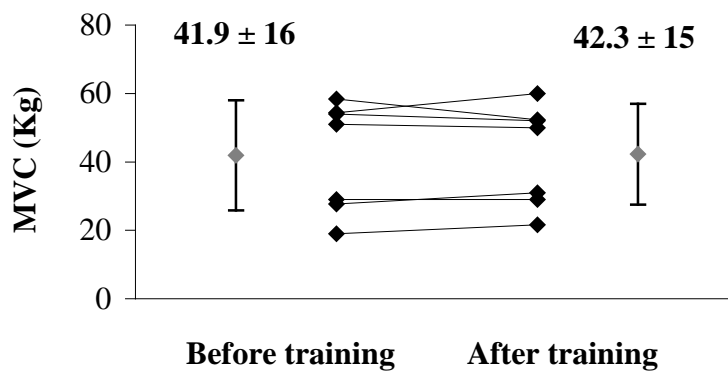


**FIGURE 2**

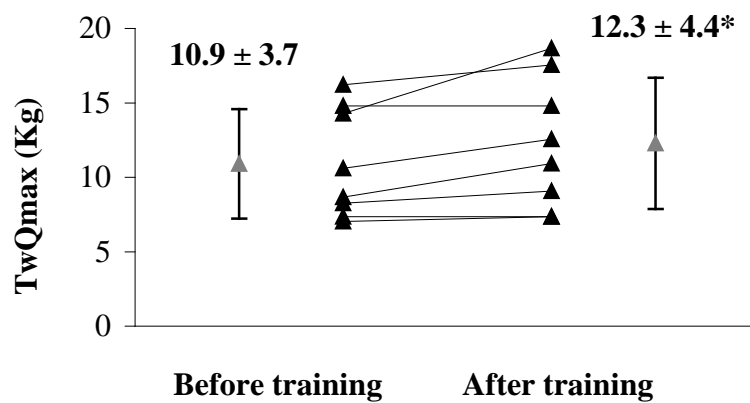
A/



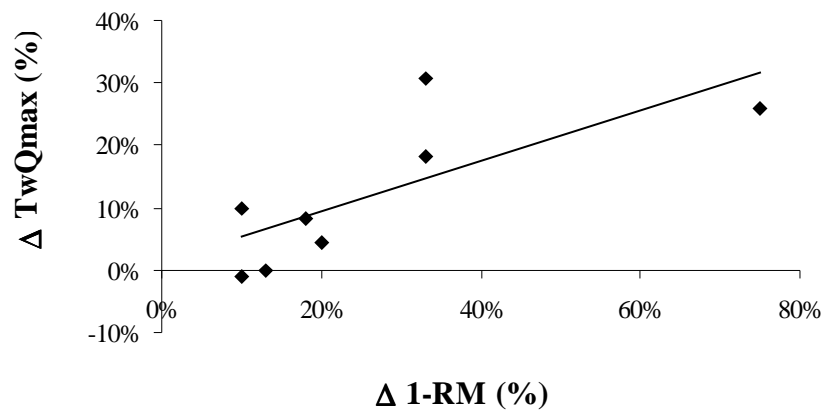
B/



C/



**FIGURE 3**



## **ETUDE II**

**Impact of peripheral muscle weakness on exercise tolerance and quality of life in severe and hypoxemic COPD patients: benefit of a multimodality program including exercise training and oral supplementations**

I.Vivodtzev, C. Pison, P. Flore, C. Cherion, E. Maclet, P. Levy and B.Wuyam

**En cours de soumission**

## Préambule

L'étude présentée ci-après découle de l'exploitation des résultats préliminaires d'une étude de plus grande ampleur, multicentrique et randomisée, intitulée IRAD II pour « Insuffisants Respiratoires A Domicile » 2<sup>ème</sup> édition et coordonnée par les Pr C. Pison et C. Pichard et le Dr N. Cano. Celle-ci a pour objectif d'étudier le bénéfice d'une prise en charge multi modalités incluant éducation thérapeutique, réentraînement à l'effort et supplémentation nutritionnelle et hormonale. Les hypothèses initiales de cette étude dépassent le contexte de l'évaluation musculaire dans l'intolérance à l'effort des patients BPCO sévères. Cependant, à travers cette étude, le CHU de Grenoble est le seul centre qui s'est proposé de réaliser des mesures complémentaires de force non coopérante du quadriceps. Nous avons ainsi évalué les dix huit premiers patients inclus dans notre centre et ayant bénéficié des mesures de tension de secousse du quadriceps.

Les résultats de cette analyse sont présentés dans l'étude II. Les données présentées ici ne sauraient représenter les données définitives de l'étude IRAD II sur la survie et l'état nutritionnel ou hormonal des patients. Aucun critère n'a à ce jour été analysé sur l'existence de différences entre centres et rien ne permet d'affirmer que ces résultats soient extrapolables à l'ensemble des centres. Ces réserves faites, cette étude a un eu un rôle important dans le cadre de ce travail de thèse car elle a contribué à la prise de conscience de l'existence d'une faiblesse musculaire très marquée chez les patients BPCO sévères, dénutris et hypoxémiques et de son rôle dans l'intolérance à l'effort de ces patients. Ayant constitué la base de notre thématique de recherche, les résultats nous ont parus pertinents en tant que tels.

L'article proposé ici n'a donc pas encore été soumis pour publication et ne pourra l'être que lorsque l'étude multicentrique sera terminée. Des investigations plus poussées pourront alors être réalisées avec notamment en ligne de mire des comparaisons entre les mesures de force musculaire et de tolérance à l'effort réalisées avant et après réentraînement ainsi que le suivi longitudinal de la survie et de la qualité de vie de ces patients.

## Résumé

La dysfonction musculaire est actuellement reconnue comme un facteur d'intolérance à l'effort chez les patients BPCO. Parmi les facteurs limitatifs, la faiblesse musculaire périphérique joue un rôle indépendant de co-morbidité et de coûts de santé induits élevés chez ces patients. Cependant, l'impact de la faiblesse musculaire a été peu étudiée chez les patients BPCO très sévères compte tenu notamment de l'arrêt très prématuré de l'effort chez ces patients (en raison de la limitation ventilatoire). Par ailleurs, il existe un problème d'adhésion au programme de réentraînement à l'effort limitant ses effets bénéfiques chez ces patients.

Dans cette étude, nous avons ainsi fait l'hypothèse qu'il existe un impact de la faiblesse musculaire du quadriceps sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO sévères, indépendamment de leur limitation ventilatoire. De plus, nous avons souhaité vérifier si une amélioration de la force musculaire pouvait induire une ré-augmentation de ces paramètres chez ces patients.

Dix-huit patients BPCO sévères (VEMS:  $29 \pm 11$  % de la prédite, IMC =  $21 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>) ont ainsi été aléatoirement inclus soit dans un programme multi-modalités associant éducation thérapeutique, exercice physique et suppléments nutritionnelles et hormonales (MTE, n = 9) soit un programme d'éducation thérapeutique seule (CTE : n = 9), pour une durée de 3 mois, à domicile. Les évaluations réalisées avant et après la période d'intervention sont détaillées dans les fiches techniques N° 1 - 3 ; 6 -13 et 15.

Les résultats montrent que la faiblesse musculaire a une part de responsabilité dans l'intolérance à l'effort des patients BPCO sévères et hypoxémiques, en conduisant à une augmentation de la perception de dyspnée et d'inconfort musculaire au cours de l'effort (Figure 1, p. 237). De plus, une force musculaire réduite serait liée à une moindre qualité de vie chez ces patients.

Nous avons également pu confirmer qu'une intervention à domicile à visée d'éducation thérapeutique et contribuant globalement à une augmentation du niveau d'activité physique des patients, conduit à une amélioration de la force, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie chez ces patients. Cependant, nos résultats montrent que l'impact de cette intervention sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie est plus important lorsqu'elle est associée à un

programme multi modalités comprenant un réentraînement à l'effort et une supplémentation nutritionnelle et hormonale (Tableau 3, p. 236 et Figure 2 p. 238). Enfin, l'impact d'une intervention sur la fonction musculaire est d'autant plus important que la force musculaire initiale du patient est réduite (Figure 3, p. 239) et qu'une ré-augmentation de la force musculaire chez ces patients conduit à une réduction des symptômes d'inconfort musculaire à l'effort (Figure 4, p. 240). La force musculaire sans coopération (TwQ) des sujets BPCO apparaît ainsi comme un paramètre du suivi clinique significatif.

A partir de ces résultats, nous suggérons que les exercices de renforcement musculaire ont une place dans le réentraînement à l'effort des patients BPCO sévères présentant une diminution marquée de la force musculaire marquée, en vue notamment de l'amélioration de leur tolérance à l'effort général. La mise en œuvre de ce type de programmes permettrait de préparer ces patients à intégrer des programmes d'exercices généraux en endurance plus classiques



## ABSTRACT

**Study objectives:** Peripheral muscle dysfunction is actually known as a main factor of exercise intolerance in COPD patients but it has not been extensively studied in very severe COPD. We first investigated the impact of poor quadriceps muscle strength on exercise tolerance and quality of life in severe and hypoxemic COPD patients, and whether its enhancement by exercise training improved them.

**Patients:** Eighteen COPD patients ( $FEV_1$ :  $29 \pm 11$  % of predicted value) were randomly assigned in a supervised multimodality program plus therapeutic education group (MTE:  $n = 9$ ) or in a control therapeutic education group (CTE:  $n = 9$ ).

**Methods:** Quadriceps muscle strength, health related quality of life and exercise tolerance during maximal incremental exercise, constant workload exercise and walking test were assessed before and after a 3-month home-based intervention.

**Results:** All patients exhibited very low muscle strength which was 70% and less than 35% predicted as assessed by non volitional and voluntary muscles strength respectively. In “Weak” patients ( $TwQp < 70\%$  predicted), higher leg discomfort ( $7.1 \pm 3.2$  vs.  $4.4 \pm 2.9$ ,  $p = 0.05$ ) and dyspnea during exercise ( $8.0 \pm 2.3$  vs.  $4.8 \pm 3.6$ ,  $p = 0.05$ ) and a significant higher heart rate at the end of the walking test ( $117 \pm 18$  vs.  $95 \pm 13$   $\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $p = 0.02$ ) were assessed, compared to others patients. After intervention, in the whole group of patients, significant changes in MVC,  $HR_{\text{max}}$ ,  $SaO_2$  at end of walk test and total score of CRQ were observed. Significantly greater changes in time to exhaustion ( $+369 \pm 578$  vs.  $-107 \pm 166$  sec,  $p = 0.02$ ), total score of MRF-28 ( $-5 \pm 8$  vs.  $+1 \pm 3$  points,  $p = 0.05$ ) and dyspnea score of MRF-28 ( $-2 \pm 3$  vs.  $+1 \pm 2$  points,  $p = 0.03$ ) were found in MTE group compared to CTE, respectively. Finally, significant greater improvements in muscle strength were reported in “weak” patients, which was transferred into a reduction in leg discomfort during exercise ( $r = -0.77$ ,  $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** quadriceps muscle weakness in severe hypoxemic COPD patients leads to worsening dyspnea and leg discomfort during exercise and to poorer quality of life. Any intervention which contributes to enhance physical activity level in these patients may increase muscle strength, exercise tolerance and quality of life. Greater improvement in quadriceps muscle strength may be expected in patients presenting marked reduced muscle strength.

**Key words:** exercise training, muscle weakness, chronic obstructive pulmonary disease, therapeutic education.

## INTRODUCTION

Peripheral muscle dysfunction is actually known as a main factor of exercise intolerance in COPD patients<sup>1-3</sup>. Among muscular abnormalities affecting COPD patients, peripheral muscle weakness<sup>1,2,4-6</sup> has been shown to be an independent factor of co morbidity and increased use of health care resources<sup>7</sup> and is now recognized as a strong predictor of poor prognosis in these patients<sup>8</sup>. Thus, muscle strength assessment has recently been proposed in the battery of evaluations before and in the follow up of respiratory rehabilitation. Several studies have reported peripheral muscle strength and particularly that of the quadriceps muscle, considering its involvement in daily tasks, its underused in COPD patients and because it can be easily investigated<sup>9</sup>. A significant reduction in quadriceps muscle strength was thus reported either when assessed by volitional measurement<sup>6,10-12</sup> or by non-volitional measurements using magnetic stimulation of the femoral nerve<sup>9,13-15</sup>. Furthermore, several studies showed that exercise-induced muscular fatigability would be related to exercise intolerance in these patients and that fatigue would be reversible after training in moderate to severe COPD patients<sup>6,15-19</sup>. However, muscle endurance but not muscle strength was mostly investigated through these studies<sup>11,20,21</sup> in view of its impact on exercise tolerance in COPD patients. Yet, unilateral muscle leg weakness has been associated with increase in VE response to exercise in otherwise normal subjects<sup>22</sup> but the extent to which this affects VE response in COPD patients remain unknown. To our knowledge, no study had investigated the role of poor muscle strength in exercise tolerance and quality of life in COPD patients, independently of physiopathological abnormalities such as dynamic hyperinflation which leads to premature cessation of muscular exercise<sup>23</sup>. Yet, in very severe COPD with resting breathlessness and repeated exacerbations, a greater muscle weakness would be expected<sup>24</sup> and most of them are unable to prolong muscular exercise<sup>25,26</sup> even at low intensity, leading to poor adhesion in exercise training<sup>27,28</sup>.

Thus, we first investigated the impact of poor quadriceps muscle strength on exercise tolerance and quality of life in severe and hypoxemic COPD patients, before studying the benefit of a potential improvement in muscle strength after training in such parameters.

## METHODS

### Subjects

The following procedures were in accordance with the standards of the Committee of Human Experimentation of our institution that approved the study. Criteria for participation were: 1) suffering from severe bronchial obstruction (COPD, and/or bronchiectasis) but no evidence of cardiovascular, renal or hepatic diseases; 2) forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ )  $\leq$  50% predicted with a  $FEV_1$  to forced vital capacity (FVC) ratio  $<$  70%; 3) oxygen dependence ( $>$  10 h per day) 4) malnutrition with at least one of the following criteria : a/ BMI = 21 kg / m<sup>2</sup>; b/ over 10% weight loss during the last year; c/ FFM = 63 % and 67 % predicted FFM for women and man respectively; 5) poor exercise tolerance ( $P_{max}$   $<$  50% of predicted values) and also 6) signed informed consent 7) ability to perform experimental maneuvers; 8) no involvement in more than twice-weekly physical activity and no physical activity in the 24 hours before each test 9) absence of any potential contraindications to the use of magnetic stimulation (e.g., pace maker, metallic clips near the site of stimulation). All patients were recruited after a medical exam performed in hospital. Eighteen patients were randomly assigned to a supervised group therapeutic education plus a multimodality program including exercise training and nutritional and hormonal complements (MTE: n = 9) or in a control therapeutic education group (CTE: n = 9). Anthropometric data are shown in table 1. All patients fully accomplished their program and completed pre and post setting evaluations.

### Study design

Evaluations were completed on two separate identical sessions before and after training. After resting evaluations (anthropometrics data, spirometric data and fat free mass (FFM)) subjects performed a maximal incremental cycling exercise, followed at least 2 hours after by a 6-minute walking test. In a subsequent session, quadriceps muscle strength measurements including quadriceps muscle fatigability after steady state exercise on ergocycle were assessed.

## **Measurements**

### **Pulmonary function tests**

Standard pulmonary function tests including forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FCV) were performed in patients and healthy subjects. All measurements were made according to the recommendations of the European Respiratory Society.<sup>29</sup> Subjects were asked to perform three maximal forced expiratory maneuvers, using calibrated pneumotachograph (Sensormedics, California, USA).

### **Body composition**

Free-fat mass (FFM) was measured with bioelectrical impedance analysis at 50 kHz using equation of Kyle and al.<sup>30</sup>

### **Maximal exercise testing**

Subjects performed a symptom limited progressive exercise test. Subjects were seated on an electrically braked ergocycle (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany) driven by the Vmax system 229 software (SensorMedics, California, USA) monitoring continuously a 12-derivations ECG and pulse oxymetry. Supplemental O<sub>2</sub> was provided to each patient by their mouthpiece in order to maintain SaO<sub>2</sub> > 90%. Mean supplemental oxygen flow rate delivered during exercise was 2 ± 1 L/min for the whole group and there was no significant difference between groups (2.6 ± 1.6 vs. 2.2 ± 0.7 L/min in MTE and CET, respectively, p = 0.75). After 2-min warm-up period at 20 W, a progressive stepwise exercise was performed up to the

individual's maximal capacity. Exercise consisted in workload increments of 5 watt every minute. Peak workload ( $P_{\max}$ ), Heart Rate ( $HR_{\max}$ ) and minute ventilation ( $VE_{\max}$ ) were measured. Furthermore, dyspnea and leg discomfort using 10 cm-visual analogical scales were recorded through the whole exercise. For each, no respiratory or leg symptoms during exercise corresponded to a "0 points" score and intolerable respiratory or leg symptoms during exercise corresponded to a "10 points" score.  $P_{\max}$  was used as an index of exercise tolerance and as a basis for the rehabilitation program in the MTE group (n=9).

### **Constant workload exercise test**

In order to assess the quadriceps fatigability, muscle strength was measured before and after a steady state exercise on cycloergometer. Identical rate of supplemental  $O_2$  was provided to each patient as for maximal exercise. Set up and gas exchanges measurements were alike as describe before. After 5-min at rest and a 2-min warm-up period at 20 watts, subjects had to maintain cycling at 60 rpm speed at 55 % of initial  $P_{\max}$  (maximal power output reached by the subjects before training) up to exhaustion. Dyspnea and leg discomfort using visual analogical scales were recorded during exercise and time to exhaustion (end at 55 % initial  $P_{\max}$ ) was measured.

### **Six minute walking test**

The 6-minute walking distance test was performed in a 30m-long corridor, following the ATS guidelines<sup>31</sup>. Patients were asked to walk as fast as possible for 6 minutes. Only standardized encouragements were used during the test<sup>31</sup>. Oxygen saturation was monitored continuously using a pulse oxymeter carried on the subjects' back. Measurements included walking distance, rest and 6-min  $SaO_2$  and end-test dyspnea (modified Borg scale: /10)<sup>32</sup>. Supplemental  $O_2$  was provided to each patient by nasal prongs in order to maintain  $SaO_2 > 90\%$  with the flow usually used by the patients in their daily activities ( $2.0 \pm 0.9$  L/min and  $1.2 \pm 1.7$  L/min in MTE patients and in CET patients, respectively,  $p = 0.89$ ).

### **Specific quality-of-life questionnaire (CRQ)**

The “Chronic Respiratory Questionnaire” is an administered disease specific questionnaire in which 4 domains are investigated: “dyspnea” in five predetermined daily tasks; “fatigue”; “emotion” and “control” of the disease symptoms<sup>33</sup>. An interesting point is the individual determination of the daily tasks by subjects’ them-selves. For each of the 20 items, patients have to answer with a scale score ranging from 1 to 7, in which 1 means high severity and 7 means low severity of symptom. A low score in CRQ is indicative of a high degree of disability. In each domain, changes after training of 0.5/item, 1/item and 1.5/item means little, moderate and high improvement, respectively.

### **Quality-of-life questionnaire (MRF-28)**

The “Maugeri Rrespiratory Fondation - 28 items” questionnaire is a self-administered disease specific questionnaire<sup>34</sup> previously validated in French<sup>35</sup> and particularly close to the severe COPD lifestyle. Three domains are investigated: “daily activity” (sensation of “dyspnea” in daily tasks); “cognitive function” (loss of memory and concentration capacity); and “invalidity”. For each of the 28 items, patients have to answer either “true” or “false”. Score is determined as a percentage of the ratio: number of “true” responses on total response number (= 28). A high score in MRF-28 is indicative of a high degree of disability.

### **Quadriceps strength measurements**

Subjects were studied seated on a dynamometer at 90° knee and hip flexion with their arms stretched along their body for all of the strength measurements. Quadriceps strength was measured with a strain gauge tensiometer (Dempo technologies Co, maximal capacity: 300 kg, Trevisio, Italia) linked to a digital recorder. The signal induced was then recorded and analyzed using a specific software (Globus Italia s.r.l, Ergo Meter n°10085, DC : 6V1W).

### **Maximal isometric voluntary contraction (MVC)**

Subject was asked to achieve a maximal knee extension with his dominant leg against a resistance during 3 seconds. In order to avoid the use of quadriceps agonist muscles, the pelvis and the back were strapped on the chair<sup>36</sup>. Verbal encouragement consisted of loudly exhorting the subject for the entire duration of the contraction. In order to warm-up and to familiarize the subject with the apparatus, several attempts were performed by each subject at an intensity perceived as 50-70% of maximal effort. Then, subjects were asked to performed several attempts at maximal intensity separated by a two-minute resting period. The signal was inspected at the end of each attempt and the subject instructed of the value achieved, and whether a plateau of sufficient duration (3 seconds) had been obtained. Maximal test was accepted if the strength obtained varied minimally (less than 5%) during the plateau of three different trials. The number of attempts varied from five to seven. MVC is reported as the maximal value obtained.

### **Magnetic stimulation of the femoral nerve**

Magnetic stimulation of the femoral nerve was used to apply stimuli to the knee extensor through a 90-mm circular coil powered by two Magstim 200 stimulators (Magstim Co.Ltd, Carmarthenshire, Wales, UK) synchronized in a bi-stimulation module (BiStim). Each unit delivers a maximum field of 1,65T at full intensity, and the 2 stimulations were delivered at a fixed 10 ms interval. The power output of the magnetic field was set as a fraction of the maximal power output delivered by each stimulator and progressively increased until 100%. The coil head was positioned firmly against the skin of the thigh, over the femoral triangle area, and the site of the maximal magnetic field (center of the coil) was placed over the femoral nerve. Iliac crest was used as a fixed point in order to maintain the coil at the same point for the whole measurement of the study. The optimal position of the coil was checked with a low intensity (50% of maximal output delivered by the stimulator). Femoral nerve is selectively stimulated by the magnetic field and results in a non-volitional knee extension<sup>13,37</sup>.



Maximal feature and reproducibility of the TwQ measurements in our laboratory have been already established in a previous study<sup>38</sup>.

### **Potentiated quadriceps twitch tension (TwQp)**

TwQp is the evoked-muscle response induced by stimulation after a 3s-MVC. It was classically evoked 1,5-5 secondes after MVC<sup>37,39-41</sup>. TwQp measurements using magnetic stimulation were previously described by Mador et al<sup>37</sup>. In the present study, subjects were asked to performed a 3s-MVC followed by a fully relaxation of their quadriceps, and stimulation was applied 1,5 sec after the MVC. Five attempts interspersed by 2-min recovery periods were performed. TwQ measure was accepted if MVC was at most 5% lower than the MVC previously assessed. The mean of the 5 consecutives tests was accepted as TwQp.

### **Therapeutic education**

All patients underwent a weekly home session therapeutic educational TE program<sup>42</sup> including information about COPD and treatment intake, breathing and coughing techniques, smoking cessation, instructions for energy conservation during daily activity (such as breathing techniques when rising stairs or relaxation exercises) and for enhancing daily physical activities.

### **Multimodality program**

Patients enrolled in the MTE group also underwent a supervised exercise training at home on a cycle ergometer (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany). Every session lasted between 10 and 30 minutes, three times a week for 12 weeks. Intensity was initially fixed at 50% of initial Pmax. As soon as through 3 consecutive sessions, exercise was well tolerated during 30 minutes, the workload was increased by 5w.

Furthermore, oral supplementation in nutrition ( Respifor®, 563 Kcal/day with proteins: 28,1 g /day) and androgen (Pantestone® : 160 mg / day for men and 80mg / day for women) were given to patients during the 3-month intervention

### **Statistical analysis**

All data are expressed as the mean  $\pm$  SD. The level of significance for all tests was set at  $p < 0.05$ . Between group's comparisons of anthropometrics, quadriceps strength measurements, metabolic and cardio-respiratory responses during exercise and score in quality of life questionnaire were analyzed by Mann Withney U test at baseline. After home intervention, within-group and between-group comparisons of mean changes in exercise tolerance, functional parameters, and muscle strength were analyzed using Wilcoxon's test and Mann Withney U test, respectively. Correlations between continuous variables and changes after training were made using simple regressions with the Pearson's correlation coefficient for parametric variables and Spearman's correlation coefficient for non-parametric, and, multiple regression analysis.

## RESULTS

### Patients studied

Subjects' characteristics are shown in table 1. As a whole group (n = 18), patients exhibited severe chronic bronchial obstruction ( $FEV_1 = 29 \pm 11 \%$  and  $FEV_1/FVC = 40 \pm 16 \%$  of predicted value), hypoxemia ( $PaO_2 = 62 \pm 10$  mmHg) and malnutrition considering their low BMI ( $21 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>) and their low fat free mass index ( $15.0 \pm 1.8$  kg/m<sup>2</sup>).

### Quadriceps strength measurements

All patients exhibited low muscle strength either assessed by non-volitional ( $TwQp = 70 \pm 39$  N) or volitional ( $MVC = 186 \pm 105$  N) quadriceps strength measurements, that is 70% and less than 35% of expected in age-matched healthy subjects (unpublished data, in our laboratory, healthy  $112 \pm 59$  N, n = 12,  $MVC =$  ), respectively. Significant relationships were found between MVC and TwQp ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ ) and between MVC and FVC ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.03$ )

### Muscle strength and exercise tolerance at baseline

All patients showed evidence of low exercise tolerance as suggested by their  $P_{max}$  corresponding  $33 \pm 13\%$  of normal values<sup>44</sup>. In the whole group of patients,  $P_{max}$  was related to  $FEV_1$  ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.07$ ) and to MVC ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.01$ ). Multiple regression analysis showed that MVC ( $p = 0.04$ ) but not  $FEV_1$  ( $p = 0.22$ ) was independently related to  $P_{max}$ . In order to assess the impact of muscle weakness on exercise tolerance, patients were distinguished into 2 different subgroups based on peripheral muscle weakness i.e. on TwQp lower or higher than 70% of expected value<sup>9</sup>. Thus, 10 patients presented a TwQp ranging from 18 to 62 N and were included in the "Weak" group ( $TwQp = 44 \pm 15$  N) and 8 patients presented TwQp ranging from 77 to 140 N and were included in the "Strong" group ( $TwQp = 103 \pm 34$  N). No significant difference was found between groups in age,  $FEV_1$ ,  $PaO_2$ , BMI

and FFM (Tab. 2), patients only differed on their quadriceps muscle strength (TwQp and MVC, Tab. 2). In the weak group, a significant relationship was found between MVC and FFM ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.03$ ).

Exercise tolerance in both groups is shown on table 2. “Weak” patients tended to exhibit higher  $HR_{max}$  for similar  $P_{max}$  but it did not reach significance, however. For similar or even lower exercise performances, higher peak scores of leg discomfort during maximal exercise ( $7.1 \pm 3.2$  vs.  $4.4 \pm 2.9$ ,  $p = 0.05$ ) and dyspnea score during constant workload exercise ( $8.0 \pm 2.3$  vs.  $4.8 \pm 3.6$ ,  $p = 0.05$ ) were observed in the weak group (Fig. 1). For similar walking distances covered during the 6MWD, “weak” patients exhibited a significant higher heart rate at the end of the test ( $117 \pm 18$  vs.  $95 \pm 13$  bpm,  $p = 0.02$ ). Finally, fall in TwQp after steady state exercise did not differ between groups.

### **Muscle strength and quality of life**

Patients showed low score in CRQ ( $73 \pm 15$  points, that is 51% of optimum score (= 140 points) and high score MRF-28 ( $14 \pm 7$  that is 50% of most favourable score (= 0 points).  $CRQ_{dyspnea}$  was related to  $FEV_1$  ( $r = 0.50$ ,  $p = 0.04$ ) but not to muscle parameters at baseline. Total score in CRQ was related to  $FEV_1$  ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.03$ ) and tended to be related to MVC ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.06$ ).

### **Interventional study**

#### **Patients**

No difference was found between patients of MTE and CTE groups in anthropometric characteristics and severity of the disease but also in muscle strength and exercise tolerance at baseline (data not shown). Patients exhibited similar low exercise tolerance ( $32 \pm 18$  and  $32 \pm 20$  % of expected values<sup>45</sup> in MTE and CTE, respectively).

### **Global benefits of 3-month home-based intervention**

In the whole group of patients, although pulmonary function, BMI and FFM were not significantly improved; several benefits were observed after home-based interventions (Tab. 3). Indeed, after intervention, significant changes in MVC ( $+34 \pm 48$  N,  $p = 0.007$ ), in  $HR_{max}$  ( $-6 \pm 9$  bpm,  $p = 0.03$ ), in  $SaO_2$  at end of the 6MWD ( $+2 \pm 5$  %,  $p = 0.04$ ) and in total score of CRQ ( $+10 \pm 12$  points,  $p = 0.004$ ) were observed. Furthermore, trends to significant changes in walking distance ( $+24 \pm 57$  m,  $p = 0.06$ ) and in VE at initial maximal workload ( $-2 \pm 3$  L/min,  $p = 0.07$ ) were reported after training.

### **Effect of CTE**

All the patients included in CTE program were able to complete the 12-week program successfully. All patients reported a subjective increase of their daily physical activity using more often stairs or trying to reach a greater walking distance (using personal pedometer). After the 12-week program, 3 patients increased their  $P_{max}$  by 5 W and one patient presented a reduced  $P_{max}$  by 15 W (i.e. 37% of its initial  $P_{max}$ ). One patient presented an increase of its dyspnea score from 8 to 10 points at the same initial maximal workload of 20 W.

### **Benefits of MTE over CTE**

All the patients included in MTE program were able to complete the 12-week program successfully. The mean exercise intensity used during the training program was increased from  $28 \pm 5$  to  $33 \pm 5$  W. Five patients increased their  $P_{max}$  by 5 W (3 patients) and 10 W (2 patients), although mean  $P_{max}$  did not significantly increase ( $42 \pm 14$  vs.  $39 \pm 10$ , after vs. before MTE, respectively,  $p = 0.24$ ) and no differences were found between-group in changes of  $P_{max}$  ( $+3 \pm 7$  vs.  $-1 \pm 7$  W, in MTE vs. CTE, respectively,  $p = 0.37$ ). Significantly greater changes in time to exhaustion during steady-state exercise ( $+369 \pm 578$  vs.  $-107 \pm 166$  sec,  $p = 0.02$ ), in total score of MRF-28 ( $-5 \pm 8$  vs.  $+1 \pm 3$  points,  $p = 0.05$ ) and dyspnea score of

MRF-28 ( $-2 \pm 3$  vs.  $+1 \pm 2$  points,  $p = 0.03$ ) were found in this group compared to CTE, respectively (Tab. 3, Fig. 2).

Finally, an unexpected higher dyspnea score at the end of maximal exercise was reported in MTE compared to CTE (Tab. 3).

**Benefits in “weak” over “strong” patients in muscle strength after intervention:**

Interestingly, even if all patients initially selected as the “Weak” subgroup (see below), did not performed exercise training, after home-based intervention, significant within-group improvement in TwQp ( $68 \pm 27$  vs.  $44 \pm 15$  N, after vs. before home sessions, respectively,  $p = 0.04$ ) and in MVC ( $190 \pm 63$  vs.  $145 \pm 58$  N, after vs. before home sessions, respectively,  $p < 0.01$ ) were observed. These improvements were significantly greater than in “Strong” patients (TwQp:  $+ 24 \pm 31$  vs.  $-6 \pm 12$  N, in “weak” vs. “strong”, respectively,  $p = 0.03$ ; and MVC :  $+ 45 \pm 34$  vs.  $+ 1 \pm 27$  N, in “weak” vs. “strong”, respectively,  $p = 0.03$ , Fig. 3). Furthermore, in “Weak” patients, gains in MVC were strongly inversely correlated to leg discomfort during maximal exercise ( $r = -0.77$ ,  $p = 0.02$ ).

## **DISCUSSION**

This study sought to evaluate the impact of poor quadriceps muscle strength on exercise tolerance and quality of life in severe and hypoxemic COPD patients and the benefit of a potential improvement in muscle strength in those parameters. For this purpose, after a prospective recruitment and investigation of severe COPD we compared 2 sub-groups on the basis of a TWQp lower (Weak) or greater (Strong) than 70 % of expected value<sup>9</sup>. The main results showed that in severe hypoxemic COPD patients, a quadriceps muscle weakness is related to worsening leg discomfort and dyspnea during maximal and constant workload cycle exercise. Furthermore, greater improvements in quadriceps muscle strength could be expected after home intervention in the patients who initially presented low quadriceps muscle strength. This gain was transferred into a lower perception of leg effort during maximal cycling exercise. In severely deconditioned COPD patients, a specific training of peripheral muscle strength would be an alternative strategy allowing to decrease leg effort and dyspnea perceptions in order to improve exercise tolerance.

### **Methodological considerations**

Dyspnea and leg effort evaluations during exercise were assessed using visual analogical scales. In order to minimize the influence of experimentator, in our study, procedures and encouragements were initially standardized and performed by two different persons, before and after intervention with a precise explanation of the limits (meaning of “0 points” and “10 points” scores, see methods) and a regular increase in symptoms with exercise intensity. None of the subjects were excluded.

Lack of physical activity level assessment before and after intervention is a limit of our study. Indeed, as physical activity has been recommended throughout the therapeutic education program (see methods), such an evaluation would have been useful in order to know the

specific role of exercise training in improving physical activity level in comparison with a global intervention. However, in this study, we mostly focused on quadriceps muscle strength and its relation with exercise tolerance in severely deconditioned patients. Furthermore, in these patients, physical activities are particularly reduced and usual questionnaires such as *Voorrips*<sup>46</sup> are difficult to use as in the elderly because not well tailored for COPD. Further studies are needed to assess the role of an increase in physical activity level in improving quadriceps muscle strength in such deconditioned COPD patients.

### **Muscle weakness and exercise tolerance**

A first issue was to assess the role of peripheral muscle weakness in poor exercise tolerance in severe and hypoxemic COPD patients, independently of ventilatory limitation. In our study, in the whole group of patients, we reported a 30% and 65% reduction in of TwQp<sup>9</sup> and MVC<sup>43</sup> expected values, respectively, which would confirm previous results showing a quadriceps muscle weakness in COPD patients<sup>10-13,47</sup> (Tab. 2). Furthermore, taking into account the positive and independent relationship between MVC and maximal exercise performance ( $P_{max}$ ), our results suggest a negative impact of muscle strength on exercise tolerance, independently of the ventilatory limitation during cycle exercise reported in mild to moderate COPD<sup>1,2</sup>. However, although patients had similar pulmonary and nutritional limitations, heterogeneity in muscle strength was found among patients (Tab. 2). Indeed we compared a subgroup of patients with low quadriceps muscle strength (“Weak” patients: TwQp < 70 N, n = 10) to another subgroup (« Strong », TwQp > 70 N, n = 8). (Tab 2). When exercise responses and perceptions during exercise were compared between subgroups, a greater dyspnea during constant workload exercise and a greater leg discomfort during maximal incremental exercise were observed in Weak patients (Fig. 1). Hence, in severe COPD,



peripheral muscle weakness may participate in symptom-limited end of exercise classically attributed to ventilatory limitation<sup>48</sup>.

Furthermore, such heterogeneity in muscle response in COPD patients had already been reported in recent studies<sup>10,11,14,48</sup>. Indeed, in COPD it has been reported that muscle strength depends on fat free mass<sup>11</sup>. However, a greater susceptibility to muscle fatigue and its perception could be observed in certain patients compared to others despite similar severity and morphological characteristics<sup>14,48</sup>. In our study, although a significant relationship was found between MVC and FFM in Weak patients ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.03$ ) suggesting that muscle weakness would be explained by a reduced muscle mass, we did not find significant between groups difference in FFM nor such alteration in exercise performance in the Weak group in (Tab. 2). This confirms that FFM which is a global estimation of muscle mass is not sufficient to discriminate COPD patients suffering from muscle weakness and particularly that of quadriceps, since muscle weakness is not homogenous among peripheral muscles<sup>6,9</sup>

Thus, in severe hypoxemic COPD patients, a greater muscle weakness would be associated with a lower tolerance during maximal incremental exercise independently of their high ventilatory limitation inducing worsening dyspnea and leg discomfort. Whereas FFM assessments was not sufficient enough to predict low performance during cycle exercise in these patients, quadriceps muscle strength may be considered as a more specific and useful clinical index.

### ***Potential mechanisms***

In the aforementioned study, a greater involvement of the glycolytic pathway had been suggested as a potential mechanism of reduced endurance in COPD patients which had shown

clear muscle fatigability after exercise (fall in TwQp > 15%)<sup>48</sup>. In our study, we did not investigate intrinsic characteristics of quadriceps muscle fibres. However, low muscle strength rather than muscle fatigability was reported, and whether a higher glycolytic pathway may be involved in such alteration is unknown. Conversely, marked physical inactivity may be a potential factor of muscle weakness in this study, since it is mostly reported in severe COPD patients<sup>24,49</sup> and considering its negative impact on muscle strength<sup>50,51</sup>. Indeed, reductions in muscle capillary density and oxydative enzymatic activity can be expected in human after detraining<sup>52</sup> and also a 10% increase in hybrid muscle fibers (type I/IIa, IIa/IIx et I/IIa/IIx) associated with a decrease in percentage of type I fibers (vastus lateralis) was reported after a long time bed-rest<sup>53</sup>. Furthermore, in a recent study in paraplegics, an increase in type II fibers percentage related to physical inactivity was associated with a reduction in muscle mass<sup>54</sup>, such as the more the total number of fibers was reduced, the greater was the percentage of hybrid fibers (I/IIA, IIA/IIx, and even I/IIA/IIx). Thus, the reduction in muscle strength reported in our study could be linked to a decrease in total number of muscle fibers. Since alterations in oxydative activity of quadriceps muscle have already been observed in COPD patients<sup>4,55</sup>, the lower quadriceps muscle strength observed in this study would reflect pronounced detraining which would have led to both muscle weakness and exercise intolerance.

Finally, the relationship between MVC and total score in CRQ reported in this study could be explained by the fact that a lower exercise tolerance linked to muscle weakness might have been associated with a reduction in intensity and time spent in daily activities leading in turn to a reduction in autonomy and quality of life.

### **Benefits of home intervention**

The first outcome of this study is that after a 3-month home intervention (CTE or MTE), significant improvements in quadriceps muscle strength, exercise tolerance (although very light) and quality of life were observed in all patients taken as a whole group. These results would confirm the benefit of weekly home-based therapeutic education in severe COPD patients as it has been previously observed<sup>42,56</sup>. Indeed, there is now evidence to suggest that it can improve health status<sup>42</sup>, reduce emergency visit and hospitalization<sup>42,56,57</sup>. Several mechanisms was suggested such as improvement in self-confidence and positives beliefs<sup>58</sup> leading to a better self-efficacy, but also be familiar with disease-related skills such as inhalation and breathing techniques (in particular during physical activities)<sup>56</sup>, leading to an increase in the level of daily activities. The lack of assessment of daily activities level in this study but, and to our knowledge, in the body of literature related to severe COPD patients, constitutes a limit of this analysis. Further studies are thus needed to better understand the role of such home interventions in improving the daily activities level in severe COPD patients.

Another important result of this study is that in very severe patients in which a poor benefit of training would be expected<sup>27</sup>, a greater increase in endurance time and in quality of life were reported when a specific multimodality program including exercise training and (nutritional and hormonal) oral supplementations is proposed during the home intervention in association with therapeutic education (MTE) (Tab. 3, Fig. 2). Although only 3 patients out of the 9 included in the CTE group were able to increase their  $P_{\max}$  by 5 W, all patients included in the MTE group demonstrated either an increase in  $P_{\max}$  (by 5 to 10 W) or a reduction in dyspnea at a given intensity of work (data not shown). The slightly higher dyspnea score observed after intervention during maximal exercise in MTE patients compared to CTE would be more probably attributable to the trend to higher performance realized in MTE rather than to a greater reduction in dyspnea during exercise in this group compared to MTE (Tab. 3).

These results confirm that the combination of exercise training with therapeutic education, associated with the use of modern therapeutic treatments would be relevant to increase exercise tolerance and quality of life even in severe and hypoxemic COPD, probably through an enhancement of their physical activity level<sup>59</sup>. Indeed, considering, the MTE group did not take advantage of hormonal anabolic treatment on FFM and quadriceps strength the role of this physical activity must be emphasized.

However, although an increase in MVC after the 3-month home intervention was reported in this study in the whole group of patients (CTE + MTE), no significant differences were found between groups in quadriceps muscle strength (TwQ or MVC). This suggests that the multimodality program did not induce greater improvement in muscle strength than therapeutic education alone in our severe COPD patients. Thus, one would wonder which patients got benefit in muscle strength after intervention and if such an increase would have been associated to significant improvements in other functional parameters. An interesting result of this study was changes in muscle strength (TwQp and MVC) in weakest patients (TwQp < 70 N, see below), were greater compared to Strong patients (Fig. 3). Furthermore, in these patients, gains in quadriceps muscle strength were transferred into a reduction in leg discomfort during cycle exercise (Fig. 4), suggesting a better exercise tolerance in these patients after a CTE or a MTE program. Thus, considering both the very poor tolerance during cycling exercise (< 8 min at 25 W, Tab.2) and the relevance of an improvement in muscle function in very severe COPD patients, a strength training program should be of particular interest prior to endurance training, in order to help them to better tolerate cycling exercise.

In conclusion, this study suggests a negative impact of quadriceps muscle weakness on exercise intolerance in severe hypoxemic COPD patients in term of worsening dyspnea and leg discomfort during exercise and to poorer quality of life. Furthermore, any intervention (therapeutic education and/or multimodality program) that contributes to enhance the physical activity level in these patients would permit to increase muscle strength, exercise tolerance and quality of life. However, greater improvement in exercise tolerance may be expected after home intervention when associated to a multimodality program including exercise training and nutritional and hormonal oral supplementations in very severe COPD patients, and, greater improvement in quadriceps muscle strength may be expected in patients who initially presented marked reduced muscle strength. In these patients, gains in muscle strength were transferred into a significant reduction in leg discomfort during exercise. Exercise training program included muscle strengthening may be relevant prior to endurance training in severe COPD patients associated with reduced muscle strength.

## ABBREVIATIONS

6MWD: 6-minutes walking distance

BMI: Body mass index

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

CRQ: Chronic respiratory questionnaire

CTE : Control therapeutic education group

FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in one second

FFM: Fat free mass

FVC: Forced vital capacity

HG: Handgrip strength

MRF-28: “*Maugeri Respiratory Foundation*” questionnaire (28 items)

MTE: Multimodality program plus therapeutic education

MVC: Maximal voluntary contraction

NS : Non significant

P<sub>max</sub>: Maximal intensity level (W) reached over maximal incremental exercise

TwQp: Potentiated quadriceps twitch tension

VE: Minute ventilation

**REFERENCES**

- 1 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2021-2031
- 2 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980
- 3 Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288-293
- 4 Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047
- 5 Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:S662-670
- 6 Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901
- 7 Decramer M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10:417-423
- 8 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813
- 9 Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:665-669
- 10 Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003; 123:1104-1111
- 11 Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, et al. Limb Muscle dysfunction in COPD: Effects of Muscle Wasting and Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc* 2005
- 12 Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:280-285
- 13 Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996; 19:549-555
- 14 Saey D, Debigare R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:425-430
- 15 Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, et al. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004; 125:2036-2045
- 16 Serres I, Varray A, Vallet G, et al. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17:232-238
- 17 Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, et al. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004; 125:2021-2028

- 18 Panton LB, Golden J, Broeder CE, et al. The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91:443-449
- 19 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109:207-212
- 20 Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, et al. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2004; 29:267-274
- 21 Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1022-1027
- 22 Innes JA, De Cort SC, Evans PJ, et al. Central command influences cardiorespiratory response to dynamic exercise in humans with unilateral weakness. *J Physiol* 1992; 448:551-563
- 23 O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1351-1357
- 24 Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129:536-544
- 25 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, et al. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995; 107:311-316
- 26 Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:763-781
- 27 Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-369
- 28 Jones DT, Thomson RJ, Sears MR. Physical exercise and resistive breathing training in severe chronic airways obstruction--are they effective? *Eur J Respir Dis* 1985; 67:159-166
- 29 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40
- 30 Kyle UG, Genton L, Hans D, et al. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr* 2003; 22:537-543
- 31 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117
- 32 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-381
- 33 Bourbeau J, Maltais F, Rouleau M, et al. French-Canadian version of the Chronic Respiratory and St George's Respiratory questionnaires: an assessment of their psychometric properties in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11:480-486
- 34 Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, et al. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur Respir J* 1999; 13:1293-1300
- 35 Janssens JP, Heritier-Praz A, Carone M, et al. Validity and reliability of a French version of the MRF-28 health-related quality of life questionnaire. *Respiration* 2004; 71:567-574



- 36 Andres PL, Hedlund W, Finison L, et al. Quantitative motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986; 36:937-941
- 37 Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:447-453
- 38 Vivodtzev I, Wuyam B, Flore P, et al. Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects. *Muscle Nerve* 2005; 32:326-334
- 39 Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* 1995; 18:593-600
- 40 Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, et al. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 1996; 490 ( Pt 2):529-536
- 41 Behm D, Power K, Drinkwater E. Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. *Muscle Nerve* 2001; 24:925-934
- 42 Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163:585-591
- 43 Debigare R, Cote CH, Hould FS, et al. In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21:273-278
- 44 Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999; 14:1304-1313
- 45 Stevens JE, Binder-Macleod S, Snyder-Mackler L. Characterization of the human quadriceps muscle in active elders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:973-978
- 46 Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, et al. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:974-979
- 47 Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:930-935
- 48 Saey D, Michaud A, Couillard A, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1109-1115
- 49 Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, et al. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25:181-183
- 50 Gillis A, MacDonald B. Deconditioning in the hospitalized elderly. *Can Nurse* 2005; 101:16-20
- 51 Booth FW, Gollnick PD. Effects of disuse on the structure and function of skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15:415-420
- 52 Mujika I, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:1297-1303
- 53 Gallagher P, Trappe S, Harber M, et al. Effects of 84-days of bedrest and resistance training on single muscle fibre myosin heavy chain distribution in human vastus lateralis and soleus muscles. *Acta Physiol Scand* 2005; 185:61-69
- 54 Vissing K, Andersen JL, Harridge SD, et al. Gene expression of myogenic factors and phenotype-specific markers in electrically stimulated muscle of paraplegics. *J Appl Physiol* 2005; 99:164-172
- 55 Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84:1573-1580

- 56 Bourbeau J, Nault D, Dang-Tan T. Self-management and behaviour modification in COPD. *Patient Educ Couns* 2004; 52:271-277
- 57 Gadoury MA, Schwartzman K, Rouleau M, et al. Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:853-857
- 58 Ferrini R, Edelstein S, Barrett-Connor E. The association between health beliefs and health behavior change in older adults. *Prev Med* 1994; 23:1-5
- 59 O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society. recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2003. *Can Respir J* 2003; 10 Suppl A:11A-65A

**Table 1:** Anthropometric and lung function characteristics at baseline

<b>Variables</b>	<b>All subjects</b>
	n = 18
<b>Sex (F/M)</b>	5/13
<b>Age, years</b>	62 ± 8
<b>Weight, Kg</b>	61 ± 12
<b>Height, m</b>	169 ± 7
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	21 ± 4
<b>FFM, kg</b>	43 ± 7
<b>FFM index, kg/m<sup>2</sup></b>	15.0 ± 1.8
<b>FEV<sub>1</sub>, L</b>	0.83 ± 0.31
<b>FEV<sub>1</sub>, %predicted</b>	29 ± 11
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	40 ± 16
<b>PaO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	61 ± 10
<b>PaCO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	45 ± 7
<b>pH</b>	7.41 ± 0.06

Data are presented as mean ± SD

BMI = body mass index; FFM = Fat free mass ; FEV<sub>1</sub> = Forced expiratory volume in one second

**Table 2:** Comparison of clinical characteristics, parameters obtained during exercise and quality of life in between “weak” and “strong” COPD patients

Variables	“Strong”: TwQp > 70 % predicted	“Weak”: TwQp < 70 % predicted	Between group comparison
	n = 8	n = 10	
FEV <sub>1</sub> , L	0.89 ± 0.41	0.78 ± 0.20	NS
FEV <sub>1</sub> , %predicted	30 ± 15	29 ± 8	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20 ± 3	22 ± 4	NS
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	62 ± 10	59 ± 9	NS
FFM index kg/m <sup>2</sup>	15.1 ± 1.6	15.0 ± 2.1	NS
<b><i>Muscle function</i></b>			
TwQp, N	103 ± 34	44** ± 15	< 0.001
MVC, N	237 ± 131	145 ± 58	0.06
HG, kg	80 ± 19	74 ± 27	NS
<b><i>Maximal incremental exercise</i></b>			
P <sub>max</sub> (W)	41 ± 13	40 ± 10	NS
HR <sub>max</sub> (bpm)	120 ± 24	129 ± 11	NS
VE <sub>max</sub> (L/min)	32.4 ± 6.8	30.5 ± 9.0	NS
VE <sub>max</sub> (% VMV)	101 ± 27	100 ± 20	NS
Dyspnea (0-10)	6.4 ± 1.7	7.5 ± 2.3	NS
Leg discomfort (0-10)	4.4 ± 2.9	7.1* ± 3.2	0.05
<b><i>Constant workload exercise (55% P<sub>max</sub>)</i></b>			
Time to exhaustion (sec)	499 ± 309	377 ± 200	NS
FC (bpm)	112 ± 21	118 ± 8	NS
VE (L/min)	27 ± 6	27 ± 5	NS
End test dyspnea (0-10)	4.8 ± 3.6	8.0* ± 2.3	0.05
End test leg discomfort (0-10)	3.1 ± 2.6	6.0 ± 3.4	0.08
Fall in TwQp after exercise, N	-17 ± 41	7 ± 22	NS
<b><i>6-minute walking test</i></b>			
Distance (m)	347 ± 191	304 ± 134	NS
Distance (%predicted)	60 ± 34	54 ± 23	NS
FcT6 (bpm)	95 ± 13	117* ± 18	0.02
SaO <sub>2</sub> T6 (%)	86 ± 6	84 ± 10	NS
<b><i>Health related quality of life</i></b>			
CRQ	77 ± 17	72 ± 12	NS
MRF-28	16 ± 8	11 ± 5	NS

Data are presented as mean ± SD

NS = Non significant (> 0.15); BMI = body mass index; FFM = Fat free mass; FEV<sub>1</sub> = Forced expiratory volume in one second; TwQp = potentiated quadriceps twitch tension; MVC = Maximal voluntary contraction; HG = Handgrip strength

**Table 3:** Patients characteristics, strength, exercise tolerance and quality of life measurements before and after home based-intervention (therapeutic education: CTE or supervised multimodality program including therapeutic education, exercise training and oral supplementations: MTE)

Variables	ALL SUBJECTS		MTE n = 9	CTE n =9
	Before	After	Changes	Changes
<b>BMI</b> , kg/m <sup>2</sup>	21 ± 4	21 ± 4	+ 0 ± 1	+ 0 ± 1
<b>FEV<sub>1</sub></b> , %predicted	29 ± 11	29 ± 11	+ 1 ± 3	+ 0 ± 4
<b>PaO<sub>2</sub></b> , mm Hg	61 ± 10	61 ± 12	+ 1 ± 7	- 1 ± 8
<b>FFM index</b> kg/m <sup>2</sup>	15.0 ± 1.8	15.2 ± 2.0	+ 0.2 ± 1.3	+ 0.2 ± 1.2
<b>Muscle function</b>				
TwQp, N	70 ± 39	82 ± 32	+ 17 ± 32	+ 7 ± 27
MVC, N	186 ± 105	220* ± 110	+ 32 ± 60	+ 36 ± 35
<b>Maximal incremental exercise</b>				
P <sub>max</sub> (W)	39 ± 11	40 ± 13	+ 3 ± 7	- 1 ± 5
HR <sub>max</sub> (bpm)	125 ± 18	120* ± 19	- 1 ± 8	- 7 ± 8
VE <sub>iso watt max</sub> (L/min)	32 ± 8	30† ± 8	- 2 ± 3	- 2 ± 4
End test dyspnea score (points/10)	7.4 ± 2.1	8.0 ± 3.0	+1.8\$ ± 2.1	0.1 ± 1.6
End test leg discomfort (points/10)	6.0 ± 3.4	5.2 ± 3.8	-2.1 ± 3.7	+0.4 ± 3.6
<b>Constant workload exercise (55% P<sub>max</sub>)</b>				
Time to exhaustion (sec)	402 ± 263	533 ± 582	+ 369\$ ± 578	- 107 ± 166
VE (L/min)	28 ± 5	27 ± 6	0 ± 5	- 2 ± 2
End test dyspnea score (points/10)	6.9 ± 3.3	6.9 ± 3.1	+ 0.8 ± 3.1	- 0.9 ± 1.0
End test leg discomfort (points/10)	4.9 ± 3.4	5.1 ± 3.9	- 0.4 ± 3.2	+ 0.4 ± 2.4
Fall in TwQp	-4 ± 32	-14 ± 26	-8 ± 37	-12 ± 23
<b>6-minute walking test</b>				
Distance 6MWD (m)	304 ± 158	328† ± 141	+ 11 ± 72	+ 36 ± 35
SaO <sub>2</sub> % (End 6MWD)	86 ± 8	88* ± 6	+ 2 ± 5	+ 3 ± 5
<b>Health related quality of life</b>				
CRQ	73 ± 15	83* ± 17	+ 12 ± 13	+ 8 ± 10
MRF-28	14 ± 7	12 ± 7	- 5\$ ± 8	+ 1 ± 3

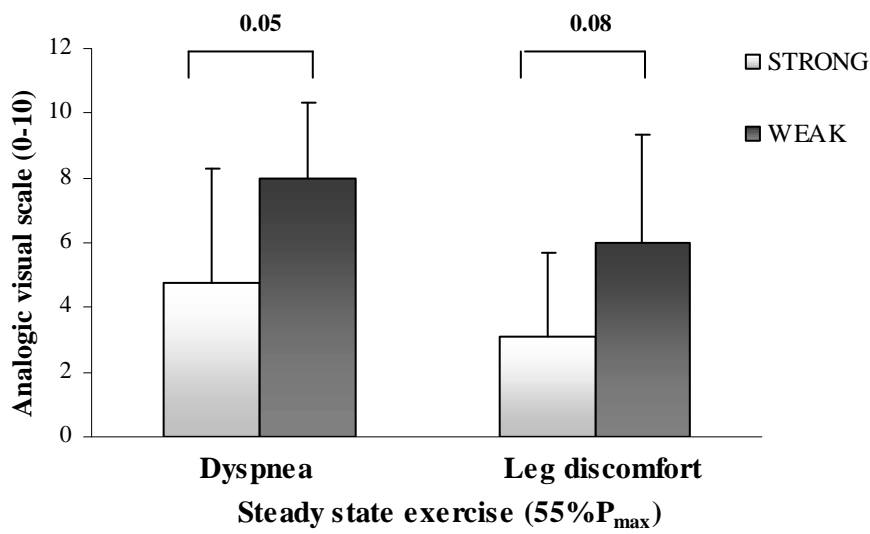
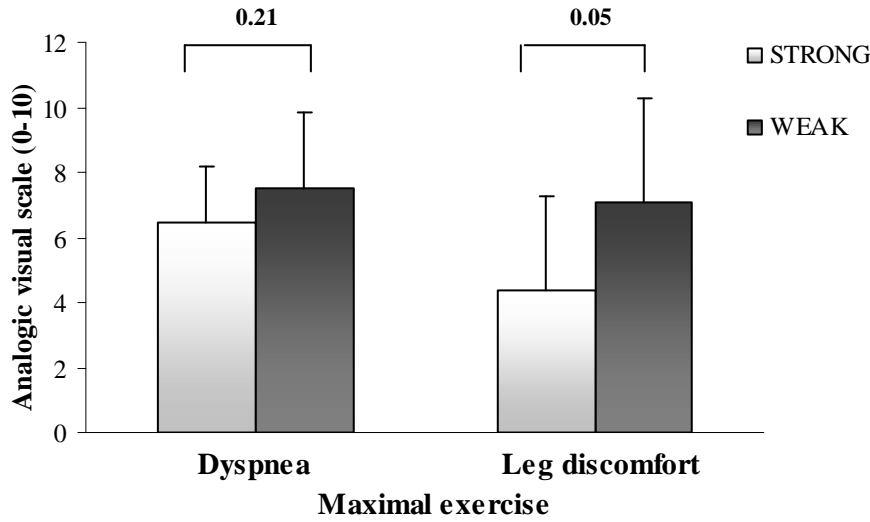
Data are presented as mean ± SD; VE<sub>iso watt max</sub> = minute ventilation at initial maximal workload; 6MWD = Six-minutes walking distance

\* Different from before (p < 0.05)

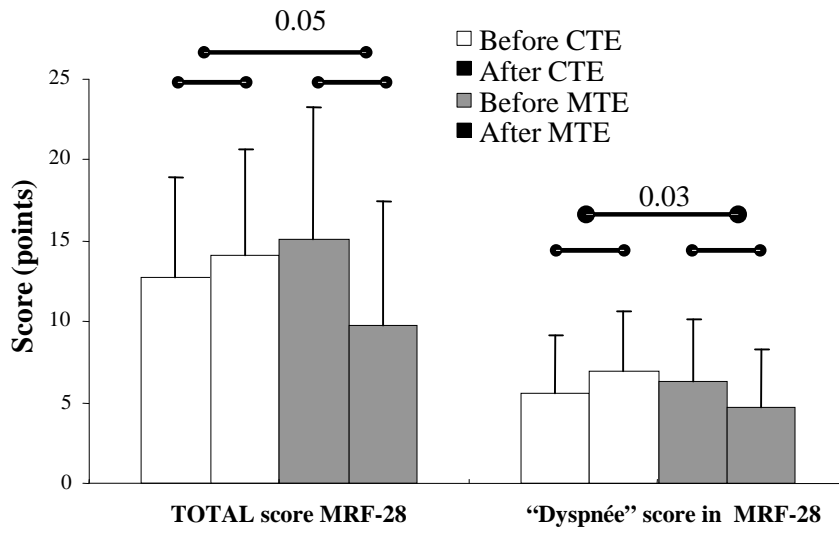
† Different from before (p ≤ 0.07)

\$ Difference between groups (p ≤ 0.05)

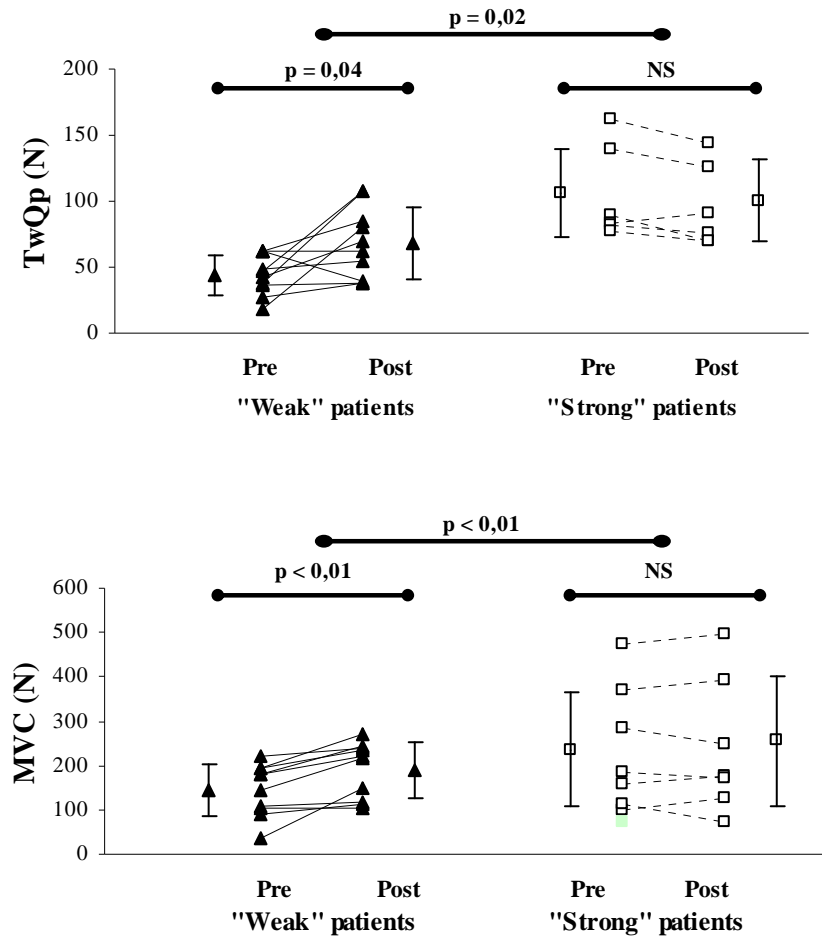
**Figure 1:** Exertional dyspnea and leg discomfort at end of maximal exercise (A) and during constant workload exercise (B) in “weak” (black sticks) and “Strong” COPD patients (white sticks)



**Figure 2:** Respective effects of MTE and CTE in total score and dyspnea score of the MRF-28 questionnaire.

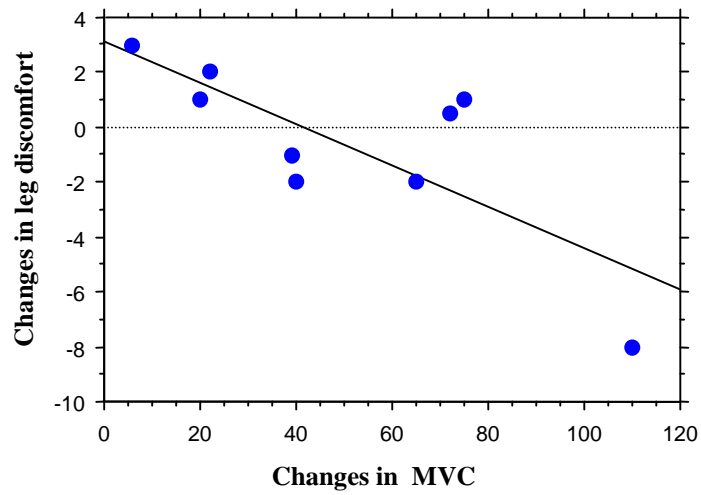


**Figure 3:** Respective effects of training on quadriceps muscle strength in “weak” (closed triangle shape) and “strong” patients (open square shape) when assessed by TwQp (A) or MVC (B).





**Figure 4:** Relation between changes in leg discomfort at end of maximal exercise and those in MVC during maximal exercise in “Weak” patients. (*Parametric variables, Pearson coefficient correlation:  $r = -0.77$ ,  $p = 0.02$* )



## **ETUDE III**

### **Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1-month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD**

I. Vivodtzev, JL. Pépin, G. Vottero, V. Mayer, B. Porsin, P. Lévy, and B.

Wuyam

**Chest, 2006 Jun; 129(6) : 1540-8**

## Résumé

Parmi les différentes modalités d'interventions, le réentraînement à l'effort est actuellement reconnu comme une thérapeutique susceptible d'améliorer la capacité fonctionnelle à l'effort des patients BPCO, mais les modalités du réentraînement à l'effort mettent principalement l'accent sur le développement de l'aptitude aérobie et ont peu d'effet sur la faiblesse et l'atrophie musculaire. Or, nous venons de montrer que la faiblesse musculaire a un impact sur la tolérance à l'effort des patients BPCO sévères et qu'une amélioration de celle-ci pourrait améliorer la tolérance à l'effort. De plus, parmi les modalités récentes d'amélioration de la force musculaire, l'électrostimulation des quadriceps est une technique dont la faisabilité et l'efficacité ont été démontrées récemment chez des BPCO modérés à sévères, aptes à un exercice général sur ergocycle. Nous avons ainsi posé l'hypothèse qu'un réentraînement spécifique de la force musculaire par électrostimulation des quadriceps, pourrait contribuer à réduire les symptômes d'intolérance à l'effort chez des patients BPCO très sévères et inaptes au pédalage en induisant une ré-augmentation de la force musculaire.

Dix-sept patients BPCO sévères et dénutris (VEMS:  $30 \pm 3$  % de la prédite, IMC =  $18 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>) ont ainsi été aléatoirement inclus dans un programme de réentraînement supervisé de 4 semaines constitué soit d'un programme d'exercices de mobilisation active des membres inférieurs et supérieurs (UR, n = 8), soit d'un programme associant un réentraînement par électrostimulation des quadriceps et les exercices de mobilisation active (ES + UR, n = 9). Les évaluations réalisées avant et après la période de réentraînement sont détaillées dans les fiches techniques N° 1 ; 2 ; 4 ; 6 ; 11-13 ; 16 et 17

Les résultats de cette étude montrent qu'un réentraînement par électrostimulation des quadriceps conduit à une augmentation de la force des quadriceps (Figure 1A, p. 270) et à une réduction de la sensation de dyspnée au cours des tâches de la vie quotidienne des patients (Figure 2, p. 271) de plus grande ampleur que la réalisation d'exercices de mobilisation active, chez des patients BPCO très sévères, très déconditionnés et dénutris. L'hypertrophie musculaire pourrait être impliquée dans l'amélioration de la force musculaire chez ces patients (Figure 3, p. 272). Enfin, ce type de séance présente l'avantage de ne pas nécessiter

d'exercices intentionnels susceptibles d'induire de sensation de dyspnée au cours des séances et constitue ainsi un exercice bien supporté par ces patients.

L'intérêt clinique est probablement essentiellement orienté vers les patients les plus déconditionnés et inaptes à la réalisation d'un programme de réentraînement sur cycloergomètre.

**Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1-month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD**

Isabelle Vivodtzev, MSc<sup>1</sup>; Jean-Louis Pépin MD, PhD<sup>1</sup>; Gabrielle Vottero, MD<sup>2</sup>; Valerie Mayer, MD<sup>2</sup>; Bernard Porsin, MD<sup>2</sup>; Patrick Lévy, MD PhD<sup>1</sup> and Bernard Wuyam MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lung function and Exercise Laboratory, Hospital A. Michallon, and Hypoxia Pathophysiology Laboratory (HP2), INSERM ESPRI 3745, Joseph Fourier University, Grenoble University Hospital, France

<sup>2</sup>Pulmonary rehabilitation center : Les Rieux, Nyons, France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to

Dr Bernard Wuyam  
EFCR  
BP 217 X  
38043 Grenoble. France  
(33) (0)4 76769211  
Fax: (33) (0)476765617  
E-mail address: [BWuyam@chu-grenoble.fr](mailto:BWuyam@chu-grenoble.fr)

Sources of support: Grants ATRIR: “ Bourse André DION ” Nyons, France

Running head: Electrical stimulation in severely deconditioned COPD

## ABSTRACT

**Study objectives:** Low body weight in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with worsening dyspnea, reduced leg-strength and poor prognosis. Classical rehabilitation strategies are then limited by reduced exercise tolerance. Thus, we proposed to evaluate whether electrostimulation (ES) was a beneficial technique in rehabilitation program in severely deconditioned COPD patients after an acute exacerbation.

**Design:** Randomized, controlled study.

**Setting:** Pulmonary rehabilitation center.

**Patients:** Seventeen patients with severe COPD ( $FEV_1$ :  $30 \pm 3$  % of predicted value) and low BMI ( $18 \pm 2.5$  Kg/m<sup>2</sup>).

**Methods:** Patients were randomly assessed either to usual rehabilitation alone (UR) or to a UR + ES program during 4 weeks. Quadriceps muscle strength, total muscle mass, exercise capacity and health related quality of life were measured before and after rehabilitation.

**Results:** ES + UR training induced a significant two-fold improvement in maximal voluntary contraction (MVC) compared to UR ( $97 \pm 71$  N, vs.  $36 \pm 34$  N, respectively,  $p = 0.03$ ) and resulted in a more significant improvement in dyspnea in daily tasks (decrease in the dyspnea domain score of MRF-28,  $-1.7 \pm 1.0$  vs.  $-0.2 \pm 1.2$  points, respectively,  $p = 0.05$ ). There was also a significant increase in walking distance and BMI after training in the ES + UR group ( $+63 \pm 40$  m,  $p = 0.01$  and  $+0.6 \pm 0.5$  Kg /m<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ , respectively). A significant relationship was found between changes in MVC and changes in muscle mass after training in the ES + UR group ( $r = 0.94$ ,  $p = 0.03$ )

**Conclusions:** Combination of ES and UR was associated with greater improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks than UR alone in severely disabled COPD with

low BMI. In this population, electrostimulation has revealed as a useful procedure in complement with usual pulmonary rehabilitation.

**Key words:** exercise pulmonary, nutrition malnutrition, rehabilitation pulmonary, electrical stimulation, chronic obstructive pulmonary disease

## ABBREVIATIONS

BMI: Body mass index

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

CTC: Corrected thigh circumference

ES: Electrostimulation

FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in one second

FVC: Forced vital capacity

LTOT : Long-term oxygen therapy

MM: Total muscle mass

MVC: Maximal voluntary contraction

NS: Non significant

QST: Quadriceps skin fold thickness

UR: Usual rehabilitation



## INTRODUCTION

Exercise training is a major component of pulmonary rehabilitation in patients with chronic pulmonary disease and positive effects on exercise tolerance are now well documented.<sup>1</sup> However, standard rehabilitation that essentially includes aerobic training with cycle or treadmill walk exercise is harder to perform in patients with major muscle deconditioning. In severe COPD with chronic resting breathlessness, repeated exacerbations and associated loss of muscle mass, not all patients are capable of exercising<sup>2</sup> and exercise training is thus not always possible to perform.<sup>3</sup> Improvement observed after exercise training is smaller in patients with severe dyspnea compared to patients with low to moderate dyspnea.<sup>4,5</sup>

The understanding of mechanisms of muscle dysfunction and their reversibility with rehabilitation is an important parameter to consider in COPD. Among muscular abnormalities affecting COPD patients, peripheral muscle weakness<sup>6,7</sup> is now recognized as an independent factor of co morbidity and of increased use of health care resources<sup>8</sup> in COPD.<sup>9-12</sup> In addition, a low body weight in COPD is associated with worsening of dyspnea, deterioration of both generic and disease-specific health related quality of life scores<sup>13</sup> and a lower exercise tolerance despite a similar degree of lung function impairment.<sup>14</sup> In a careful study of how reduction in fat free mass (FFM) (i.e. presumably a consequence of muscle wasting) impacts on leg (and arm) muscles strength and endurance, Franssen FM et al. recently showed that leg strength only was significantly reduced in FFM-depleted compared with FFM-non depleted COPD patients, although endurance (both for arms and legs) was similar in these sub-groups of patients<sup>15</sup>. This suggests that weakness rather than endurance may be an appropriate outcome to monitor in nutritionally depleted COPD patients

In order to increase muscle work performed in severely disabled underweight patients, neuromuscular electrical stimulation (ES) could be an alternative strategy. Numerous

investigations have shown its muscular benefits since the 80s in healthy humans<sup>16-19</sup> or in patients with muscle weakness associated with atrophy and intact innervation.<sup>20</sup> More recent studies showed an interesting beneficial effect of electrostimulation in chronic heart failure patients resulting in strength and endurance improvement, as well as central circulatory adaptations, and enhanced aerobic capacity.<sup>21,22</sup> Finally, preliminary results have been provided by several studies in COPD rehabilitation.<sup>23-25</sup> Until now, however, a limited number of patients have been studied and most of them were capable of performing cycle exercise and had normal BMI, reflecting a limited disability. Thus we prospectively studied the effects of 1-month rehabilitation on muscle function, exercise tolerance and the health related quality of life in 17 hospitalized COPD patients with very low BMI, randomly allocated with or without ES after an acute exacerbation.

## METHODS

### Subjects

The following procedures were in accordance with the standards of the committee of human experimentation of our institution that approved the study. Criteria for participation in the study were: 1) suffering from severe bronchial obstruction (COPD, and/or bronchiectasis) but no evidence of cardiovascular, renal or hepatic diseases; 2) forced expiratory volume in 1 second (FEV1)  $\leq$  50% predicted with a FEV1 to forced vital capacity (FVC) ratio  $<$  70%; 3) disability and malnutrition as established by a body mass index (BMI) lower than 22 Kg/m<sup>2</sup>; 4) quadriceps muscle atrophy (isometric maximal voluntary contraction  $<$  50 % predicted<sup>26</sup>); 5) inability to perform cycle exercise or extremely limited (less than 3-5 min) exercise tolerance at lowest workloads ( $<$ 20 Watts); 6) ability to perform experimental maneuvers; 7) all patients were recruited after a sojourn in an intensive care unit and/or an acute exacerbation requiring hospitalization, while they were subsequently admitted for one month as in-patients in the pulmonary rehabilitation center (Clinique “Les Rieux”, Nyons, France); 8) no acute respiratory failure at the time of the study; 9) signed informed consent. Seventeen patients were thus randomly allocated in rehabilitation (based on segmental exercises) associated with quadriceps electrical stimulation (ES + UR: n = 9) or rehabilitation alone (control group: UR: n = 8). Anthropometric data are shown on table 1.

### Study design

This was a randomized controlled study. All the patients were recruited after the first 3 days of hospitalization in the rehabilitation center and were randomized into the 2 different rehabilitation groups. In the UR group, patients performed a usual rehabilitation program (see below for details of training program). In the ES + UR group, patients performed the same

usual rehabilitation program and received additionally transcutaneous electrostimulation of the quadriceps muscles (see below for details of training program). All patients were evaluated two times: before and after the 4-week training program. Each evaluation session consisted of pulmonary function tests; a questionnaire based on dyspnea related quality of life; anthropometric measurements; a measure of the maximal isometric voluntary contraction (MVC) and the 6-minute walking distance (6MWD) test.

## **Measurements**

### *Pulmonary function tests*

All measurements were made according to the recommendations of the European Respiratory Society.<sup>27</sup> Pulmonary function tests included forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FCV) using the Jaeger spirometer (Masterscreenbody type B/IEC-601-1, Wurzburg, Germany) and a calibrated pneumotachograph. Subjects were asked to perform three maximal forced expiratory maneuvers (Labman software version 3.43, Copenhagen, Denmark). Arterial blood gas (PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub>) and pH were measured at rest while breathing room air using a blood gas analyzer (radiometer ABL system 625, Copenhagen, Denmark)

### *Quality-of-life questionnaire (MRF-28)*

The MRF-28 was chosen to assess patients health related quality of life. It is a self-administered disease specific questionnaire<sup>28</sup> recently validated in French<sup>29</sup>, and particularly close to their lifestyle. Three domains are investigated: “daily activity” (sensation of “dyspnea” in daily tasks); “cognitive function” (loss of memory and concentration capacity); and “invalidity”. For each of the 28 items, patients have to answer either “true” or “false”. Score is determined as a percentage of the ratio: number of “true” responses/total number of response (= 28). A high score in MRF-28 indicates a high degree of disability.

*Quadriceps muscle strength*

Subjects were studied seated on a dynamometer at 90° knee and hip flexion with the arms stretched along their body. The legs were fixed on the chair with belts around the thighs. Quadriceps strength was measured with a strain gauge tensiometer (Dempo technologies Co., Trevisio, Italia) linked to a digital recorder. The strain gauge transducer is designed to measure strength with a reliability of measurement of within +/- 0.1% in the range of 0-200 Kg. The signal induced was then recorded and analyzed using a specific software (Globus Italia s.r.l, Ergo Meter n°10085, DC: 6V1W, Trevisio, Italia). Patients achieved a knee extension with their 2 legs against a resistance during 3 seconds. Several attempts were performed for each subject separated by a three-minute resting period (the number of attempts varied from five to seven). A maximal test was accepted if the strength obtained varied minimally (less than 5%) during the plateau of the strength curve on the three best different trials. MVC was reported as the maximal value obtained.

*Quadriceps muscle composition*

Six patients in the ES + UR group and five patients in the UR group accepted to undergo anthropometric measurements. All circumference measurements of the legs were performed while subjects were maintained in a resting position. Measurements consisted in corrected thigh circumference determination of quadriceps skin fold thickness (QST), corrected thigh circumference (CTC) and total muscle mass (MM). All skin fold measurements were performed in a standing position and QST was given by ((anterior thigh skin fold thickness + posterior thigh skin fold thickness)/2). Corrected thigh, arm, and calf circumference (CTC, CAC, and CCC respectively) and total muscle mass (MM) were determined according to Lee et al.<sup>30</sup> In our laboratory, the mean between-session coefficient of variation of MM by this technique is 1.9% (range 0.1-4.7%) (n = 12, personal data).

*Six minute walking distance test*

The 6-minute walking distance test was performed in a 30m-long corridor, following the ATS guidelines.<sup>31</sup> Patients were asked to walk as fast as possible for 6 minutes. Only standardized phrases of encouragement were used during the test.<sup>31</sup> Oxygen desaturation was monitored throughout using a pulse oxymeter connected to an oxymeter carried on the subjects' back. Identical procedures were used before and after training. Measurements included walking distance, rest and 6-minute SpO<sub>2</sub>, end-test dyspnea (modified Borg scale: /10) and the presence or absence of desaturation to SpO<sub>2</sub> 88% or lower at the end of the test.<sup>32</sup> Supplemental O<sub>2</sub> was provided to each patient by nasal prongs in order to maintain SaO<sub>2</sub> > 90% with the flow usually used by the patients in their daily activities (3.5 ± 2 L/min and 3.0 ± 2 L/min for ES + UR patients and in UR patients, respectively).

### **Training protocol**

The UR program consisted of 4 days per week of active limb mobilizations, in a lying position on a physiotherapist table. The strongest patients also performed slow walking on a treadmill and 5 to 10 minutes arm-lifting exercise with a 2.5 Kg workload. All the exercises were supervised by a physical therapist in a group session. In addition, patients were enrolled to attend health education sessions, 1 day per week.

The ES program consisted in electrically induced contractions of the quadriceps, 4 times a week using an electro stimulator ("Sport 400" Compex Medical SA, Ecublens, Switzerland) with 3 surface patch electrodes applied on each quadriceps (one "8x4" cm and two "4x4" cm). Legs were laid on the bed. ES was performed over 30 minutes on both legs simultaneously. A symmetrical biphasic square pulsed current was used. Each session comprised of a 5-minute warm-up at 5Hz pulse width 400µs continuous electric current. Then during the following 25 minutes, the stimulator generated electrical impulses at 35Hz width 400µs lasting 7 seconds alternated with resting current at 5Hz pulse width 400µs lasting 8 seconds. The intensity

applied was set as the maximal tolerable intensity by the patient and was increased by 1 to 5 mA each day. This was a strategy allowing better tolerance to long stimulating exposure in severe COPD patients. The initial and final mean intensities were  $21 \pm 6$  and  $46 \pm 24$  mA, respectively.

### **Statistical analysis**

All data are expressed as the mean  $\pm$  SD. The level of significance for all tests was set at  $p < 0.05$ . The effect of training on muscle and functional parameters were analyzed using Wilcoxon's test for within-group comparisons. Data at baseline and changes after training were analyzed using Mann-Whitney U test for between-group comparisons. Relations between changes in muscle strength and changes in walking distance, quality of life or muscle mass after training were analyzed using Spearman correlation tests.

## RESULTS

### Patients studied

As a whole group (n = 17), patients exhibited severe chronic bronchial obstruction (mean FEV<sub>1</sub>: 30 ± 3 % of predicted value) and severe disability and malnutrition considering their very low mean BMI (18 ± 2.5 Kg/m<sup>2</sup>) (table 1). Both groups showed marked decrease in muscle strength (24 ± 18 and 22 ± 11 % predicted<sup>26</sup> in ES + UR and UR , respectively), muscle mass (49 ± 14 and 58 ± 8 % predicted<sup>30</sup> in ES + UR and UR, respectively), and 6 minute-walking distance (42 ± 14 and 39 ± 21 % predicted<sup>33</sup> in ES + UR and UR, respectively) (table 2). No significant difference was found between groups in anthropometric and lung function variables (table 1) and in muscle and exercise functional parameters (table 2) at baseline.

### Tolerance of ES sessions

All the patients performing ES training were able to complete the 16 sessions successfully. Subjective difficulty during ES as assessed by a modified Borg scale did not significantly change during the sessions (difficulty score was 2.2 ± 2.4 and 1.7 ± 1.6, p = 0.45, before and after training respectively) and remained tolerable.

Respective effects of rehabilitation in ES+UR versus UR patients

### Lung function and BMI

No significant change in lung function in either group was observed the beginning and the end of the treatment period which suggests that airway obstruction was a fixed determinant of exercise limitation. A small but significant improvement in BMI was observed in ES + UR patients (0.6 ± 0.5 Kg /m<sup>2</sup>, p < 0.02, table 2).

Muscle parameters



After the 4-week rehabilitation, MVC increased significantly in both groups (figure 1A) but a two-fold greater improvement was observed in ES + UR patients ( $97 \pm 71$  N, i.e. +35%, and  $36 \pm 34$  N, i.e. +14%, respectively,  $p = 0.03$ , table 2). Application of electrostimulation was associated with an improvement in corrected thigh circumference ( $35.1 \pm 6.7$  vs.  $34.1 \pm 6.5$  cm,  $p = 0.04$ , i.e.  $+ 3 \pm 3$  %) without significant modification in quadriceps skin fold thickness, related to an increased muscle mass ( $16.9 \pm 4.8$  vs.  $15.9 \pm 4.5$  Kg,  $p = 0.035$ , i.e.  $+ 6 \pm 4$  %, table 2).

#### **Exercise ability: Six minute walking test**

At baseline, no significant between-group differences were found in walking distance, in dyspnea score, or in resting and end-of-test 6-minute walk SpO<sub>2</sub>. After training, a statistically and clinically significant increase in walking distance was observed in ES + UR patients ( $+63 \pm 40$  m,  $p = 0.01$  i.e.  $11 \pm 7$  % predicted,  $p = 0.02$ ) while a smaller and non-significant improvement in distance was observed in UR patients ( $+30 \pm 38$  p = 0.08 i.e.  $6 \pm 7$  % predicted,  $p = 0.07$ , figure 1B). The between-group comparisons of changes in walking distance after training did not show significant differences, however ( $p = 0.12$ ).

#### **Health related quality of life**

No between-group difference was found at baseline in health related quality of life as assessed by the MRF-28 questionnaire. After training, a significant decrease in the score of the “dyspnea in daily tasks” domain of the MRF-28 questionnaire was reported in ES + UR group compared to UR group ( $-1.7 \pm 1.0$  vs.  $-0.2 \pm 1.2$ ,  $p = 0.05$ , Figure 2). Mean variation after training in the score of MRF-28 questionnaire in ES+UR patients was  $43 \pm 12$  versus  $58 \pm 13$  % ( $p = 0.035$ ) and  $53 \pm 24$  versus  $53 \pm 24$  % in UR patients ( $p = 0.85$ ).

#### **Potential explaining factors for differences**

In the ES + UR group, changes in muscle strength were highly correlated to changes in muscle mass ( $r = 0.94$ ,  $p = 0.03$ , Spearman correlation, Figure 3)

In the whole group of patients, a trend to a relationship was found between MVC measurement and walking distance at baseline (0.44,  $p = 0.06$ , Spearman correlation) and changes in muscle strength only tended to correlate with changes in walking distance ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.08$ , Spearman correlation, data not shown).

## DISCUSSION

This study sought to evaluate whether electrostimulation was a useful additive strategy to usual rehabilitation (U.R. i.e. active limb mobilization) in severely deconditionned COPD patients with low body mass index unable to perform cycle ergometry. Our results showed that electrostimulation was feasible and well tolerated by these patients. The main result of this study is that the combination of ES + UR enabled to improve quadriceps muscle strength and dyspnea in daily tasks to a greater extent than UR alone.

### *Effects of ES on muscle strength*

Compared to UR alone, ES + UR training was associated with a greater improvement in quadriceps isometric muscle strength (+35% vs. +14%,  $p = 0.03$ ). One limitation of our study would be that the tester was not blinded during effort dependant measurements. However, identical encouragements were used for both groups before and after training, and maximal strength value was accepted only if the percentage of variation of the three successive strength measurements performed by the patient was less than 5%. Thus, the probability for an overestimation of the post-training measurements was very low. Our result is in accordance with other recent randomized controlled studies which have reported significant increase in peripheral muscle strength in stable COPD. After a 6-week ES training in COPD ( $FEV_1 = 38\%$  predicted), Bourjeily-Habr et al. reported a significant improvement in isokinetic leg extension peak torque (+39%) compared to a sham electrostimulated group (Bourjeily-Habr et al). Neder et al. also showed an increase in isokinetic measurement of the quadriceps extension (+42%) compared to an untrained control group.<sup>24</sup> None of these studies, however, were performed in similarly disabled COPD patients after exacerbation. In a third study, performed in an intensive care unit that investigated the additional effect of ES with active

limb mobilization (ES + ALM), an increase in muscle strength was also suggested ('clinical score' of strength at  $2.16 \pm 1.02$  vs.  $1.25 \pm 0.75$ , after ES + ALM vs. ALM respectively,  $p = 0.02$ ). This was translated into a decrease in the number of days needed to go from bed to chair and thus time to leave IC. No direct evaluation of peripheral muscle strength and/or exercise performance were performed, however in that study.<sup>25</sup>

Using similar isometric measurement, muscle strength increase observed in our study was of greater magnitude than previously reported by Neder et al. using ES alone (+35% vs. +18%).<sup>24</sup> This was observed in spite of a shorter period of training (4-week in the present study vs. 6-week training in Neder's study) and with a lower mean maximal intensity achieved at the end of the training period (electrical intensity increased from  $21 \pm 6$  to  $46 \pm 24$  mA in our study, although it increased from 10-20 to 100 mA and from  $56.7 \pm 7.0$  to  $95.0 \pm 4.2$  mA in Neder et al. and Bourjeily-Habr et al. studies, respectively). There were several explanations for that. We used a lower intensity but a longer contraction time during the ES sessions. Thus, the contraction / relaxation time ratio in our protocol was two fold higher than those used for ES protocol in Bourjeily et al. and Neder et al studies (50% vs. 13% and 10 to 25%, respectively).<sup>23,24</sup> Moreover, the reduced leg adipose tissue observed in the present subgroup of patients (quadriceps skin fold =  $1.07 \pm 0.67$  mm, table 2) may have been a favorable factor in face of the low-intensity used, thus reducing electrical impedance to muscle activation. Finally, since sensory discomfort is related to electrically-induced current intensity<sup>34</sup>, lower intensity may have promoted an acceptable clinical tolerance of ES.

### ***Mechanisms of change in muscle strength***

Mechanisms for improvements in muscle strength observed after any form of training can be peripheral or central in nature. Although low frequency ES acts by direct stimulation of muscle fibers as reflected by changes in size<sup>35,36</sup> and/or biological profile<sup>37,38</sup> after chronic

stimulation, the hypothesis of an increase in strength due to changes in central neural activation levels must be considered in the present study. After bed rest, using twitch interpolation technique, Kawakami et al. have shown that muscle strength deficit can be of central origin i.e. a decreased ability to activate motor units.<sup>39</sup> This might have been reversed by voluntary and active mobilization.<sup>40</sup> When specifically looking for the benefits of electrostimulation, one limitation of our study is that we did not have a sham-electrostimulated group nor EMG data recorded during ES. Thus, one can speculate whether voluntary assistance during or in anticipation of ES may thus be a confounding factor for the increase in strength brought by the procedure. No specific instruction was given to add volitional muscle contraction simultaneously with ES. Whether contractions were in phase with (and presumably due to) ES could easily be checked by physiotherapist in these thin patients, and no clear or overt co-contraction (which could be volitionally performed) was detected. Furthermore, similar active limb mobilization program was performed in each group. Thus, although we cannot exclude that subconscious voluntary assistance had occurred, we believe that this is unlikely to explain the whole difference observed between in ES + UR and UR groups in the present study. As can be seen in figure 3, a close correlation between the increase in muscle strength and the increase in muscle mass was observed after training in the ES + UR group. The gain in strength, however, seemed of greater magnitude using ES in addition to UR (greater gain in strength per unit of gain in muscle mass) than in the UR group. Limited resolution of anthropometric measurements and/or the limited number of observations may act as confounding factors for this between-group difference, however. Although the correlation between muscle mass and strength observed in ES+UR would support the hypothesis of muscle hypertrophy obtained with ES, additional factors such as central activation improvement (due to active and volitional contraction associated with ES)

and/or improvement in excitation-transmission coupling may have also played a role. Additional observations may attempt to clarify this issue.

### *Effects of ES on exercise capacity*

Gains in quadriceps muscle strength, however, do not translate into short-term improvement in exercise capacity as reflected by the 6-min walking distance evaluation. Although a significant (and clinically noticeable<sup>41</sup>) increase in the walking distance was observed in the UR + ES group ( $63 \pm 40$  m,  $p = 0.01$ ), between-group difference in the walking distance improvement was not significant, however ( $p = 0.12$ ). A lower increase in walking distance was observed in the UR alone ( $30 \pm 38$ ,  $p = 0.08$ ). We cannot exclude that the lack of significance may be attributed to a  $\beta$ -type error and insufficient statistical power due to the small number of patients tested. Larger trials may be mandatory for definitive conclusions on positive effect of ES on exercise capacity and tolerance in similarly severe COPD patients previously suggested by previous authors in steady state COPD patients.<sup>23,24</sup>

Other studies have led to similar conclusions in moderate to severe COPD using different form of peripheral muscle training.<sup>42,43</sup> Vant' Hul et al, for instance, investigated the impact of strength on exercise capacity of COPD patients.<sup>44</sup> As an example, endurance work correlates with MVC, in moderate but not in severe COPD patients. This may also suggests that among the factors involved in the walking exercise performance, an increase in quadriceps muscle strength might have a variable impact on walking performance. Additionally, the quadriceps only, as a main muscle involved in static upright maintenance of the body, was trained in the present study. Weakness of untrained lower-limb muscles might have restrained the improvement in walking performance observed.

Finally, in our study, we did not report minute ventilation measurements. Others, (Bourjeily-Habr et al.) observed a small but significant decrease in dead space ventilation and perceived

exertion during exercise (Borg scale) in the ES group after training.<sup>23</sup> Thus, a decrease in ventilatory requirement during walking exercise after training could also be present in our study. Further studies are needed to determine the real impact of changes in muscle strength on walking performances and especially via a decrease in exercise induced ventilation at a given sub maximal exercise.

### ***Effects of ES on quality of life and BMI***

The greater decrease after training in the score of “dyspnea in daily tasks” domain, assessed by the MRF-28 questionnaire, in the ES+UR group compared to UR ( $p = 0.05$ ), is in accordance with the previous results observed in steady-state COPD<sup>24</sup> and would confirm the greater improvement induced by ES training in the dyspnea domain of health related-quality of life in COPD .

Interestingly, in our study, increased muscle function was associated with a 3% increase in BMI in ES + UR patients. In a recent study investigating the prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy (LTOT), the authors showed that BMI was the most powerful predictor of duration and rate of hospitalization, independently of blood gas levels and respiratory function.<sup>45</sup> Furthermore, an increase in BMI from  $< 20$  to  $20 < \text{BMI} < 24 \text{ Kg/m}^2$  would induce an increase in 5-year survival rates from 24% to 34% ( $p < 0.001$ ) in these LTOT COPD patients.<sup>45</sup> In this respect, a raise in BMI of  $0.6 \pm 0.5 \text{ Kg /m}^2$  as observed in the present study after a 4-week training program may have a real clinical interest. In comparison, a 8-week nutritional supplementation therapy (based on  $2812 \pm 523 \text{ KJ/24h}$  intake) had induced an increase in fat free mass of  $1.1 \pm 2.0 \text{ Kg}$ , ( $p < 0.001$ ), in depleted patients with COPD.<sup>46</sup>

In summary, ES can improve quadriceps muscle strength and dyspnea in daily tasks, independently of volitional exercise and without increase in self-perceived dyspnea during the training session, in a greater extent to that reported with an usual rehabilitation, in severely deconditioned and malnourished patients with COPD. ES clinical interest is probably essentially directed towards disabled patients unable to perform usual exercise on a regular basis as required in rehabilitation programs. In this context, ES may be a useful alternative in rehabilitation of severe and disabled COPD patients.



## REFERENCES

- 1 Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1-40
- 2 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, et al. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995; 107:311-316
- 3 Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:763-781
- 4 Jones DA, Rutherford OM, Parker DF. Physiological changes in skeletal muscle as a result of strength training. *Q J Exp Physiol* 1989; 74:233-256
- 5 Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-369
- 6 Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047
- 7 Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:S662-670
- 8 Decramer M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10:417-423
- 9 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2021-2031
- 10 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980
- 11 Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901
- 12 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813
- 13 Katsura H, Yamada K, Kida K. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med* 2005; 99:624-630
- 14 Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:485-489
- 15 Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, et al. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004; 125:2021-2028
- 16 Duchateau J, Hainaut K. Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20:99-104
- 17 Hainaut K, Duchateau J. Neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise. *Sports Med* 1992; 14:100-113
- 18 Maffiuletti NA, Martin A. Progressive versus rapid rate of contraction during 7 wk of isometric resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:1220-1227

- 19 Pichon F, Chatard JC, Martin A, et al. Electrical stimulation and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1671-1676
- 20 Magyarosy I, Schnizer W. [Muscle training by electrostimulation]. *Fortschr Med* 1990; 108:121-124
- 21 Maillefert JF, Eicher JC, Walker P, et al. Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18:277-282
- 22 Nuhr MJ, Pette D, Berger R, et al. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:136-143
- 23 Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:1045-1049
- 24 Neder JA, Sword D, Ward SA, et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57:333-337
- 25 Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124:292-296
- 26 Stevens JE, Binder-Macleod S, Snyder-Mackler L. Characterization of the human quadriceps muscle in active elders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:973-978
- 27 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40
- 28 Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, et al. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur Respir J* 1999; 13:1293-1300
- 29 Janssens JP, Heritier-Praz A, Carone M, et al. Validity and reliability of a French version of the MRF-28 health-related quality of life questionnaire. *Respiration* 2004; 71:567-574
- 30 Lee RC, Wang Z, Heo M, et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:796-803
- 31 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117
- 32 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-381
- 33 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387
- 34 Kramer JF. Effect of electrical stimulation current frequencies on isometric knee extension torque. *Phys Ther* 1987; 67:31-38
- 35 Cabric M, Appell HJ, Resic A. Effects of electrical stimulation of different frequencies on the myonuclei and fiber size in human muscle. *Int J Sports Med* 1987; 8:323-326
- 36 Cabric M, Appell HJ, Resic A. Stereological analysis of capillaries in electrostimulated human muscles. *Int J Sports Med* 1987; 8:327-330
- 37 Pette D. J.B. Wolffe memorial lecture. Activity-induced fast to slow transitions in mammalian muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16:517-528
- 38 Buchegger A, Nemeth PM, Pette D, et al. Effects of chronic stimulation on the metabolic heterogeneity of the fibre population in rabbit tibialis anterior muscle. *J Physiol* 1984; 350:109-119

- 39 Kawakami Y, Akima H, Kubo K, et al. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001; 84:7-12
- 40 Griffin L, Cafarelli E. Resistance training: cortical, spinal, and motor unit adaptations. *Can J Appl Physiol* 2005; 30:328-340
- 41 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-1282
- 42 Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19:1072-1078
- 43 Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:669-674
- 44 Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, et al. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2004; 29:267-274
- 45 Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123:1460-1466
- 46 Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19:120-127

**Table 1: Anthropometric and lung function characteristics at baseline**

<b>Variables</b>			<b>Between group comparison</b>
	<b>ES + UR</b>	<b>UR</b>	
	n = 9	n = 8	
<b>Sex (F/M)</b>	3/6	3/5	
<b>Age, years</b>	59 ± 15	68 ± 12	0.38
<b>Weight, Kg</b>	50 ± 9	50 ± 6	0.88
<b>Height, m</b>	169 ± 9	168 ± 7	0.96
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	18.1 ± 2.6	18.0 ± 2.4	0.88
<b>Tracheostomy</b>	2	2	
<b>FEV<sub>1</sub>, % predicted</b>	27 ± 3	34 ± 11	0.35
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	56 ± 12	42 ± 10	0.09
<b>PaO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	67.5 ± 10.3	70.6 ± 5.3	0.88
<b>PaCO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	45.1 ± 6.5	45.5 ± 5.9	0.99
<b>pH</b>	7.44 ± 0.05	7.42 ± 0.04	0.47

Data are presented as mean ± SD

**Table 2: Effect of training on muscle and exercise functional parameters.**

Variables	ES + UR				UR				Between group Comparisons	
	pre	post	var	p	pre	post	var	p	At baseline	Changes post-pre
		n = 9				n = 8				
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18.1 ± 2.6	18.7* ± 2.3	0.6 ± 0.5	0.02	18.0 ± 2.4	18.3 ± 2.2	0.3 ± 0.4	0.11	0.88	0.19
<b>Exercise functional parameters</b>										
<b>Walking</b>										
<b>Distance (m)</b>	185 ± 93	248* ± 80	63 ± 40	0.01	179 ± 123	209 ± 112	30 ± 38	0.08	0.75	<b>0.12</b>
<b>Walking Distance</b>										
(%predicted)	31 ± 16	42 ± 14	11 ± 7	0.02	33 ± 22	39 ± 21	6 ± 7	0.07	0.60	0.42
<b>Borg dyspnea score (/10)</b>										
	6.5 ± 2.3	6.0 ± 1.5	-0.5 ± 2.3	0.39	5.0 ± 2.9	6.0 ± 2.6	1.0 ± 1.2	0.07	0.27	0.07
<b>Muscular parameters</b>										
		n = 9				n = 8				
<b>MVC (N)</b>	279 ± 210	376* ± 205	97‡ ± 71	0.01	250 ± 126	287 ± 124	36 ± 35	0.04	0.77	0.03
		n = 6				n = 5				
<b>CTC (cm)</b>	34.1 ± 6.5	35.1* ± 6.7	1.1 ± 0.9	0.04	39.5 ± 3.5	39.6 ± 4.2	0.1 ± 1.5	0.99	0.10	0.23
<b>QST (mm)</b>	1.07 ± 0.67	1.10 ± 0.77	0.03 ± 0.21	0.75	1.16 ± 0.63	1.28 ± 0.90	0.12 ± 0.31	0.50	0.52	0.72
<b>MM (Kg)</b>	15.9 ± 4.5	16.9* ± 4.8	0.95 ± 0.58	0.04	19.0 ± 2.5	19.1 ± 3.2	0.03 ± 1.94	0.89	0.14	0.17

Data are presented as mean ± SD; BMI = Body mass index; MVC = maximal voluntary contraction; CTC = corrected thigh circumference; QST = Quadriceps skin fold thickness; MM = total muscle mass

\* Significantly different from pre

‡ Significantly different from UR

**LEGENDS FOR FIGURES**

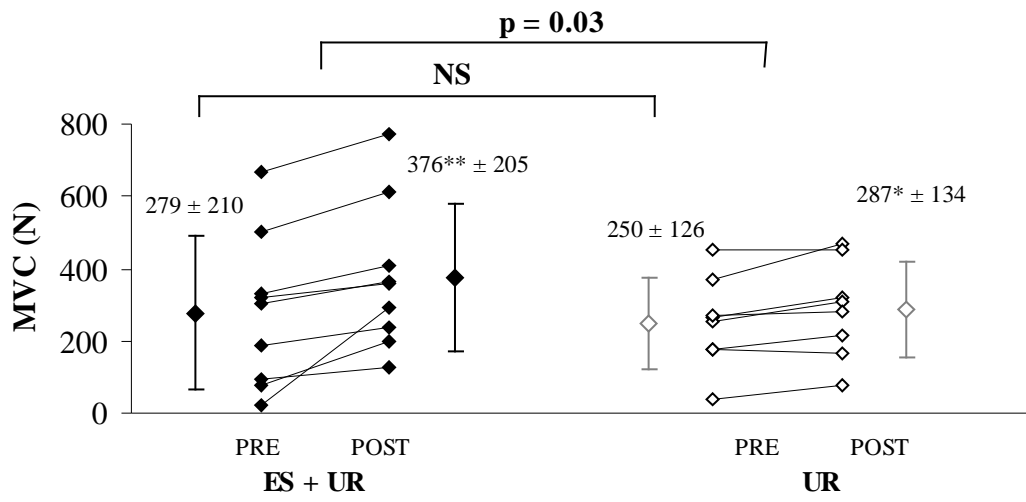
**Figure 1:** Individuals and mean values of maximal voluntary contraction (MVC) (1-A: diamond shaped) and walking distance (1-B: triangle shaped) measured before (pre) and after (post) the 4-week rehabilitation programs in ES + UR (black points) and in UR (white points) patients. \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0.01$ . Between-group comparisons were analyzed at baseline (NS) and between changes post-pre training ( $p = 0.03$  and  $p = 0.12$  for MVC and walking distance, respectively)

**Figure 2:** Changes after training in total MRF-28 score (Quality of life) and in the score of each domain assessed through the MRF-28 questionnaire, in ES + UR patients (black sticks) and in UR patients (white sticks). The score in “Dyspnea in daily tasks” was significantly reduced after training in ES + UR patients compared to UR patients ( $p = 0.05$ ).

**Figure 3:** Relation between changes in MM and changes in MVC after rehabilitation in ES + UR patients (black sticks) and in UR patients (grey sticks). Spearman correlation coefficient were  $r = 0.94$  ( $p = 0.03$ ) and  $r = 0.30$  ( $p = 0.54$ ), respectively.

**Figure 1**

A/



B/

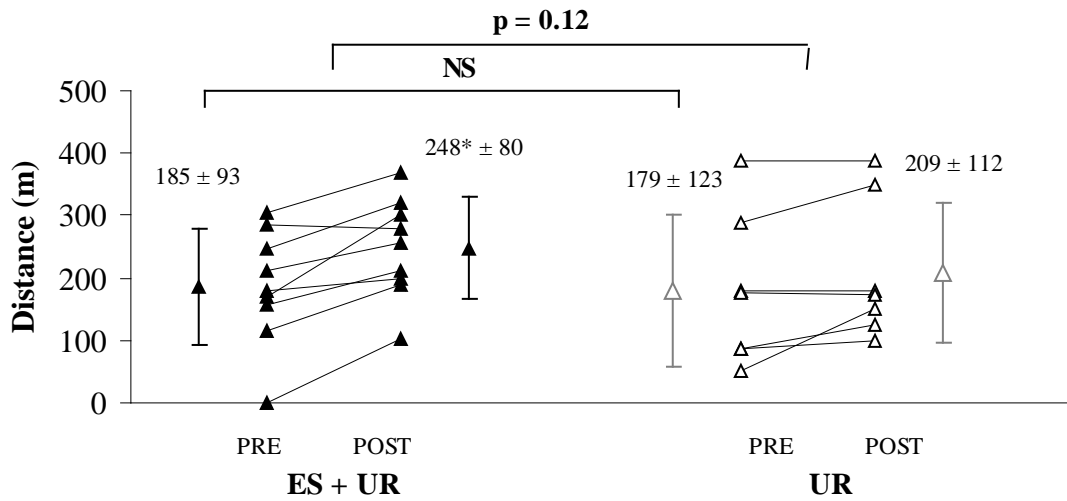


Figure 2

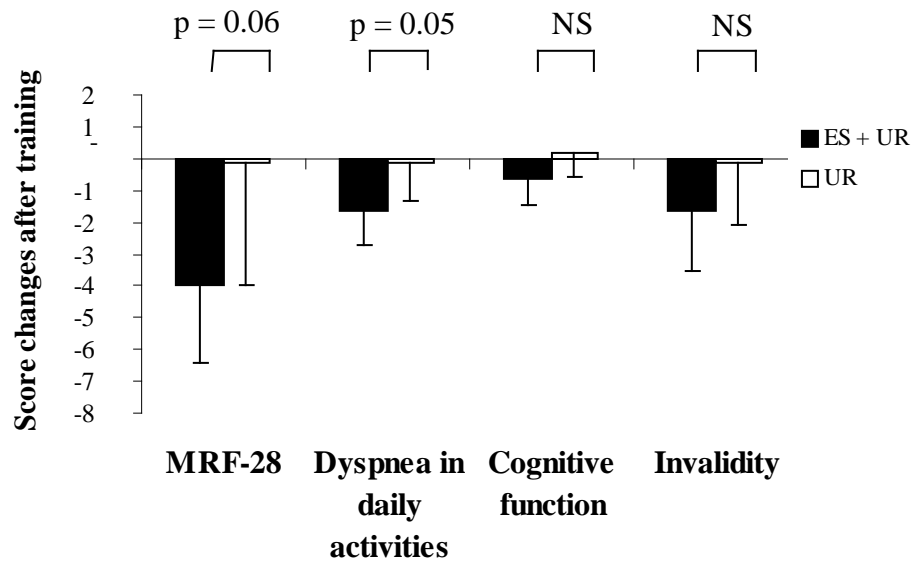
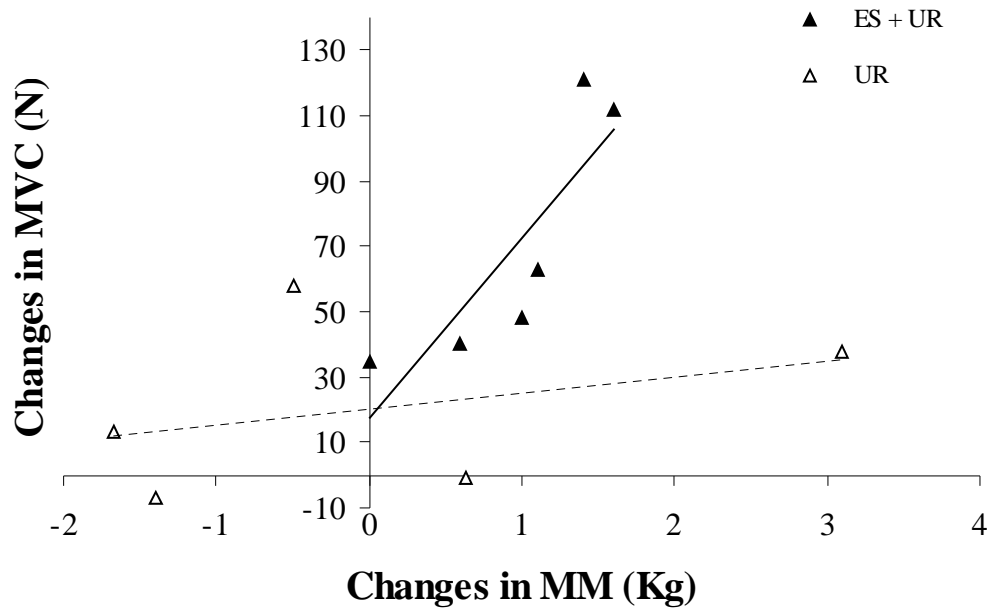




Figure 3



# **ETUDE IV**

## **Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned COPD patients: benefit of endurance training**

I. Vivodtzev, P. Lévy, P. Flore and B. Wuyam

*Muscle & Nerve* (En révision)

## Résumé

Nous avons vu que la faiblesse musculaire a aujourd'hui un rôle indépendant dans la réduction de la tolérance à l'effort des patients BPCO sévères. L'atrophie musculaire a généralement été invoquée pour expliquer la réduction de la force musculaire chez ces patients. Or, il existerait un impact négatif du désentraînement sur le degré d'activation centrale lors de la contraction musculaire chez des sujets sains. De plus, si une amélioration de la masse musculaire peut être attendue après réentraînement chez des patients BPCO, des mécanismes neuromusculaires peuvent également conduire à une augmentation de la force. Nous avons donc fait l'hypothèse qu'un déficit de l'activation centrale pouvait être en partie responsable de la réduction de force musculaire chez les patients les plus déconditionnés et que la restauration de l'activation volontaire après entraînement pourrait être impliquée dans l'amélioration de la force musculaire chez ces patients.

Le degré d'activation volontaire au cours de la contraction volontaire maximale du quadriceps a ainsi été évaluée chez treize patients BPCO sévères (VEMS:  $29 \pm 9$  % de la prédite, IMC =  $21 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>) et chez 8 sujets sains contrôles. De plus, un sous-groupe de 7 patients BPCO a été évalué avant et après un réentraînement en endurance d'une durée de 3 mois. Les évaluations réalisées avant et après la période de réentraînement sont détaillées dans les fiches techniques N° 1-3 ; 6 ; 7 ; 9 ; 12 et 15

Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe un déficit de l'activation centrale au cours de l'extension de la jambe chez les patients BPCO sévères comparativement à des sujets sains appariés en âge (Figure 2, p. 305) et que ce déficit est en partie responsable de la réduction de la force maximale volontaire observée au cours de cet effort. De plus, une amélioration du degré d'activation centrale maximale est observée après réentraînement chez ces patients (Figure 3 p. 306) conduisant à une amélioration de leur force maximale volontaire d'extension de jambe (Figure 4 p. 307).

La conclusion de cette étude est qu'un déficit d'activation central serait bien impliqué dans la réduction de force musculaire maximale chez les patients BPCO sévères et déconditionnés qui s'additionne à l'atrophie des fibres musculaires. Cet aspect est partiellement réversible après réentraînement, et peut expliquer l'effet bénéfique du réentraînement sur la force musculaire chez ses patients en absence de modifications de la masse musculaire. Enfin, nos résultats

valident la méthode d'évaluation de l'activation centrale au cours de la contraction volontaire chez le patient BPCO sévère ainsi que sa sensibilité à des adaptations musculaires subtiles.

**Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned COPD patients:  
benefit of endurance training**

Isabelle Vivodtzev, MSc<sup>1</sup>; Patrice Flore PhD<sup>1</sup>, Patrick Levy MD, PhD<sup>2</sup> and Bernard Wuyam  
MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Exercise & Health research Laboratory (Rex-s), Grenoble University Hospital, France

<sup>2</sup>Hypoxia PathoPhysiology Laboratory (HP2), INSERM ERI 0017, Joseph Fourier University,  
France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to

Dr Bernard Wuyam  
*Exercise & health research (Rex-s)*  
CHU de Grenoble. Hôpital Sud.  
Avenue de Kimberley  
BP 185  
38042 Grenoble - Cedex 09.  
Telephone number : (33) (0)4 76 76 22 90  
Fax number: (33) (0)4 76 76 56 17  
E-mail address: [BWuyam@chu-grenoble.fr](mailto:BWuyam@chu-grenoble.fr)

Sources of support: Grants from Conseil scientifique AGIR@dom, and from « Délégation à la  
recherche clinique du CHU de Grenoble » awarded to B. Wuyam.

**Running head: Voluntary activation in severe COPD**

**Voluntary activation during knee extension in severely deconditioned COPD patients:  
benefit of endurance training**

Voluntary activation during maximal muscle contraction was poorly studied in COPD. However, a decrease in volitional activation has been reported as a consequence of age, chronic hypoxemia and/or detraining, leading to reduction of strength. Thus, this study aimed to describe voluntary neuromuscular activation of quadriceps muscle in severely deconditioned COPD patients. Thirteen COPD patients and 8 age-matched healthy subjects were studied. Maximal exercise tolerance, fat free mass and quadriceps maximal voluntary contractions (MVC) were assessed. Magnetic stimulation of the femoral nerve was used to measure maximal quadriceps twitch tension (TwQp) and the recruitment fraction (RF) using twitch interpolation at 4 different submaximal intensities of force. Assessment of maximal RF (MRF) was based on the estimation of maximal achievable strength (extrapolated from relationship between evoked and voluntary force) and compared to the true MVC. MRF were significantly lower in COPD than in healthy control subjects ( $89 \pm 20$  vs.  $109 \pm 6$  %,  $p < 0.01$ ). Furthermore, seven patients out of the COPD group completed a 3-month endurance training. After rehabilitation, COPD patients exhibited higher MVC ( $+24 \pm 26$  N), associated with a slightly higher MRF ( $+10 \pm 11$ %) and RF at 85 %MVC ( $+10 \pm 12$ %). Changes in MRF were independently associated to changes in MVC ( $r = 0.85$ ,  $p 0.03$ ). Lower quadriceps muscle strength in severely deconditioned COPD could be partially explained by a lower ability to activate quadriceps muscle fibers during contraction which may add its effects on muscle atrophy. This effect could be partially reversed after training.

**Key words:** voluntary activation; severe COPD; muscle strength; endurance training; quadriceps.

## INTRODUCTION

Peripheral muscle dysfunction is a major prognosis factor associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and contributes to exercise intolerance in these patients<sup>25,22,36</sup>. Among muscular abnormalities affecting COPD patients, peripheral muscle weakness<sup>19,9</sup> is now recognized as an independent factor of survival, and increased use of health care resources in COPD.<sup>12,25,22,7,38</sup> Understanding mechanisms of muscle weakness and its reversibility after rehabilitation is important to consider in order to improve treatment of this disease.

Reduced quadriceps maximal isometric voluntary contraction (MVC) has been reported in COPD<sup>7,33,16,19</sup>. This has usually been attributed to muscle atrophy<sup>6,11</sup>. Moreover, this has been emphasized by more recent studies which suggest also a reduction in the quadriceps twitch tension<sup>42,34,33,44</sup>, an evoked-muscle response induced by (magnetic) peripheral stimulation. Maximal twitch tension is a non-volitional marker of muscle contractile apparatus function and/or excitation contraction coupling, but independent of central activation factors.

Central activation failure, however, may also lead to a reduction of the force output of the muscle by various mechanisms : limited recruitment of muscle fibers and/or incomplete maximal discharge of the recruited motor units<sup>48</sup>. For example, a decrease in volitional activation has been reported after knee injuries<sup>27,5,50</sup> and interestingly, in both the injured and the uninjured limbs after anterior cruciate ligament rupture, a response presumably reflex in nature<sup>49</sup>. A decrease in volitional activation has also been reported as a consequence of age<sup>26</sup>. In addition, central activation failure has been proposed as a consequence of chronic hypoxemia on central nervous system<sup>13,15,53</sup>. Indeed, in normal subjects, acute exposure to hypoxia leads to altered performance in skeletal muscles, attributed to depression of the central drive during sustained contractions, whereas the peripheral muscle response to

electrical stimulation per se may not be affected or even improved<sup>13</sup>. In chronically hypoxemic COPD patients, altered maximal performances (i.e. reduced strength and reduced EMG electrical activity affecting both low and high frequencies) are partially reversed by the addition of O<sub>2</sub> enriched inhaled gas mixture<sup>53,15</sup>.

Finally, reduced physical activity as frequently seen in COPD<sup>41,45</sup> may have deleterious effects on central activation. A decline in voluntary activation of the knee extensor during MVC was elicited after 20 days of bed-rest, which was prevented by daily isometric strength training<sup>29</sup>. These latter studies thus suggest the possible role of detraining and reduced physical activity on the degree to which a subject can voluntarily activate its quadriceps muscle during brief volitional contraction.

Using twitch interpolation technique during maximal voluntary contraction (as initially proposed by Merton)<sup>39,47</sup>, maximal activation of quadriceps muscle can be studied.. In the present study, we aimed at assessing voluntary activation during knee extensor volitional contractions in severely deconditioned COPD patients and to investigate its adjustment after a 3-month rehabilitation program. Quantification of skeletal muscle activation during voluntary contractions was made by the recruitment fraction estimated from twitch interpolation using magnetic stimulation of the femoral nerve.



## MATERIALS and METHODS

### Subjects

The following procedures were in accordance with the standards of the Committee of Human Experimentation of our institution that approved the study. Thirteen patients were thus included in the COPD group (3 females / 10 males) and eight age-matched healthy subjects (8 males) were recruited in the normal group. Criteria for participation in both groups were (i) obtainable informed consent, (ii) ability to perform experimental maneuvers, (iii) being free of any potential contraindications to the use of magnetic stimulation (e.g. pace maker, metallic clips near the site of the stimulation). Criteria for participation in the COPD group were: 1) suffering from severe bronchial obstruction but no evidence of cardiovascular, renal or hepatic diseases; 2) forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ )  $\leq$  50% predicted with a  $FEV_1$  to forced vital capacity (FVC) ratio  $<$  70%; 3) poor exercise tolerance (maximal workload ( $W_{max}$ )  $<$  50% of predicted values); 4) no acute respiratory failure at the time of the study). Criteria for participation in the healthy control group was also not to exceed a twice-weekly physical activity and not to have been involved in intense physical activity in the 24 hours before each test. Furthermore, in order to assess the effect of exercise training on voluntary activation during quadriceps contraction, seven out of thirteen COPD patients (6 males and 1 female) were enrolled in a 3-month endurance training program, after which re-evaluation was performed.

### Protocol

All patients were recruited after a medical examination performed in hospital. After evaluations at rest consisting in assessment of anthropometric evaluation, respiratory function, ECG and body composition, subjects performed a maximal incremental cycling exercise. For all subjects, muscle strength measurements were performed in a separate session. In the 7

COPD patients enrolled in the training program, identical muscle strength evaluations were made after training.

## **Methods**

### ***Pulmonary function tests***

Standard pulmonary function tests including forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FCV) were performed in patients and healthy subjects. All measurements were made according to the recommendations of the European Respiratory Society.<sup>43</sup> Subjects were asked to perform three maximal forced expiratory maneuvers, using calibrated pneumotachograph (Vmax system 229 SensorMedics, California, USA). Measurement of arterial blood gases (i.e. [PaO<sub>2</sub>] and [PaCO<sub>2</sub>]) and pH were measured at rest while patients breathed room air using a blood gases analyzer (system radiometer 625 radiometer ABL, Copenhagen, Denmark)

### ***Body composition***

Free-fat mass (FFM) was measured by bioelectrical impedance analysis at 50 kHz and equation from Kyle and al. was used<sup>31</sup>

### ***Exercise testing***

Subjects were seated on an electrically braked ergocycle (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany) driven by the Vmax system 229 software (SensorMedics, California, USA). Subjects were monitored using 12-derivations ECG, a heat wire pneumotachograph and pulse oxymetry. After a 2 minutes warm up period at 20 and 50 W in COPD and healthy subjects respectively, a progressive stepwise exercise was performed up to the individual's maximal capacity. Each exercise step lasted 1 minute and workload increments of 5 and 15 watts/min were used in COPD and healthy subjects, respectively. The peak workload sustained ( $W_{max}$ )

was used as an index of exercise tolerance and as a basis for the rehabilitation program in trained COPD group (n = 7).

### ***Quadriceps strength measurements***

For all strength measurements, subjects were studied seated on a dynamometer at 90° knee and hip flexion with their arms stretched along their body. Quadriceps strength was measured with a strain gauge tensiometer (Dempo technologies Co, maximal capacity: 300 kg, Trevisio, Italia) linked to a digital recorder. The signal induced was then recorded and analyzed using specific software (Globus Italia s.r.l, Ergo Meter n°10085, DC: 6V1W).

### ***Isometric maximal voluntary contraction (MVC)***

Subject was asked to achieve a maximal knee extension with his dominant leg against resistance during 3 seconds. In order to avoid the use of quadriceps agonist muscles, the pelvis and the back were strapped on the chair<sup>2</sup>. Verbal encouragements were attended to the subjects for the entire duration of the contraction. In order to warm-up and to familiarize the subject with the apparatus, various attempts were performed by each subject at a perceived exertion of 50-70% of maximal effort. Then, subjects were asked to performed several attempts at maximal intensity separated by a two-minutes resting period. The signal was inspected at the end of each attempt and the subject informed of the value achieved, and whether a plateau of sufficient duration (3 seconds) had been obtained. Maximal test was accepted if the strength obtained varied minimally (less than 5%) during the plateau at three different trials. The number of attempts varied from five to seven. MVC is reported as the maximal value obtained.

### ***Magnetic stimulation of the femoral nerve***

Magnetic stimulation of the femoral nerve was used to apply stimuli to the knee extensor through a 90-mm circular coil powered by two Magstim 200 stimulator (Magstim Co.Ltd, Carmarthenshire, Wales, UK) synchronized in a bi-stimulation module (BiStim). Each unit

delivers a maximum field of 1,65T at full intensity, and the 2 stimulations were delivered at a fixed 10 ms interval. The power output of the magnetic field was set as a fraction of the maximal power output delivered by each stimulator and progressively increased until 100%. The coil head was positioned firmly against the skin of the thigh, over the femoral triangle area, and the site of the maximal magnetic field (center of the coil) was placed over the femoral nerve. Iliac crest was used as a fixed point in order to maintain the coil at the same point for all the measurements of the study. The optimal position of the coil was checked at a low intensity (50% of maximal output delivered by the stimulator). Femoral nerve is selectively stimulated by the magnetic field and results in a non-volitional knee extension<sup>42,28</sup>. The evoked-muscle response measured was the maximal quadriceps twitch tension (TwQ). The supra maximal nature of the stimulation and the reproducibility have previously been established in our laboratory<sup>51</sup>.

#### ***Potentiated quadriceps twitch tension (TwQp)***

TwQp is the evoked-muscle response induced by supra maximal stimulation performed 1,5-5 sec after a maximal voluntary contraction (a 3s-MVC)<sup>1,17,18,3,28</sup>. Thus, subjects were asked to perform a 3s-MVC followed by full relaxation of their quadriceps, and the stimulation was applied 1,5 sec after . Five attempts (interspersed with two-minute recovery periods) were performed. TwQ measure was accepted if MVC was at most 5% lower than the MVC previously assessed. The mean of 5 consecutive valid tests was accepted as TwQp. This potentiated twitch measure was chosen as the reference for the subsequent voluntary activation study (see below)<sup>47</sup>

#### ***Interpolated twitch tension (TwQi)***

The interpolated twitch technique<sup>39</sup> was used to provide an estimate of the conditions in which muscle activation occurs. Briefly, subjects were asked to produce a contractile force at a perceived intensity of approximately 20, 40, 60 and 80 % of maximal effort, in 4 successive

attempts (separated by a two-minute recovery period) and to maintain such contractile effort for 3 s until the stimulus was triggered. Force was checked after each test and accepted if it was within 5% of the targeted force and if a 2 s plateau could be observed before stimulation (The mean total number of attempt per patient was  $5 \pm 1$  for the whole group of subjects and for the whole session of TwQi measurements). Mean force intensity recorded were  $14 \pm 5 \%$ ,  $36 \pm 4\%$ ,  $64 \pm 7\%$  and  $87 \pm 5\%$ , in COPD group, and  $14 \pm 5 \%$ ,  $36 \pm 5\%$ ,  $64 \pm 6\%$  and  $84 \pm 4\%$  in control group, respectively. In TwQ interpolation interpretation, one expects that when a subject produces muscle contractions at incremental intensities, an increasing number of muscle fibers are activated until MVC. Thus, at each intensity of voluntary contraction, the additional superimposed torque (TwQi) is indicative of the amount of fibers which are free for additional activation (and not already engaged in the contraction) at the time of stimulus (Fig. 1A). For a given intensity level of voluntary contraction, the higher the superimposed TwQi evoked force, the higher the number of inactivate motor units i.e. the lower the level of recruitment of fibers for voluntary activation. To quantify voluntary activation at each intensity level of contraction, the recruitment fraction (RF) was calculated as:  $[1 - (\text{TwQi}/\text{TwQp})] * 100$  (Eq 1), and plotted against the corresponding amount of force produced expressed as a percentage of MVC<sup>4,10</sup> (Fig. 1B).

From this, volitionally-driven maximal recruitment fraction of muscle fibers (MRF) was assessed. In the present study, this was based on the estimation of maximal achievable strength<sup>47</sup> (extrapolated from sub-maximal data) and compared to the maximal strength actually achieved (MVC). Maximal RF (MRF) was thus determined by expressing the MVC force as a percentage of the estimated true maximum (i.e. MVC / extrapolated MVC ratio). The mean MRF was thus reported in COPD patients and normal subjects, the level of voluntary activation being proportional to this ratio.

### ***Endurance training program***

Seven out of the 13 COPD patients underwent a two-weekly supervised exercise training at home on a cycle ergometer (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany). Each session lasted from 10 to 30 minutes, three times a week for 12 weeks. Intensity was initially fixed at 50% of initial  $W_{max}$ . As soon as through 3 consecutive sessions, exercise was well sustained during 30 minutes, the workload could be increased by 5w.

### **Statistical analysis**

All data are expressed as the mean  $\pm$  SD. Between group's comparisons of mean anthropometrics, quadriceps strength measurements and RF were analyzed by Mann Withney U test. Differences in voluntary activation at increasing strength intensity levels and between groups were analyzed by repeated-measures analysis of variance (ANOVA). In trained COPD, whitin-group changes after training in functional parameters, muscle strength and voluntary activation were analyzed using Wilcoxon's test for within-group comparisons. Correlations between continuous variables and changes after training were made using simple regressions with the Spearman's correlation coefficient and multiple regression analysis. The level of significance for all tests was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Patients studied

Characteristics of the subjects are shown in table 1. No significant difference in age was found between COPD and control subjects. As expected, COPD patients exhibited severe chronic bronchial obstruction and severe disability compared with control subjects, considering their low FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub> and exercise tolerance ( $W_{\max}$ , table 1). A trend to significant lower BMI and a lower FFM index were also observed in the COPD group, which could be explained by a significantly lower weight in this group. Although we did not directly monitor physical activity in this study, control subjects displayed fitness level usually encountered in sedentary subjects ( $W_{\max} = 83 \pm 25\%$  of predicted values).

### Quadriceps strength measurements

As shown in table 2, COPD patients exhibited significant quadriceps weakness with a 48 % reduction in non-volitional strength (TwQp) and a 49% reduction in volitional strength (MVC), compared to age-matched control subjects.

### Voluntary activation at baseline

A typical raw trace and the RF curve during isometric knee extension at 4 increasing intensities (see methods) are shown for a typical individual (Fig. 1A and 1B, respectively). A linear relationship between recruitment fraction (RF) and volitionally-produced force (as expressed in % MVC) could be adequately observed in all subjects. Mean individual linear coefficients of correlation were high in all subjects of both groups and did not differ between groups ( $0.89 \pm 0.08$  vs.  $0.96 \pm 0.03$ , in COPD and control group, respectively,  $p = 0.31$ ). From this, as assessed by maximal recruitment fraction (MRF), the ability to maximally activate

quadriceps muscle strength was significantly lower in COPD group, compared with control subjects ( $89 \pm 20$  vs  $109 \pm 6$  %, respectively, Fig. 2). Furthermore, voluntary activation (RF) was lower in COPD than in age-matched control subjects at submaximal intensity, a difference that was constant over the whole range of intensities ( $p = 0.03$ , Fig. 2).

Taking all subjects as a whole group, significant relationships were found between MVC and (i) TwQ ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.001$ ), (ii) MRF ( $r = 0.47$ ,  $p = 0.03$ ) and (iii) FFM ( $r = 0.47$ ,  $p = 0.04$ ) and between MRF and resting  $\text{PaO}_2$  ( $r = 0.57$ ,  $p = 0.007$ ). No relationship with resting  $\text{PaO}_2$  was observed in the subgroup of COPD, however. Using linear multiple regression analysis, both TwQ ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ) and MRF ( $r = 0.15$ ,  $p = 0.02$ ) but not FFM ( $r = 0.05$ ,  $p = 0.09$ ) were independently associated with the variance of MVC.

### **Effect of training on muscle strength and voluntary activation**

All COPD patients enrolled in the endurance training program completed the 12 weeks sessions successfully. Mean exercise intensity achieved during the training program increased from  $21 \pm 5$  to  $26 \pm 5$  W ( $p = 0.02$ ). After training, BMI increased from  $23 \pm 4$  to  $24 \pm 5$   $\text{kg/m}^2$  ( $p = 0.04$ ) although pulmonary function, blood gases, FFM and TwQp did not change (table 3). Significant improvements were observed in MVC ( $+24 \pm 26$ ,  $p = 0.04$ , table 3), RF at the highest submaximal intensity of contraction ( $86 \pm 3$  % MVC:  $+10\%$  ranging from 0 to 29%,  $p = 0.05$ , Fig. 3A) and MRF ( $+10\%$  ranging from -3 to 28%,  $p = 0.03$ , table 3, Fig. 3B). Strong relationships were found between changes in MVC after training and changes in both TwQp ( $r = 0.84$ ,  $p = 0.03$ ) and MRF ( $r = 0.84$ ,  $p = 0.03$ , Fig. 4). Changes in MRF were independently associated to variation in MVC after training ( $p = 0.05$ ).



## DISCUSSION

This study sought to evaluate voluntary activation during knee extensor contractions in severely deconditioned COPD patients, and to investigate the effect of a 3-month endurance-training program on it. The main result is that lower quadriceps muscle strength in COPD could be partially explained by a lower ability to activate quadriceps muscle fibers during knee extension compared with age-matched control subjects and that it could be partially reversed after training. Our study additionally showed that magnetic stimulation can be used to evaluate voluntary muscle activation in severe COPD and that it was sensitive enough to detect subtle change of this pattern.

### **Methodological considerations**

#### ***Magnetic stimulation***

A double stimulation technique with 10 ms interval was used in the present study, in order to ensure full activation of all motor neurons and avoiding underestimation of voluntary activation. The exact impact of the double stimulation may be negligible<sup>47</sup> but the exact influence of the chosen inter-stimulus interval is unknown. Previous investigation in our laboratory has shown that the inter-stimulation interval used (10 ms) leads to high reproducibility in TwQ measures<sup>51</sup>.

#### ***Twitch Interpolation***

A major concern in clinical measurements is the quality of cooperation of patients. In our study, few patients were able to maintain maximal intensity level of strength during superimposed twitch measurements. Thus, analysis of voluntary activation (i.e. recruitment fraction) during MVC using the twitch interpolated technique can be difficult to perform in these patients. An alternative estimation of MRF was thus proposed by comparing actual

MVC with an estimation of the maximal achievable force derived from submaximal and graded contractions (see methods). Yet, in 7 COPD patients, superimposed twitch during MVC could be obtained, and in this subgroup of patients, these techniques highly correlated ( $r^2 = 0.84$ ,  $p = 0.004$ ,  $n = 7$ ; the slope (0.73) and intercept (14.96) of the *MRF* and *%activation via TwQi at MVC* relationship did not statistically differ from 1 and 0 respectively,  $p < 0.05$ ). However, the determination of MRF as proposed in our study overestimated the capacity to voluntarily activate the quadriceps muscle (mean of differences assessed from *Bland and Altman* analysis between *MRF* and *%activation via TwQi at MVC* :  $+ 10.3 \pm 9.1$  %). Hence, this observation suggests that the deficit in central activation we reported in our COPD group might have been even underestimated. A greater MRF than 100% as we found in several subjects would be representative of a complete central voluntary activation. Whether it could have another physiological significance seems unlikely but further investigations are needed to better understand a potential rationale. Finally, though assessment of voluntary activation via MRF may be slightly overestimated, it appeared as an acceptable alternative method in COPD patients, which might be less affected by the lack of optimal cooperation compared to the superimposed twitch during MVC itself.

Another issue in the MRF estimation is the reliability of linear extrapolation of maximal achievable force. Non linearity in the relationship between evoked and voluntary contraction during twitch interpolation has been extensively discussed and the consensus is that, if anything, this would lead to even higher estimated maximal achievable strength<sup>46</sup>. Thus the reduced MRF observed in COPD is not attributable to this factor. Furthermore the quality of the regression between recruitment fraction (RF) and force produced using linear regression was high in both groups (see data). We thus suggest that the lack of maximal strength

observed during MVC can be substituted by a maximal achievable force predicted from sub-maximal activation fraction (i.e. the increasing proportion of recruited muscle fibers).

### ***Training group***

In this study, exercise training was only performed by a subgroup of COPD patients. An evaluation of how training may affect submaximal (and maximal) superimposed twitch might have been a further validation of this MRF estimation of central activation. Inversely, considering that normal subjects could maximally activate their quadriceps, it is unlikely, however, that this may change after training.

### ***Quadriceps muscle weakness***

In agreement with previous studies<sup>6,7,37</sup>, muscle strength was reduced in COPD compared to age-matched healthy subjects. In our study, however, the quadriceps muscle weakness was of greater magnitude than observed in previous studies of COPD (TwQp =  $60 \pm 24$  N i.e.  $6.1 \pm 2.4$  kg vs.  $12.7 \pm 0.7$  kg<sup>32</sup> or  $9.6 \pm 1.1$  kg<sup>35</sup>, and MVC was  $209 \pm 116$  N i.e.  $21.3 \pm 11.8$  kg vs.  $39.2 \pm 2.4$  kg<sup>32</sup>,  $44.3 \pm 4.7$  kg<sup>34</sup> or  $46 \pm 5$  kg<sup>35</sup>, table 2). These results would be representative of a more severe and more deconditioned group of COPD patients in our study compared with patients studied in the aforementioned study<sup>35</sup>.

### ***Voluntary activation during isometric contraction***

Our results suggest a deficit in central voluntary activation during knee extension in severely deconditioned COPD patients (Fig. 2). Few studies had investigated this issue in COPD patients. During isometric sustained contractions, the existence of a lower central activation in COPD remained controversial since two previous studies<sup>33,35</sup> also suggested that COPD patients had achieved a lower degree of voluntary activation during maximal knee extension than did control subjects but in a third one, severe COPD patients could normally activate

their quadriceps muscle<sup>34</sup>. Using a methodology which minimizes the potential bias of sub optimal MVC in severely deconditioned COPD, our study is in favor of a possible deficit in central activation which may participate to muscle weakness in COPD patients. In accordance with our results, a previous study using surface electromyography (EMG) during incremental cycling exercise reported an increased M-wave duration from exercise onset ( $p < 0.05$ ) with a parallel decrease in amplitude ( $p < 0.05$ ), suggesting a reduction in electrical activity in quadriceps muscle in COPD patients<sup>21</sup>.

Differences in the severity of muscle impairment and detraining in patients between studies may account for the discrepancies observed with Mador's study<sup>34</sup>. In the present study, muscle strength (TwQp and MVC) was 30 to 50% lower compared to the aforementioned studies (see above). Furthermore, since evidence was given of reduced MVC through depression of the central drive due to hypoxemia in human<sup>13,15</sup>, a role of chronic hypoxemia in our patients must be taken into consideration to explain a lower capacity to voluntarily activate their quadriceps muscle during sustained contraction. Finally, an interesting study investigating a head-down bed rest for 20 days in healthy subjects, suggested that reduction of muscle strength after bed rest was affected by a decreased ability to activate motor units during leg extension<sup>29</sup>. Since bed-rest can be considered as an artificial replica of muscle deconditioning, physical inactivity in COPD<sup>41</sup> patients may contribute to a further impairment of muscle recruitment fraction and ability to produce maximal contraction.

In this way, ability to activate quadriceps muscle in severe COPD seems not to be directly related to age<sup>30</sup> but to a reduced physical activity during their life. This could be particularly true in patients after acute exacerbations<sup>41</sup> or with chronically hypoxemia<sup>45,53</sup>, in whom a higher reduction in daily activity level may be expected.

### *Possible mechanisms*

Because the interpolated twitch results reflect several possible neural alterations, the exact mechanism explaining a deficit in voluntary activation during maximal knee extension in severely impaired COPD cannot be assessed in this study. However our results are consistent with evidence of neural deficit in COPD, such as lower recruitment of motor units or lower rate of motor units firing<sup>26</sup>. Thus, not only muscle fibers are weak in COPD patients<sup>6</sup> but also central command can be altered. Furthermore, other mechanisms such as altered synaptic transmission or processes excitation-contraction<sup>14</sup> must be considered. Further studies using transcranial stimulation of the motor cortex during maximal isometric contractions<sup>18</sup> may be needed to more precisely investigate the mechanisms of a suggested neural deficit in severely deconditioned COPD.

### **Effect of endurance training on voluntary activation**

#### ***Gains in muscle strength***

Rehabilitation in severely deconditioned COPD patients and impact on exercise tolerance<sup>52</sup> and muscle mass<sup>8</sup> are difficult to obtain in these patients. An interesting result of this study is that although FFM and TwQp were not significantly increased after training, improvements were found in MVC and a slight but significant increase in the degree to which COPD patients could voluntarily activate their quadriceps muscle during knee extension (Fig. 3B). From this, an issue was whether increase in MRF could be transferred in changes in MVC in COPD patients. In our study, changes in MVC were related to changes in MRF (Fig. 4). Significant relationship between MVC and a more modest change in TwQp was also found and but interestingly, changes in MVC were independently related to changes in MRF. Our results are in accordance with several investigations performed in healthy elderly subjects<sup>23,40,24,30,26</sup>. Interestingly, a similar relationship was found between changes in MVC and changes in voluntary activation during MVC ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.005$ ) after strength training

in very elderly healthy subjects in which similarly low quadriceps muscle strength was reported ( $MVC = 159 \pm 68$  N i.e. close to that observed in our patients)<sup>26</sup>. Furthermore, in the aforementioned study investigating the effect of exercise training in order to prevent bed rest harmful influence in healthy subjects, change in quadriceps muscle strength was more closely related to the change in neural activation level than to the change in muscle cross sectional area<sup>29</sup>. Finally, using surface electromyography (EMG) during incremental cycling exercise, Gosselin et al. reported greater muscle excitability and greater muscle activation for the same level of exercise after rehabilitation in COPD patients, suggesting that rehabilitation had normalized the electrical activity of skeletal muscles in these patients<sup>20</sup>.

Thus, taken together, these results suggest that even if modest, the gain in muscle strength after training might be attributable to an increase in ability to voluntarily activate quadriceps muscle fibers during contraction in very severely deconditioned COPD patients.

Thus, a reduced voluntary activation during knee extension can be detected in severely deconditioned COPD. This contributes to peripheral muscle weakness and such deficit may be partially reversed after endurance training. Magnetic stimulation of the femoral nerve thus provides an acceptable tool to detect the lack of maximal activation. This is based, in the present study, on the prediction of an estimated maximum voluntary achievable contraction. This estimation appears easy to use in this population of patients. Further studies are needed to determine the precise mechanisms by which voluntary activation is enhanced after endurance training in severely deconditioned COPD patients.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful to scientific council of AGIR@dom (Meylan, France) for its financial support to the study and for the management of the rehabilitation program

## ABBREVIATIONS

BMI = Body mass index

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease

ECG = Electrocardiogram

EMG = Electromyography

FEV<sub>1</sub> = Forced expired volume in one second

FFM = Fat free mass

FVC = Forced voluntary capacity

MRF = Maximal recruitment fraction

MVC = Maximal voluntary contraction

NS = Non significant

W<sub>max</sub> = Maximal workload achieved on cycloergometer

RF = Recruitment fraction

SD = Standard deviation

TwQ = Quadriceps twitch tension

TwQp = Potentiated quadriceps twitch tension

TwQi = Interpolated quadriceps twitch tension



## REFERENCES

1. Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* 1995;18(6):593-600.
2. Andres PL, Hedlund W, Finison L, Conlon T, Felmus M, Munsat TL. Quantitative motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986;36(7):937-941.
3. Behm D, Power K, Drinkwater E. Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. *Muscle Nerve* 2001;24(7):925-934.
4. Behm DG, St-Pierre DM, Perez D. Muscle inactivation: assessment of interpolated twitch technique. *J Appl Physiol* 1996;81(5):2267-2273.
5. Behm DG, St-Pierre DM. Fatigue characteristics following ankle fractures. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(9):1115-1123.
6. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):629-634.
7. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
8. Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):763-781.
9. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(7 Suppl):S662-670.
10. De Serres SJ, Enoka RM. Older adults can maximally activate the biceps brachii muscle by voluntary command. *J Appl Physiol* 1998;84(1):284-291.
11. Debigare R, Cote CH, Hould FS, LeBlanc P, Maltais F. In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD. *Eur Respir J* 2003;21(2):273-278.
12. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10(2):417-423.
13. Dousset E, Steinberg JG, Balon N, Jammes Y. Effects of acute hypoxemia on force and surface EMG during sustained handgrip. *Muscle Nerve* 2001;24(3):364-371.
14. Duchateau J, Hainaut K. Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(1):99-104.
15. Faucher M, Steinberg JG, Barbier D, Hug F, Jammes Y. Influence of chronic hypoxemia on peripheral muscle function and oxidative stress in humans. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24(2):75-84.
16. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2021-2028.
17. Gandevia SC, McKenzie DK. Activation of human muscles at short muscle lengths during maximal static efforts. *J Physiol* 1988;407:599-613.
18. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 1996;490 (Pt 2):529-536.
19. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1033-1047.

20. Gosselin N, Lambert K, Poulain M, Martin A, Prefaut C, Varray A. Endurance training improves skeletal muscle electrical activity in active COPD patients. *Muscle Nerve* 2003;28(6):744-753.
21. Gosselin N, Matecki S, Poulain M, Ramonatxo M, Ceugniet F, Prefaut C, Varray A. Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2003;27(2):170-179.
22. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):976-980.
23. Hakkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Jokelainen K, Lassila H, Malkia E, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J Appl Physiol* 1998;84(4):1341-1349.
24. Hakkinen K, Alen M, Kallinen M, Newton RU, Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2000;83(1):51-62.
25. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2021-2031.
26. Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve* 1999;22(7):831-839.
27. Huber A, Suter E, Herzog W. Inhibition of the quadriceps muscles in elite male volleyball players. *J Sports Sci* 1998;16(3):281-289.
28. Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):447-453.
29. Kawakami Y, Akima H, Kubo K, Muraoka Y, Hasegawa H, Kouzaki M, Imai M, Suzuki Y, Gunji A, Kanehisa H, Fukunaga T. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(1-2):7-12.
30. Knight CA, Kamen G. Adaptations in muscular activation of the knee extensor muscles with strength training in young and older adults. *J Electromyogr Kinesiol* 2001;11(6):405-412.
31. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr* 2003;22(6):537-543.
32. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):930-935.
33. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003;123(4):1104-1111.
34. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):102-108.
35. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2036-2045.
36. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):442-447.

37. Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustfa N, Polkey MI, Moxham J. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):665-669.
38. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):809-813.
39. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* 1954;123(3):553-564.
40. Morse CI, Thom JM, Mian OS, Muirhead A, Birch KM, Narici MV. Muscle strength, volume and activation following 12-month resistance training in 70-year-old males. *Eur J Appl Physiol* 2005;95(2-3):197-204.
41. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129(3):536-544.
42. Polkey MI, Kyroussis D, Hammegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996;19(5):549-555.
43. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
44. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, Maltais F. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):425-430.
45. Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, Jones PM, Morgan MD. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25(3):181-183.
46. Scaglioni G, Ferri A, Minetti AE, Martin A, Van Hoecke J, Capodaglio P, Sartorio A, Narici MV. Plantar flexor activation capacity and H reflex in older adults: adaptations to strength training. *J Appl Physiol* 2002;92(6):2292-2302.
47. Shield A, Zhou S. Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 2004;34(4):253-267.
48. Stackhouse SK, Dean JC, Lee SC, Binder-MacLeod SA. Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle Nerve* 2000;23(11):1706-1712.
49. Urbach D, Nebelung W, Weiler HT, Awiszus F. Bilateral deficit of voluntary quadriceps muscle activation after unilateral ACL tear. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(12):1691-1696.
50. Urbach D, Awiszus F. Impaired ability of voluntary quadriceps activation bilaterally interferes with function testing after knee injuries. A twitch interpolation study. *Int J Sports Med* 2002;23(4):231-236.
51. Vivodtzev I, Wuyam B, Flore P, Levy P. Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects. *Muscle Nerve* 2005;32(3):326-334.
52. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12(2):363-369.
53. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve* 1995;18(5):495-502.

**Table 1: Characteristics of study subjects**

<b>Variables</b>	<b>COPD</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
	n = 13	n = 8	
<b>Age, years</b>	60 ± 6	53 ± 11	NS
<b>Height, cm</b>	168 ± 9	175 ± 6	NS
<b>Weight, kg</b>	59 ± 14	73 ± 7	0,04
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	21 ± 4	24 ± 2	0,06
<b>FFM, kg</b>	43 ± 8	50 ± 5	0,04
<b>FEV<sub>1</sub>, L</b>	0.81 ± 0.29	3.4 ± 0.99	< 0,01
<b>FEV<sub>1</sub>, % of predicted</b>	29 ± 9	94 ± 22	< 0,01
<b>FVC, L</b>	2.19 ± 0.74	4.33 ± 1.32	< 0,01
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	39 ± 14	79 ± 5	< 0,01
<b>PaO<sub>2</sub>, mmHg</b>	62.0 ± 8.5		
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	41.6 ± 4.9		
<b>pH</b>	7.43 ± 0.03		
<b>W<sub>max</sub>, W</b>	38 ± 9	165 ± 92	< 0,01
<b>W<sub>max</sub>, % of predicted</b>	29 ± 9	83 ± 25	< 0,01

Data are values ± SD. BMI = Body mass index; FFM = Fat free mass; FEV<sub>1</sub> = Forced expired volume in one second; FVC = Forced voluntary capacity; W<sub>max</sub> = Maximal workload achieved on cycloergomètre.

**Table 2 : Quadriceps muscle strength measurements**

<b>Variables</b>	<b>COPD</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
	n = 13	n = 8	
<b>TwQp, N</b>	60* ± 24	143 ± 57	< 0,01
<b>MVC, N</b>	209* ± 116	504 ± 156	< 0,01
<b>TwQp/MVC (%)</b>	34 ± 22	28 ± 6	NS
<b>MRF, %</b>	89* ± 20	109 ± 6	< 0,01

Data are values ± SD. TwQp = Potentiated quadriceps twitch tension; MVC = Maximal voluntary contraction; MRF = Maximal recruitment fraction. \*Significantly different from control subjects

**Table 3 : Effect of training on exercise performance and muscle strength in COPD.**

Variables	COPD	COPD	p
	pre training	post training	
	n = 7	n = 7	
<b>FEV<sub>1</sub>, L,</b>	0.85 ± 0.27	0.87 ± 2.9	NS
<b>FEV<sub>1</sub>, % of predicted</b>	28 ± 11	29 ± 12	NS
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	33 ± 10	35 ± 10	NS
<b>PaO<sub>2</sub>, mmHg</b>	63.0 ± 9.9	61.4 ± 7.5	NS
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	40.9 ± 5.9	43.3 ± 7.2	NS
<b>pH</b>	7.44 ± 0.03	7.44 ± 0.02	NS
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	23 ± 4	24* ± 5	0.04
<b>FFM, Kg</b>	43 ± 8	48 ± 7	NS
<b>W<sub>max</sub>, Watt</b>	38 ± 9	40 ± 10	NS
<b>W<sub>max</sub>, % of predicted</b>	26 ± 10	26 ± 9	NS
<b>TwQp, N</b>	61 ± 15	67 ± 17	NS
<b>MVC, N</b>	239 ± 119	263* ± 121	0.04
<b>MRF, %</b>	87 ± 15	96* ± 12	0.03

Data are values ± SD. BMI = Body mass index; FFM = Fat free mass; W<sub>max</sub> = Maximal workload achieved on cycloergomètre. \*Significantly different from pre training

## LEGENDS FOR FIGURES

**Figure 1:** (A) Typical raw force trace from an individual subjects during a brief voluntary muscle contraction. TwQi was assessed from evoked-muscle response during stimulation. (B) Relationship between voluntary activation and voluntary isometric torque, assessed using both TwQi and TwQp at 4 different intensity levels expressed in %MVC (closed square shape), (Equation 1); and MRF (open circle shape). TwQp, MVC, extrapolated MVC, and MRF were 47 N, 193 N, 214 N, and 90%, respectively.

**Figure 2:** Recruitment fraction (RF) during isometric knee extension at 4 increasing intensities and maximal RF (MRF) in COPD (open diamond and square shapes, respectively) and control subjects (closed triangle and square shapes, respectively). Points were related by linear regression in COPD (dashed line) and in control subjects (full line). MRF was based on the estimation of maximal achievable strength (extrapolated from sub-maximal data) and compared to the maximal strength actually achieved (MVC). Maximal RF (MRF) was thus determined by expressing the MVC as a percentage of the estimated true maximum (i.e. MVC / extrapolated MVC ratio). <sup>§</sup>Changes in voluntary activation over intensity levels (%MVC) and between group were significant ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.03$ , respectively). \*Significantly different from control subjects ( $p < 0.01$ ).

**Figure 3:** (A) Recruitment fraction (RF) during isometric knee extension at 4 increasing intensities in COPD before training (open square shape) and after training (closed square shape) and in control subjects at baseline (closed triangle shape); (B) individual values of maximal RF (MRF) in patients with COPD before and after training (closed diamond shape related by dashed line) and in control subjects at baseline (open diamond shaped). \*Significantly different from control subjects ( $p < 0.01$ ). <sup>§</sup>Significantly different from pre

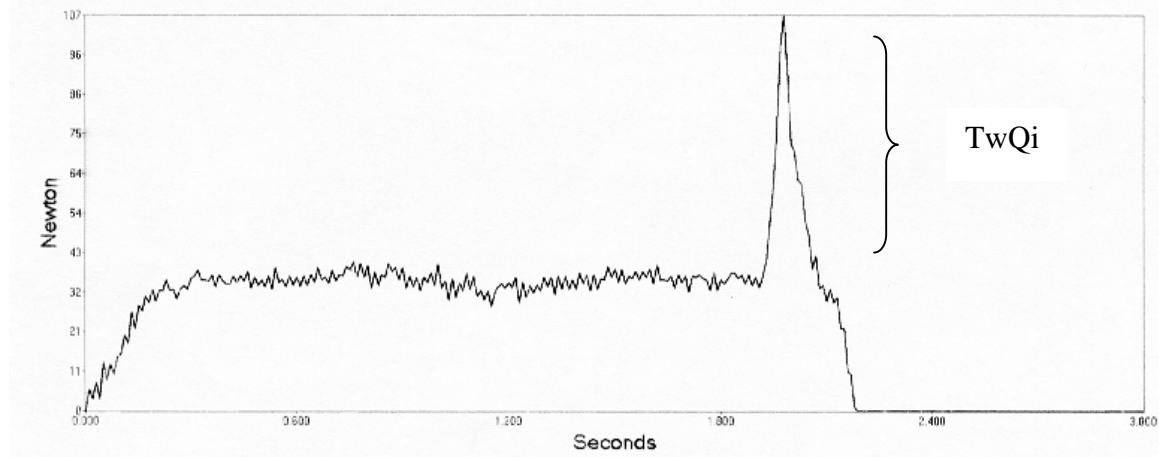
training ( $p \leq 0,05$ ). TwQp = Potentiated quadriceps twitch tension; MVC = Maximal voluntary contraction; MRF = Maximal recruitment fraction.

**Figure 4:** Relationship between changes in MVC and changes in MRF after training, in COPD patients enrolled in the 3-month endurance training program ( $n = 7$ ). Spearman correlation coefficient was  $r = 0.85$ ,  $p = 0.03$ .



**Figure 1:**

A/



B/

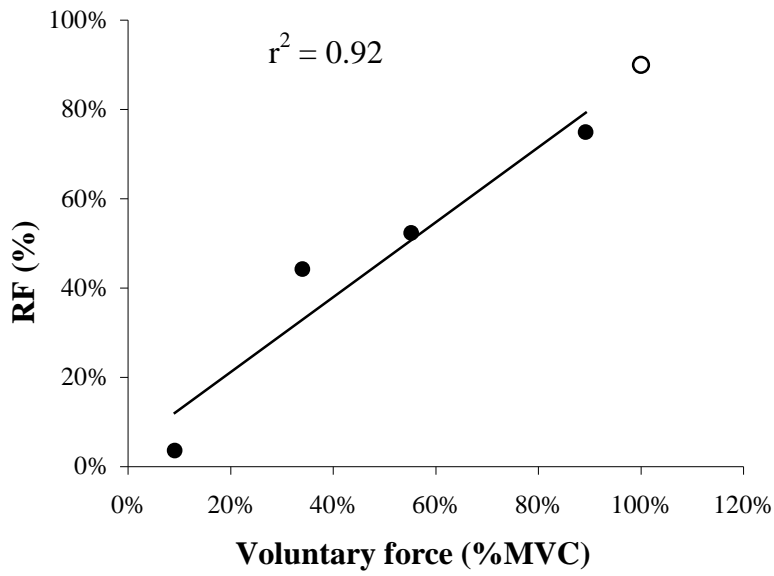
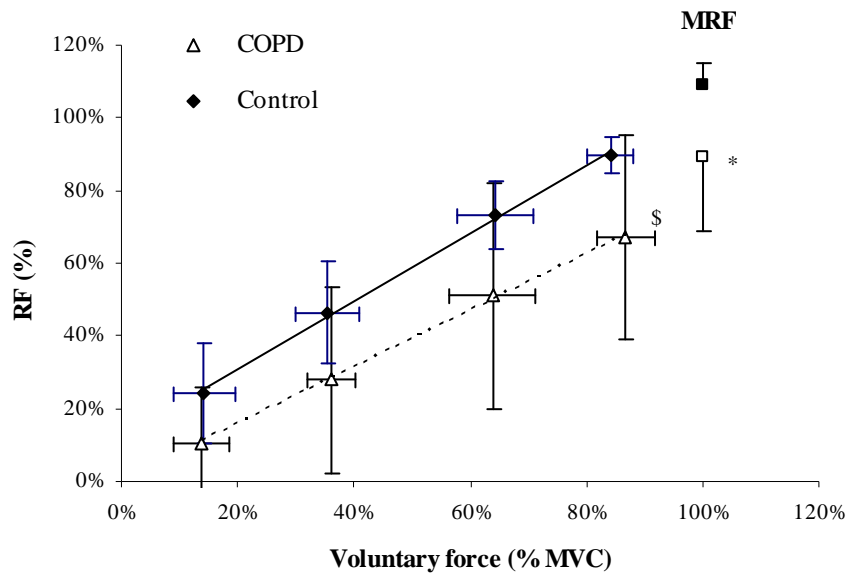
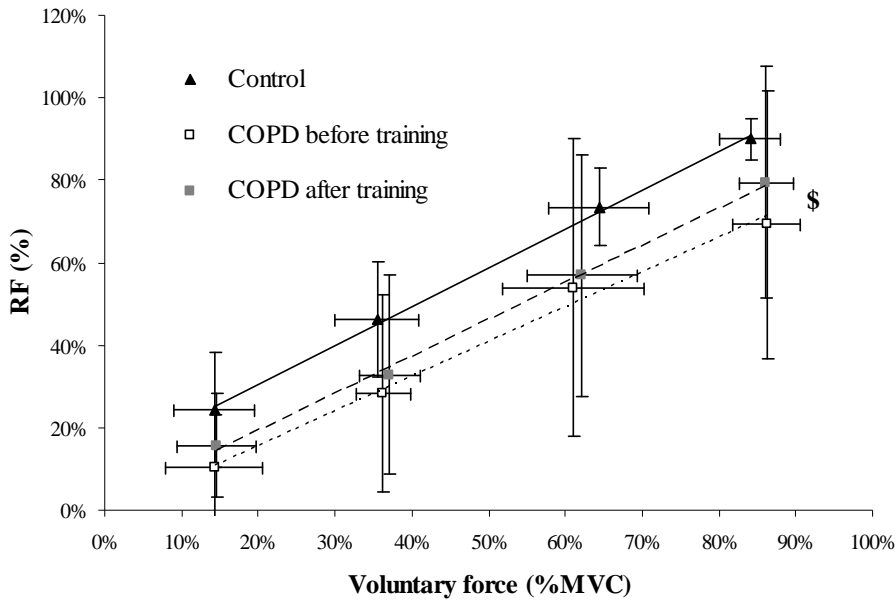


Figure 2:

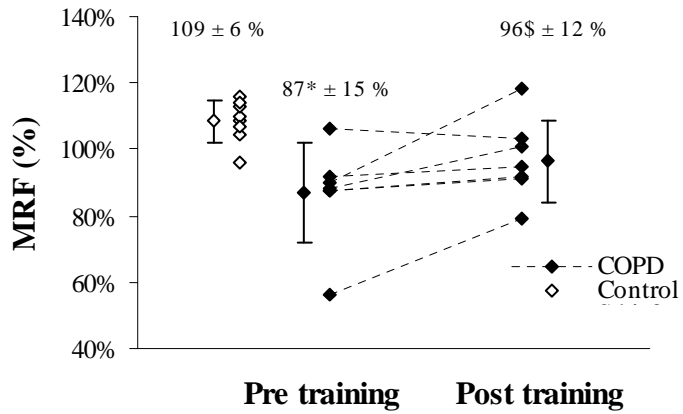


**Figure 3:**

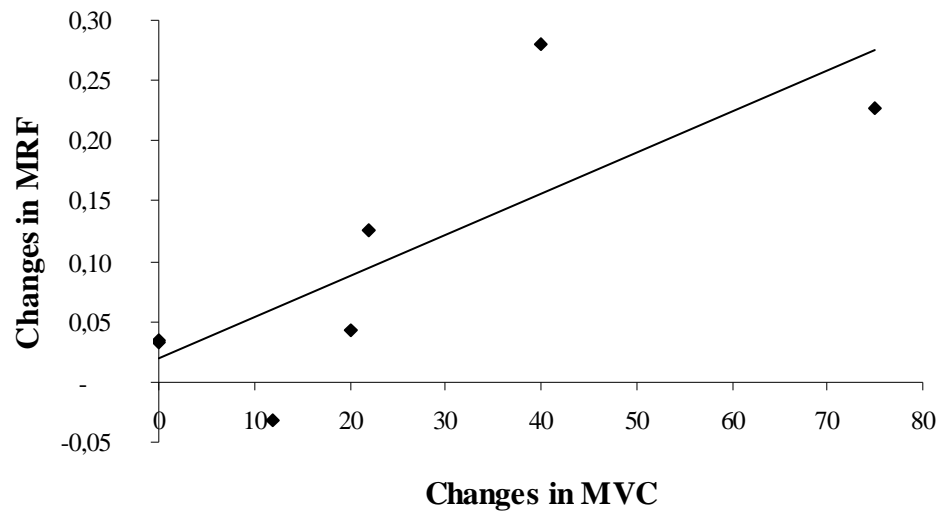
A)



B)



**Figure 4:**



# **ETUDE V**

## **Improvement in quadriceps muscle strength and functional capacities after 3-month home-based endurance training in Lung Transplant Recipients**

I. Vivodtzev, C. Pison, P. Mezin, E. Maclet, K. Guerrero, JC. Borel, P. Levy  
and B. Wuyam

**En cours de soumission (Thorax)**

## Résumé

A travers cette étude, nous avons cherché à connaître l'impact de l'amélioration de la fonction musculaire au sens plus large (force musculaire et typologie des fibres), sur les paramètres ventilatoires et métaboliques à l'effort, et sur la qualité de vie toujours dans le contexte des maladies respiratoires chroniques comme les patients BPCO. Or l'arrêt précoce de l'exercice d'une part, et l'existence d'une limitation ventilatoire en lien avec les modifications de la mécanique ventilatoire constituent des biais dans l'analyse de l'impact des facteurs périphériques dans l'intolérance à l'effort. Au contraire, chez des patients transplantés pulmonaires (LTR), il existe une faiblesse musculaire et une diminution de la tolérance à l'effort observée comparativement à des sujets sains, malgré le fait que ces patients aient retrouvé une fonction pulmonaire quasi-normalisée. Ainsi, l'analyse du comportement cardio-ventilatoire à l'effort chez des LTR est une occasion unique d'analyser le rôle de la faiblesse musculaire dans l'intolérance à l'effort, de façon qui soit moins influencée par les modifications ventilatoires.

Nous avons ainsi fait l'hypothèse qu'une réduction de la force musculaire contribuait à la réduction de la tolérance à l'effort chez ces patients malgré l'absence de limitation ventilatoire précoce à l'effort chez les LTR, et qu'en particulier, la faiblesse musculaire était associée à une réponse ventilatoire spécifique et /ou à un changement des symptômes au cours de l'effort.

Douze patients transplantés pulmonaires (LTR:  $47 \pm 13$  ans, VEMS :  $74 \pm 24$  % prédite) et 12 sujets sains contrôles ( $37 \pm 12$  ans) ont ainsi été inclus dans un programme de réentraînement à domicile d'une durée de 3 mois. Les évaluations réalisées avant et après la période de réentraînement sont détaillées dans les fiches techniques N° 1-3 ; 7-10 ; 12 et 15

Nos résultats confirment dans un premier temps qu'il existe une altération de la fonction musculaire chez les patients LTR avec une réduction du pourcentage de fibres I (Figure 1A p.340 ) et une diminution de la force musculaire évaluée de façon non coopérante (tension de secousse, Figure 2 p.341). De plus, nous avons montré que la faiblesse musculaire périphérique observée chez ces patients prédisposait à une performance sur cycloergomètre réduite indépendamment de la fonction respiratoire, de l'index de masse corporel ou de l'âge des patients. Chez ces patients, le déconditionnement musculaire lié à de grandes périodes

d'inactivité ainsi que les prises de corticoïdes et/ou de la cyclosporine A jouent probablement un rôle dans l'altération de la fonction musculaire périphérique.

Nos résultats confirment d'autre part l'existence d'un bénéfice de l'entraînement sur les performances cardio-respiratoires à l'effort chez les LTR (Tableau 2 et 3, p. 338 et 339, respectivement et Figure 3, p. 342) et suggèrent un bénéfice sur la qualité de vie (Figure 4, p. 343). Surtout, ils suggèrent qu'un entraînement en endurance est susceptible d'induire une amélioration de la force musculaire non coopérante du quadriceps chez ces patients et que d'une part, une réduction de la fatigue musculaire périphérique induite par l'effort serait associée à une réduction de la ventilation au palier d'intensité maximale initial (test incrémental) (Figure 5 p.344) et d'autre part qu'une augmentation de TwQ serait associée à une réduction de la dyspnée au cours des activités quotidiennes des patients (Figure 6 p. 345).

La conclusion de cette étude est que la faiblesse musculaire limite l'aptitude à l'exercice musculaire malgré l'absence de limitation ventilatoire chez les patients transplantés pulmonaires. De plus, cette étude est une des premières à apporter des éléments suggérant l'hypothèse qu'un gain musculaire périphérique est associée à une réduction de la ventilation à un niveau d'effort maximal donné. La (re)musculation segmentaire semble donc avoir un intérêt clinique chez les patients LTR, comme dans le champ plus large des pathologies respiratoires, compte tenu de l'impact d'autant plus important de la limitation ventilatoire chez ces patients.

**Improvement in quadriceps muscle strength and functional capacities after a 3-month home-based endurance training in Lung Transplant Recipients**

Isabelle Vivodtzev<sup>1</sup>, Christophe Pison<sup>2,3</sup>, Paulette Mezin<sup>4</sup> Elisabeth Maclet<sup>5</sup>, Karen Guerrero<sup>2</sup>

Jean-Christian Borel<sup>1</sup>, P. Levy<sup>1</sup> and Bernard Wuyam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Cardio-Respiratoire; Laboratoire HP2, INSERM ERI 0017, CHU de Grenoble, France

<sup>2</sup>Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, Inserm E221, Université Joseph Fourier, Grenoble, France ;

<sup>3</sup>Département de Médecine Aiguë Spécialisée, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France.

<sup>4</sup>Laboratoire de Pathologie Cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France ;

<sup>5</sup>Clinical center Henri Bazire

Correspondence and requests for reprints should be addressed to

Dr Bernard Wuyam  
EFCR  
BP 217 X  
38043 Grenoble. France  
(33) (0)4 76769211  
Fax: (33) (0)476765617  
E-mail address: [BWuyam@chu-grenoble.fr](mailto:BWuyam@chu-grenoble.fr)

Grants from Conseil Scientifique of Association Nationale de Traitement à Domicile Innovation et Recherche, Conseil Scientifique of AGIR-à-dom, Comité départemental de Lutte contre les Maladies Respiratoires de l'Isère, Délégation à la Recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Centre d'Investigation Clinique, Inserm, CHU Grenoble, and, Programme Interdisciplinaire Complexité du Vivant et Action STIC-Inserm.

**Running head: Muscle function and exercise training after lung transplant**



**ABSTRACT**

**Background:** Peripheral muscle dysfunction and reduced exercise capacity are well recognized in lung transplant recipients (LTR) in spite of improved lung function. However, the effect of exercise training in this specific population is still poorly studied. We investigated the benefits of training on muscle function and cardio-ventilatory response during exercise in LTR.

**Methods:** Twelve patients after lung transplantation (FEV1:  $74 \pm 24$  % of predicted value) and 12 healthy subjects (C) were studied before and after a 3-month home-based endurance training. Quadriceps strength and fatigability were assessed by maximal twitch tension (TwQ) using magnetic stimulation of the femoral nerve and fiber diameters were obtained after biopsy of the vastus lateralis. Cardio-ventilatory responses were measured during both maximal and constant workload (W) cycle exercise and quality of life was assessed by the Chronic Respiratory Questionnaire.

**Results:** At baseline, LTR had lower percentage of type I fibers, TwQ, Wmax, VO<sub>2</sub>max, VEmax and endurance time than C (< 50% of C each). After training, significant improvement in TwQ ( $+44 \pm 26$  N), Wmax ( $+13 \pm 19$  W), endurance time ( $+11.5 \pm 11.1$  min) and dyspnea score (CRQ<sub>dyspnea</sub>:  $+3.1 \pm 4.4$  points) were observed in LTR ( $p < 0.05$ ). Furthermore, VE was reduced at submaximal (VE at ventilatory threshold:  $-4.5 \pm 6.8$  L/min) and constant (65% Wmax) exercise ( $-6.4 \pm 5.2$  L/min) ( $p < 0.05$ ). Decrease in exercise-induced fatigability correlated to decrease in VE at initial maximal workload in LTR ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.06$ ) and in LTR + C ( $r = 0.56$ ,  $p = 0.02$ ) and increase in TwQ correlated to increase in CRQ<sub>dyspnea</sub> in LTR ( $r = 0.74$ ,  $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** Gains in exercise capacity and in quadriceps strength were observed after endurance training in LTR. The latter may have been involved in improving exercise

ventilatory response and dyspnea, supporting the benefit of peripheral muscle strength improvement in exercise tolerance in LTR and even the larger field of chronic respiratory diseases.

## INTRODUCTION

Lung transplantation has become an acceptable treatment for the management of end-stage cardiopulmonary disease, since it has been shown to be viable<sup>1</sup>, to enhance surviving<sup>2</sup> and quality of life<sup>3</sup>. In the absence of complications, patients have nearly normal pulmonary function after transplantation. However, exercise capacity in lung transplant recipient (LTR) is still limited and the occurrence of a peripheral muscle deconditioning with associated decrease in skeletal muscle mass and type I fibers is now well documented<sup>4-9</sup>. Furthermore, although respiratory muscle strength and diaphragm function may be preserved<sup>6,7</sup> after transplantation, a reduced peripheral skeletal force capacity post-transplantation would be responsible for the limitation of exercise performance<sup>7</sup>. Yet, few studies had investigated the effect of training on muscle function and/or exercise performance in lung transplant recipients. To our knowledge, only one study reported an improved exercise capacity after exercise training (compared to the benefits brought about by daily activities) in LTR<sup>10</sup>, although quadriceps muscle weakness in (prior) patients with chronic lung disease and the impact of exercise training has been extensively studied<sup>11-15</sup>.

In addition, rehabilitation of these patients offer a unique opportunity to investigate to what extent peripheral muscle weakness affects exercise tolerance in patients with (former) chronic lung disease, in particular the extent to which peripheral muscle weakness is associated with specific exercise ventilatory responses and/or changes in symptoms during exercise. Although increases in muscle strength and/or reduced post-exercise fatigability had been shown to translate into improvement in endurance exercise performance or quality of life<sup>13,14</sup> mechanical factor associated with the primary lung disease may affect ventilatory responses during exercise in COPD. Thus, we wondered if a 3-month endurance training could induce positive impacts on ventilatory response and exercise capacity in LTR in the absence of a

confounding limitation of the tidal volume expansion as may be observed in COPD<sup>16</sup>. In order to specifically evaluate the quadriceps muscle strength and without any cooperation of the subject, non-volitional muscle strength was assessed using magnetic stimulation of the femoral nerve, a technique previously validated in COPD patients and healthy subjects<sup>17,18</sup> and sensitive enough to detect changes after training<sup>12,19</sup>

## METHODS

### Subjects

The following procedures were in accordance with the standards of the committee of human experimentation of our institution which approved the study. Criteria for participation in the study were 1) age  $\leq$  65 years; 2)  $>$  2 months post transplantation; 3) no evidence of cardiovascular, renal or hepatic diseases; 4) ability to perform experimental maneuvers; 5) give informed consent. Twelve lung transplant recipients (LTR) were thus recruited for the study and 12 healthy voluntaries were enrolled as control subjects (C). Anthropometrics data from lung transplant recipients and control subjects are shown on table 1. Time from lung transplant to inclusion was  $100 \pm 26$  months. Diseases related to lung transplant recipients were emphysema (n = 5), cystic fibrosis (n = 4) or fibrosis (n = 3). Types of transplant were double (n = 9), single (n = 2), or lung and heart (n = 1).

### Protocol

All subjects were studied both before and after a 3-month aerobic training. Identical investigations were done both in healthy control subjects and in lung transplant recipients. All subjects gave informed consent to participate to the study after a clinical examination. Resting evaluations were first made: anthropometric, spirometric data, ECG, and body composition. Then patients performed a maximal incremental exercise and after a recovery period of 2 hours, a constant workload exercise until exhaustion on cycloergometer. Non-volitional quadriceps strength measurements (quadriceps twitch tension: TwQ) were made by magnetic stimulation of the femoral nerve, before and after the steady-state exercise. In addition, a muscle biopsy was performed and muscle fibers morphometry and diameter was derived. Mitochondrial function has been also studied and the results of this metabolic function been

reported elsewhere<sup>20</sup>. In LTR only, quality of life was also assessed before and after training using the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).

## **Methods**

### ***Body composition***

Free-fat mass was measured with bioelectrical impedance analysis at 50 kHz and equation from Kyle et al. was used<sup>21</sup>

### ***Pulmonary function***

Pulmonary function was measured using standard techniques according to ATS/ERS recommendations<sup>22</sup>

### ***Skeletal muscle biopsy***

Biopsy of *Vastus Lateralis* of quadriceps muscle was obtained by forceps biopsy under local anaesthesia (Xylocaïn 1%). The latter was injected within the skin of the thigh without crossing the muscle aponeurosis to avoid mitochondrial uncoupling. One part of the biopsy sample was immediately immersed in ice-cold relaxing medium (solution A complemented with 0.2 % BSA) and used for preparation of fibers (see below). The second part was immediately frozen in isopentane cooled by liquid nitrogen for enzymatic, morphological studies. The third part of the biopsy sample was fixed with 2.5 % glutaraldehyde for electron microscopic study.

### ***Muscle fiber morphometry***

The muscle cross-sections (10 µm) were preincubated at pH 4.35. After staining for myosin ATPase, fibers were visually counted to determine the percentage and the mean diameter of each fiber type<sup>23</sup> Morphometric measurements were performed with software Histo, Biocom, (Les Ullis, France).

Quadriceps twitch tension measurement (TwQ)

Subjects were seated on a dynamometer at 90° knee and hip flexion with their arms stretched along their body. Quadriceps strength was measured with a strain gauge tensiometer (Dempo technologies co., LTD : ABA model, series 206683, maximal capacity :300 kg, Italia) linked to a digital recorder. The signal induced was then recorded and treated with a specific software (Globus Italia s.r.l : Ergo Meter n°10085, DC : 6V1W).

Femoral nerve stimulation was performed using a 90-mm circular coil powered by a Magstim 200 stimulator (Magstim Co.Ltd, Carmarthenshire, Wales, Great Britain) built with 2 units coupled with a bistimulation module (BiStim). Each unit delivers a maximum field of 1,65T at full intensity, and the 2 stimulations were delivered at a fixed 10 ms interval. The power output of the magnetic field was set as a fraction of the maximal power output delivered by the stimulator. The coil head was positioned firmly against the skin of the thigh, on the femoral triangle area, with the focus of the magnetic field over the femoral nerve. Iliac crest was used as a fixed point in order to maintain the coil at the same localization for the remainder of the reproducibility studies. Femoral nerve was specifically stimulated by the magnetic field and it induced a non-volitional knee extension. (Mador AJRCCM 2000 18TwQ, Polkey MN 96 39TwQ). The optimal position of the coil was checked with a low intensity (50% of maximal output delivered by the stimulator). The tension detected during the single muscle contraction is defined as the unpotentiated quadriceps twitch tension ( $TwQ_{max}$ ). To ensure that the stimulus was supra-maximal, the intensity was firstly progressively increased and quadriceps twitch tension recorded at the 6 following levels 60, 70, 80, 90, 95 and 100% of the stimulator output (i.e. a maximal response was reached which did not increase in spite of an increasing stimulus). In following measurements,  $TwQ_{max}$  was then accepted as the mean of -3 trials at 100% of the stimulator output. In order to avoid twitch potentiation, subjects rested in the chair for 20 minutes before starting the  $TwQ_{max}$  measurements and they were asked to avoid any volitional leg contraction.

### **Maximal incremental cycling exercise**

Subjects were seated on an electrically braked ergo cycle (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany) driven by the Vmax system 229 software (SensorMedics). Subjects were monitored using 12-derivations ECG and pulse oximetry. Expiratory flow was measured with a pneumotachograph held with a mouth piece. Gas exchanges were analyzed by the standard open circuit method with an automated computer analysis system (Vmax 2130 automated spirometer, SensorMedics corporation 1994, California) providing measurements of oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ),  $\text{CO}_2$  output ( $\text{VCO}_2$ ), and minute ventilation (VE). After 5 minutes at rest and a 2 minutes of warm-up period at 20 watts, a progressive stepwise exercise was performed up to exhaustion. Workload increments were 5 and 15 watts/min for LTR and C subjects, respectively. Power output at ventilatory threshold ( $P_{\text{VTh}}$ ) was determined as the intensity level for which an abrupt and non linear increasing of  $\text{VE}/\text{VO}_2$  was observed over the incremental test. Identical exercise protocol was performed by the subjects before and after training.

### **Constant workload exercise**

Subjects were seated on the ergo cycle and gas exchanges were measured in the same conditions as previously described. After 5 minutes at rest and a 2 minutes of warm-up period at 20 watts, subjects had to maintain cycling at a 60 rpm speed at constant workload up to exhaustion. Intensity sustained corresponded to 65% of initial  $P_{\text{max}}$  (maximal power output reached by the subjects before training) that is  $58 \pm 28$  w and  $155 \pm 38$  w in LTR and control subjects respectively (table 3). Time to exhaustion was determined and cardiovascular and ventilatory responses were measured through the whole exercise and reported after 10 min of exercise ( $t_{10}$ ) in the both groups of patients.

### **Exercise training program**



Subjects underwent unsupervised exercise sessions three times a week for 12 weeks at home on a cycle ergometer (Ergometer 900PC, Ergoline, Germany). Intensity and exercise time were initially fixed at 60% of initial  $P_{\max}$  and 30 minutes, respectively. Every 3 consecutive well completed sessions with a Borg's score in dyspnea  $< 3/10$ , subjects were asked to increase their intensity level by 5 W.

### **Health-related quality of life questionnaire**

The “Chronic Respiratory Questionnaire” is an administered disease specific questionnaire in which 4 domains are investigated: “dyspnea” in five predetermined daily tasks; “fatigue”; “emotion” and “control” of the disease symptoms. An interesting point is the individual determination of the daily tasks by the subjects' them-selves. For every 20 items, patients have to answer with a scale score (ranging from 1 to 7) in which 1 means high severity and 7 means low severity of symptom. In this study, scores in “dyspnea”, “fatigue”, “emotion” and “control” were called  $CRD_{\text{dyspnea}}$ ,  $CRQ_{\text{fatigue}}$ ,  $CRQ_{\text{emotion}}$ ,  $CRQ_{\text{control}}$ , respectively. A low score in CRQ is indicating a high degree of disability. In each domain, changes after training of 0.5/item, 1/item and 1.5/item means little, moderate and high improvement, respectively. A clinically significant improvement is considered whether changes are greater or equal to 0.5/item that is 2.5; 2; 3.5 and 2 points in each domain, respectively. A difference of 10 points in total score of CRQ is considered as a clinically significant improvement<sup>24</sup>

### **Statistical analysis**

All data are expressed as the mean  $\pm$  SD. The level of significance for all tests was set at  $p < 0.05$ . Normality was checked with the omnibus test (a combination of Kurtosis and Shewness) Between group's comparisons at baseline and after training of mean anthropometrics, quadriceps characteristics and force measurements and exercise cardio-ventilatory responses were analyzed by unpaired student t-test. Within-group changes after training in functional

parameters, quadriceps strength and exercise cardio-ventilatory responses were analyzed by paired student t-test. Correlations between continuous variables and changes after training were made using simple regressions with the Pearson's correlation coefficient and multiple regression analysis.

## RESULTS

### Patients studied

Anthropometrics and pulmonary function data of the subjects are shown on table 1. LTR recipients were slightly older ( $p = 0.06$ ) and had lower BMI and FFM than observed in the control group ( $p = 0.06$  and  $p < 0.01$ , respectively, table 1). Although the latter was highly correlated to BMI ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.01$ ) and height ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.01$ ), no relationship was found between age and FFM ( $r = 0.22$ ,  $p = 0.25$ ). Finally, as could be expected<sup>6,10</sup>, the majority of LTR patients exhibited a well preserved pulmonary function ( $FEV_1$  and  $VC = 74 \pm 24\%$  and  $77 \pm 16\%$  of predicted values, respectively). Two patients had significant obliterans bronchiolitis after single lung transplantation, however. After training, no significant changes in BMI nor in FFM were observed in both groups.

### Quadriceps muscle fibers

Quadriceps muscle fibers distribution and diameter of the subjects are shown on figure 1. At baseline, LTR patients exhibited a significant lower percentage of type I fiber than in healthy subjects ( $16 \pm 6$  vs.  $42 \pm 21\%$ ,  $p < 0.01$ , in LTR vs. healthy subjects, respectively, Fig.1A). However, no differences were found between groups in the diameter of both fiber types ( $61 \pm 13$  vs.  $63 \pm 11 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.65$  in type I fibers and  $58 \pm 15$  vs.  $64 \pm 11 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.35$ , in type II fibers, in LTR vs. control, respectively, Fig.1B).

After training, no significant changes were found and neither in fiber type nor in diameter (Fig 1).

### Quadriceps muscle strength

Quadriceps muscle strength data of the subjects are shown on figure 2. At baseline, LTR patients showed significantly lower quadriceps muscle strength as assessed by TwQ, compared to healthy subjects ( $53 \pm 32$  vs.  $112 \pm 59$  N,  $p = 0.02$ , i.e. 48% of healthy subjects

values, figure 2). In the whole group of subjects, TwQ was significantly correlated with age ( $r = -0.68$ ,  $p = 0.001$ ), height ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ ), FFM ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ ), and to the percentage of type I fibers ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ). In a stepwise regression included all of these factors, FEV<sub>1</sub> was the most statistically associated one ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.001$ ). In a stepwise regression included factors who can directly influence the production of tension, that is height, FFM and % fiber type, the 2 latter were independently associated to TwQ ( $r = 0.62$ ,  $p = 0.006$ )

After training, a significant improvement in TwQ was observed in both groups ( $+ 44 \pm 26$  N,  $p = 0.01$  and  $+ 26 \pm 36$  N,  $p = 0.04$ , in LTR and healthy subjects, respectively), without difference between groups ( $p = 0.19$ ). In LTR, a trend to significant relationship between changes in TwQ and changes in the diameter of quadriceps muscle fibers was found. (type I fibers:  $r = 0.62$ ,  $p = 0.09$ )

## **Exercise capacity and cardio-ventilatory response**

### ***Maximal incremental exercise***

Cardiovascular and ventilatory responses during incremental exercise are shown on table 2 and figure 3A. According to a RER ( $> 1.1$ ), all subjects seemed to approach their maximal exercise. The exercise capacity of LTR was markedly reduced as reflected by lower P<sub>max</sub> ( $59 \pm 23$  % vs.  $124 \pm 24$  % of predicted values,  $p < 0.001$ , in LTR vs. control subjects, respectively) and VO<sub>2max</sub> ( $63 \pm 20$  % vs.  $101 \pm 16$  % of predicted values,  $p < 0.001$ , in LTR vs. controls subjects, respectively, table 2). Peripheral limitation was the most common response pattern in the LTR since maximal heart rate was low at the end of exercise ( $138 \pm 24$  beat.min<sup>-1</sup>) and maximal ventilation did not reach 80% of maximal voluntary ventilation (calculated by the formula  $35 \times \text{FEV}_1$ ). LTR exhibited a similar ventilatory reserve since

maximal VE reached the same level of MVV in both groups at the end of exercise than controls ( $68 \pm 24$  % vs.  $60 \pm 9$  % of MVV, in LTR and control group,  $p = 0.31$ , respectively).

Finally, in all subjects taken as a whole group, the percentage of type I fiber was highly correlated with  $P_{\max}$  ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ) and  $VO_{2\max}$  ( $r = 0.62$ ,  $p = 0.002$ ) and TwQ was highly correlated with  $P_{\max}$  ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.001$ ),  $VO_{2\max}$  ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.001$ ) and  $VE_{\max}$  ( $r = 0.68$ ,  $p = 0.001$ ).

After training, both groups increased  $P_{\max}$  ( $+ 13 \pm 19$  W,  $p = 0.05$  and  $+ 32 \pm 2$  W,  $p = 0.01$ , in LTR and control group, respectively) and  $VO_{2\max}$  ( $+ 0.13 \pm 0.22$  L/min,  $p = 0.06$  and  $+ 0.25 \pm 0.25$  L/min,  $p = 0.01$ , in LTR and control group, respectively, table 2). Significant reductions in ventilatory response were observed in both groups at initial maximal workload (iso-watts max) in control subjects ( $- 12.8 \pm 11.5$  L/min,  $p = 0.01$ ), and at initial ventilatory threshold (iso watt Vth), ( $- 4.5 \pm 6.8$  L/min,  $p = 0.05$ ) in LTR, the latter being associated with a trend to significant reduction in  $VE/VO_2$  at Vth ( $- 4.0 \pm 6.7$ ,  $p = 0.06$ ).

Interestingly, changes in percentage of type I fibers were inversely correlated with changes in  $VO_2$  at initial maximal workload in LTR ( $r = 0.64$ ,  $p = 0.03$ )

### **Constant workload exercise**

Cardiovascular and ventilatory responses during steady state exercise are shown on table 3 and figure 3B. At baseline, for a given relative intensity level ( $65\% P_{\max}$ ), LTR patients exhibited a nearly 2 fold lower endurance time than healthy subjects ( $20 \pm 10$  vs.  $36 \pm 19$  min in LTR and control, respectively,  $p = 0.02$ , table 3). However, no between-group difference was found in  $VE_{t10}$  when expressed in %MVV ( $43 \pm 9\%$  vs  $44 \pm 10\%$  in LTR and control subjects, respectively,  $p = 0.79$ ) and in  $VO_{2t10}$  when expressed in %  $VO_{2\max}$  ( $90 \pm 12\%$  vs  $86 \pm 13\%$  in LTR and control subjects, respectively,  $p = 0.77$ ). Interestingly, a significant correlation was found between TwQ and endurance time in the whole group of subjects ( $r = 0.68$ ,  $p = 0.002$ ).

After training, endurance time was increased in LTR ( $+ 11.5 \pm 11.1$  min,  $p = 0.01$ ). In addition, decreases in  $VO_{2\ t10}$  ( $- 18 \pm 19$  %,  $p = 0.04$  and  $-13 \pm 8$  %  $VO_{2max}$ ,  $p = 0.01$ ),  $VCO_{2t10}$  ( $-0.15 \pm 0.15$  L/min,  $p = 0.01$  and  $- 0.24 \pm 0.24$  L/min,  $p = 0.05$ ) and  $VE_{t10}$  ( $- 6.4 \pm 5.2$  L/min,  $p = 0.03$  and  $- 6.7 \pm 6.7$  L/min,  $p = 0.05$ , table 3, Figure 3B) were observed in LTR and control subjects, respectively, to a similar degree (table 3), although  $FeCO_{2t10}$  was maintained similar after training in both groups (data not shown). In all patients taken as a whole group, changes in percentage of type I fibers were positively correlated with changes in endurance time at 65%  $P_{max}$  ( $r = 0.50$ ,  $p = 0.03$ ) whereas changes in type I fiber diameter were inversely correlated to  $VO_{2t10}$  ( $r = -0.53$ ,  $p = 0.02$ ).

### **Quadriceps muscle fatigue**

Quadriceps muscle fatigability was assessed after steady-state exercise using  $\Delta TwQ$  (that is  $TwQ$  when measured after exercise minus when measured before exercise). At baseline, exercised induced fatigability ( $\Delta TwQ$ ) did not differ between groups. After training, a higher within-group exercise-induced fatigability was observed in healthy subjects ( $p = 0.05$ ) but no significant changes were reported in LTR nor in between-group comparison. However, as it could be expected, changes in endurance time were positively correlated to post-exercise fatigability ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$ ) so that a greater endurance time observed in LTR after training could explain the absence of reduced exercise-induced fatigability after training in this group. Interestingly, a reduction in quadriceps fatigability after training as assessed by a positive score in changes in exercise-induced  $\Delta TwQ$  (i.e.  $\Delta TwQ$  after training -  $\Delta TwQ$  before training) was related to a reduction in  $VE$  (%  $MVV$ ) at initial maximal workload during the incremental exercise in LTR ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.06$ ) and in the whole group of subjects ( $r = 0.56$ ,  $p = 0.02$ , figure 5)

**Health-related quality of life**

Health-related quality of life in LTR was assessed by the CRQ and is represented on figure 6. At baseline, the total score of CRQ ( $CRQ_{total}$ ) in LTR was  $89.4 \pm 23.0$  points, that is  $64 \pm 16$  % of the total maximal score (140 points). In addition, the score of “dyspnea in daily tasks” ( $CRQ_{dyspnea}$ ) was  $17.8 \pm 7.4$  points that is  $51 \pm 21$  % of the maximal score in this domain (35 points) (Fig. 4). No correlation was found between  $CRQ_{total}$  or  $CRQ_{dyspnea}$  and any other variables at baseline. After training, a statistically ( $p = 0.03$ ) and clinically ( $> 2.5$  points) significant improvement was observed in  $CRQ_{dyspnea}$  ( $+ 3.1 \pm 4.4$  points). Furthermore, a trend to significant increase in the “fatigue” domain ( $CRQ_{fatigue}$ :  $+ 2.2 \pm 3.8$  points,  $p = 0.07$ ) and in  $CRQ_{total}$  ( $+ 7.7 \pm 12.8$  points,  $p = 0.06$ ) were observed.

Interestingly, a greater improvement in TwQ after training was highly correlated with a greater score in  $CRQ_{dyspnea}$  in LTR ( $r = 0.74$ ,  $p = 0.04$ , Fig. 6).

## DISCUSSION

This study sought to evaluate the role of peripheral muscle function and of its changes after training on cardio-ventilatory responses, symptoms during exercise and quality of life in lung transplant recipients. Our study confirmed the presence of a marked deconditioning in LTR compared to healthy subjects in spite of lung function normality. Endurance training did increase exercise capacity but also permit to improve quadriceps muscle strength and to reduce ventilation during exercise and dyspnea during daily tasks in these patients. A main result of this study is that changes in quadriceps muscle strength (and/or fatigability) were associated with changes in ventilatory response during exercise and/or dyspnea during daily activities in LTR.

### **Criticism of the study**

A trend to significant difference in age was found between LTR and control groups. Although the impact of age on muscle strength must be taken into consideration in the present study, age is unlikely to be the only factor responsible for lower exercise performance in LTR. Indeed, peripheral muscle strength and age did not appear to be an independent determinant of TwQ (in comparison with FFM, height, FEV<sub>1</sub> and % I fiber) in data reported here. Inversely, a low FFM and a poor percentage of type I fibers may have affected it and even as exercise capacity.

Another criticism would be the choice of a healthy control group in this study. One would wonder whether an “untrained” LTR control group would be more appropriated here. Such control is, however, clinically irrelevant due to the limited number of LTR patients and benefits of a supervised training program compared with spontaneous daily activities in LTR had already been shown previously<sup>10</sup>. In this study, we ought to describe the deficit in



peripheral muscle parameters in LTR and particularly using non volitional strength measurement. Furthermore, we took opportunity to investigate whether training-induced changes in quadriceps strength could be transferred in a gain in exercise capacity and/or quality of life. Another minor question was whether LTR could have the same benefits than healthy subjects after a similar training program (same relative intensity level and duration of exercise session).

### **Relation between muscle function and exercise capacity at baseline**

A first result is that LTR patients presented a lower percentage of oxidative (type I) fiber in quadriceps muscle compared to healthy subjects (Fig. 1) and, as expected, high correlations between percentage of type I fibers (% type I) and maximal cardio-vascular and respiratory responses during cycle exercise were reported. Furthermore, as expected, the higher the proportion of type I fibers, the higher the ventilatory threshold ( $P_{Vth}$ ). These results confirm previous results showing a lower type I fiber proportion in LTR<sup>25</sup> and its relationship with impaired exercise performance, independently of pulmonary function in LTR<sup>8</sup>. However, in the present study, mean diameters of both fiber types were preserved in LTR, a result which is at variance with the lower cross sectional area (CSA) previously reported in LTR compared with controls subjects<sup>8</sup>. Potential explaining factors for this discrepancy may be the different nature of the disease (4 patients with cystic fibrosis in the present study), heterogeneity of muscles samples, or the absence of a significant muscle atrophy but rather the effects of the subsequent use of corticosteroid, antibiotic and cyclosporine treatments<sup>26,27</sup> as main causes of muscle dysfunction. Finally, few studies had investigated quadriceps muscle biopsies in LTR and further studies are needed to better precise the muscle phenotype in these patients and its relationship with muscle mass in this situation.

Another interesting result is the 50% reduction in muscle strength reported in this study in LTR when assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve. In comparison, lower maximal muscle strength was already reported in LTR<sup>8</sup> but using volitionally-performed muscle testing, involving optimal cooperation and central command deficit<sup>28</sup>. Conversely, TwQ is a non-volitional measure allowing to accurately reflect peripheral muscle contractile properties<sup>18</sup>. Thus, the low TwQ reported in LTR in this study was an indirect indicator of intrinsic alteration of quadriceps muscle in force-producing capacity. Since muscle fiber diameters were not impaired in these patients and considering the absence of relationship between TwQ and the fiber type diameter, a muscle atrophy may be suspected in term of reduced number of muscle fiber mechanisms such as altered synaptic transmission or excitation-contraction coupling deficit<sup>29,30</sup> can be involved in muscle weakness in LTR.

Finally, LTR performed a 2 fold lower endurance time than healthy subjects but neither ventilatory requirement nor oxygen consumption were potential explaining factors of difference, since no significant between-groups differences were observed in their relative VE<sub>t10</sub> and VO<sub>2t10</sub> (i.e. when expressed in % MVV and %VO<sub>2max</sub>, respectively). Inversely, a significant and high relationship was found between TwQ and endurance time, suggesting that peripheral muscle strength could be involved in such a discrepancy. Furthermore high correlations between TwQ and parameters reflecting cardio-respiratory endurance during cycle exercise ( $P_{max}$ , VO<sub>2max</sub>) were reported. Thus, taking together, these results would support the role of muscle deconditioning in predisposition to abbreviate exercise performance in spite of a normalized respiratory function in LTR<sup>6</sup>. Considering the poor FFM and percentage of type I fiber reported in these patients, detraining and sedentary life style before and after lung transplantation may be involved in such a deconditioning<sup>7</sup>.

### **Benefits of endurance training**

### ***Quadriceps muscle strength***

To our knowledge, this is the first study showing a significant improvement in muscle strength after training in LTR. In comparison, several studies have reported an increase in muscle strength in COPD patients, after resistance<sup>31-34</sup>, endurance<sup>35</sup> and also combined training<sup>11,13,14</sup>. Although such an improvement was usually associated to an increase in fat free mass and/or in CSA after training<sup>11,33</sup>, in our study, we did not observe significant changes in muscle fiber mean diameters, FFM nor BMI. Although global FFM assessed by bioelectrical impedance may be an insufficiently sensitive marker of quadriceps muscle mass per se and that direct measurements of CSA would be mandatory, this suggests that factors other than hypertrophy explain increase in strength after exercise training in LTR. Thus, since no central mechanisms are involved in TwQ measurement, an increase in number of quadriceps muscle fibers or in neuromuscular factors such as synaptic transmission and/or excitation-contraction coupling would be suggested as potential explaining factors in this study.

### **Cardio-respiratory response to exercise**

As expected, a significant increase in exercise capacity was observed after training in LTR in this study, either during maximal incremental exercise ( $P_{\max}$ : + 15%,  $P_{V_{th}}$  : +25%,  $VE_{V_{th}}$  : - 15%) or during constant workload exercise (endurance time : +55%,  $VE_{t10}$  : -14%) (Tab. 2 and 3, Fig. 3). Among the potential explaining factors, changes in metabolic capacity of muscle fibers would be suggested. Indeed, in this study, increase in percentage of type I fibers was associated with a lower  $VO_2$  at initial maximal workload in LTR ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,03$ ). Furthermore, in a previous study, we showed that functional coupling of adenine nucleotide translocase and mitochondrial creatine kinase is enhanced after training in LTR, resulting in a more efficient mitochondrial function and thus in better exercise performance<sup>20</sup>. Yet, since no relationship was found between changes in percentage of type I fibers and changes in

ventilatory response, another factor would be involved in changes in ventilatory requirement during exercise in LTR after training. A important issue of this study was whether improvement in muscle function would affect ventilatory response during exercise and whether it could be translated into better exercise tolerance and/or reduced symptoms in LTR. Indeed, peripheral muscle weakness is a factor associated with an increase in central command for the muscle considered in order to face the load. In patients with unilateral muscle weakness increased ventilatory response to one-leg exercise has been observed<sup>36</sup> and one can speculate whether this occurs similarly in LTR transplants. In the present study, although no direct relationship was found between changes after training in force and changes in VE response during exercise, a greater decrease in exercise-induced fatigability after training was significantly associated to a greater decrease in ventilatory response at maximal initial workload in LTR and in the whole group of subjects (figure 5).

Thus, our study would support the hypothesis that a gain in peripheral muscle function would contribute to a reduced ventilatory requirement during exercise. If confirmed, this result would be of particular interest in the larger field of respiratory disease since ventilatory requirement constitute a limit in exercise capacity and inversely, peripheral muscle function is unable to be reversed.

Another minor issue was whether patients would be able to improve their exercise performance to a similar extent to that of healthy subjects. In our study, benefits from endurance training on exercise tolerance were reported in both groups. LTR were able to increase  $VO_{2max}$  and to decrease  $VCO_{2at\ iso\ watt\ max}$  after training to a similar extent to that of healthy subjects (Tab. 2). These results are in accordance with previous observations reported in LTR after a 6-week aerobic endurance training, and particularly to a similar extent in maximal oxygen uptake (+ 0.13 L/min that is 11% in average), confirming the positive impact

of training on exercise capacity in LTR<sup>10</sup>. Interestingly, improvement in  $P_{\max}$  was greater in healthy subjects compared to LTR when expressed in Watts ( $p = 0.03$ ) but not when assessed in percentage of initial  $P_{\max}$  ( $p = 0.41$ ), suggesting that training had induce a similar relative improvement in performance in both group. Changes after training were not fully comparable between groups since little changes in VE after training were mostly observed at maximal level although at submaximal level in LTR. However, we globally observed an improvement of aerobic capacities after training in both groups. Whether metabolic changes associated with training in LTR and normals<sup>20</sup> fully account for changes in exercise capacity deserve further evaluation. Since impaired muscle  $Ca^{2+}$  and  $K^+$  regulation had been shown to contribute to poor exercise performance in LTR<sup>37</sup>, an improvement in the intracellular potassium regulation could have been involved in such alterations<sup>38</sup> in LTR.

### **Quality of life**

Another important finding of the present study was that an improvement in quality of life could be induced after training, in LTR. To our knowledge, this is the first study investigating the effect of training in health-related quality of life in LTR. Interestingly, greater scores of both domains of “dyspnea in daily activities” ( $CRQ_{\text{dyspnea}}$ ,  $p = 0.02$ ) and “fatigue” ( $CRQ_{\text{fatigue}}$ ,  $p = 0.06$ ) were obtained after training which induced a trend to significant greater total score of CRQ ( $CRQ_{\text{total}}$ ,  $p = 0.07$ , Fig. 4). This result is of particular interest since the initial score in  $CRQ_{\text{total}}$  was found to be low (63% of the maximal score) representing a significant deterioration of the quality of life. In addition, an improvement in  $CRQ_{\text{dyspnea}}$  is supposed as representative of a better tolerance in daily activities. Further studies investigating the gain in daily physical activity level and duration after home-based training program would be useful to confirm this hypothesis. Interestingly, changes in  $CRQ_{\text{dyspnea}}$  were highly and only correlated to changes in TwQ (Fig. 6). This suggests that improved peripheral muscle strength

is a strong predictor of symptoms of dyspnea encountered in daily life and whether this is associated with (neuro) physiological gains such as reduction in central command during exercise and/or a greater ability for the task remains to be determined. Emphasis on muscle strength in actual training program of LTR deserves proper attempt and evaluation.

In conclusion, our results would support the role of muscle deconditioning in predisposition to abbreviate exercise performance in spite of normalized respiratory function in LTR. After a 3-month endurance training, a gain in exercise capacity but also in quadriceps muscle strength and in quality of life are achievable in these patients. Furthermore, our study would suggest the hypothesis that gains in peripheral muscle strength would be associated with a reduction in ventilatory requirement during exercise. Adding muscle strength training in post-transplantation rehabilitation programs seems to be of clinical interest in these patients. Finally, this result would be of particular interest in the larger field of respiratory disease since ventilatory requirement constitute a major limit in exercise capacity and inversely, peripheral muscle function is enable to be reversed.

## REFERENCES

1. de Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR, Ramirez JC, Miller JD, Winton TL. Pulmonary transplantation. Early and late results. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(2):295-306.
2. Tegtbur U, Sievers C, Busse MW, Pethig K, Warnecke G, Kugler C, Gutzlaff E, Kunsebeck HW, Struber M, Haverich A, Niedermeyer J. [Quality of life and exercise capacity in lung transplant recipients]. *Pneumologie* 2004;58(2):72-78.
3. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):469-475.
4. Ross DJ, Jordan SC, Nathan SD, Kass RM, Koerner SK. Delayed development of obliterative bronchiolitis syndrome with OKT3 after unilateral lung transplantation. A plea for multicenter immunosuppressive trials. *Chest* 1996;109(4):870-873.
5. Orens JB, Becker FS, Lynch JP, 3rd, Christensen PJ, Deeb GM, Martinez FJ. Cardiopulmonary exercise testing following allogeneic lung transplantation for different underlying disease states. *Chest* 1995;107(1):144-149.
6. Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS, Frost AE, Eschenbacher WL, Reid MB. Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1205-1211.
7. Lands LC, Smountas AA, Mesiano G, Brosseau L, Shennib H, Charbonneau M, Gauthier R. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(2):113-120.
8. Pinet C, Scillia P, Cassart M, Lamotte M, Knoop C, Melot C, Estenne M. Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59(9):783-789.
9. Tirdel GB, Girgis R, Fishman RS, J. T. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1231-1237.
10. Stiebellehner L, Quittan M, End A, Wieselthaler G, Klepetko W, Haber P, Burghuber OC. Aerobic endurance training program improves exercise performance in lung transplant recipients. *Chest* 1998;113(4):906-912.
11. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
12. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):930-935.
13. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2036-2045.
14. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2021-2028.
15. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):669-674.
16. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1351-1357.

17. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996;19(5):549-555.
18. Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustafa N, Polkey MI, Moxham J. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):665-669.
19. Vivodtzev I, Wuyam B, Flore P, Levy P. Changes in quadriceps twitch tension in response to resistance training in healthy sedentary subjects. *Muscle Nerve* 2005;32(3):326-334.
20. Guerrero K, Wuyam B, Mezin P, Vivodtzev I, Vendelin M, Borel JC, Hacini R, Chavanon O, Imbeaud S, Saks V, Pison C. Functional coupling of adenine nucleotide translocase and mitochondrial creatine kinase is enhanced after exercise training in lung transplant skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(4):R1144-1154.
21. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr* 2003;22(6):537-543.
22. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
23. Dubowitz V, Brookes G. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 2nd ed London; Bailliere Tindall 1985.
24. Bourbeau J, Maltais F, Rouleau M, Guimont C. French-Canadian version of the Chronic Respiratory and St George's Respiratory questionnaires: an assessment of their psychometric properties in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004;11(7):480-486.
25. Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, Li JL, Fraser SF, Side EA, Snell GI, Walters EH, Carey MF. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):57-63.
26. Goy JJ, Stauffer JC, Deruaz JP, Gillard D, Kaufmann U, Kuntzer T, Kappenberger L. Myopathy as possible side-effect of cyclosporin. *Lancet* 1989;1(8652):1446-1447.
27. Arellano F, Krupp P. Muscular disorders associated with cyclosporin. *Lancet* 1991;337(8746):915.
28. Stackhouse SK, Dean JC, Lee SC, Binder-MacLeod SA. Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle Nerve* 2000;23(11):1706-1712.
29. Duchateau J, Hainaut K. Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(1):99-104.
30. Millet GY, Lepers R. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med* 2004;34(2):105-116.
31. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47(2):70-75.
32. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000;15(1):92-97.
33. Pantan LB, Golden J, Broeder CE, Browder KD, Cestaro-Seifer DJ, Seifer FD. The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2004;91(4):443-449.



34. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, Fournier M, Storer TW. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):870-878.
35. Serres I, Varray A, Vallet G, Micallef JP, Prefaut C. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17(4):232-238.
36. Innes JA, De Cort SC, Evans PJ, Guz A. Central command influences cardiorespiratory response to dynamic exercise in humans with unilateral weakness. *J Physiol* 1992;448:551-563.
37. McKenna MJ, Fraser SF, Li JL, Wang XN, Carey MF, Side EA, Morton J, Snell GI, Kjeldsen K, Williams TJ. Impaired muscle Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> regulation contribute to poor exercise performance post-lung transplantation. *J Appl Physiol* 2003;95(4):1606-1616.
38. Hall MJ, Snell GI, Side EA, Esmore DS, Walters EH, Williams TJ. Exercise, potassium, and muscle deconditioning post-thoracic organ transplantation. *J Appl Physiol* 1994;77(6):2784-2790.

**Table 1 :** Anthropometric data and lung function

<b>Variables</b>	<b>Control</b>	<b>Lung Transplant Recipient</b>
<b>Age, years</b>	37 ± 12	47 <sup>†</sup> ± 13
<b>Male/Female sex, No</b>	12/0	10/2
<b>Weight, kg</b>	77 ± 10	62* ± 9
<b>Height, cm</b>	179 ± 6	170 ± 6
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	24 ± 3	22 <sup>†</sup> ± 3
<b>FFM, kg</b>	56 ± 6	46* ± 6
<b>FEV1, L</b>	4,46 ± 0,62	2,50* ± 1,04
<b>FEV1, % predicted</b>	109 ± 12	74* ± 24
<b>VC, L</b>	5,40 ± 0,73	3,20* ± 0,96
<b>VC, % predicted</b>	109 ± 13	77* ± 16
<b>FEV1/ VC, %</b>	82 ± 5	77* ± 16

\* Different from control subjects  $p \leq 0.05$

<sup>†</sup>Different from control subjects  $p = 0.06$

**Table 2 :** Effects of home exercise training on metabolic and cardio-ventilatory responses during maximal incremental exercise before and after endurance training in LTR and healthy normal subjects

		Control n = 12		LTR n = 12		<i>LTR vs C</i> <i>at baseline</i>	LTR vs C changes after training
		Baseline	After	Baseline	After	<i>p</i>	<i>p</i>
P <sub>max</sub>	<i>watt</i>	224 ± 56	255** ± 67	85 ± 43	98* ± 42	< 0.001	0.03
	<i>% pred</i>	124 ± 24	142** ± 30	59 ± 23	67* ± 21	< 0.001	0.07
HR <sub>max</sub>	<i>bpm</i>	175 ± 16	177 ± 11	138 ± 24	140 ± 26	< 0.05	NS
VO <sub>2max</sub>	<i>L/min</i>	2.88 ± 0.67	3.12** ± 0.70	1.25 ± 0.56	1.38† ± 0.51	< 0.05	NS
	<i>% pred</i>	101 ± 16	113* ± 23	63 ± 20	68 ± 19	< 0.05	NS
VCO <sub>2max</sub>	<i>L/min</i>	3.23 ± 0.68	3.63* ± 0.84	1.44 ± 0.70	1.57 ± 0.67	< 0.05	NS
RER		1.13 ± 0.4	1.14 ± 0.5	1.11 ± 0.1	1.10 ± 0.7	NS	NS
V <sub>Emax</sub>	<i>L/min</i>	91.8 ± 20.5	99.8 ± 24.1	51.8 ± 18.1	55.0 ± 17.8	< 0.05	0.06
	<i>% MVV</i>	60 ± 9	69** ± 16	68 ± 24	68 ± 20	NS	0.08
P <sub>iso-watts max</sub>	<i>watt</i>	224 ± 56		85 ± 43		< 0.001	
HR <sub>iso-watts max</sub>	<i>bpm</i>	175 ± 14	164** ± 17	137 ± 24	134 ± 27	< 0.05	NS
VO <sub>2 iso-watts max</sub>	<i>L/min</i>	2.87 ± 0.72	2.79 ± 0.70	1.23 ± 0.57	1.19 ± 0.56	< 0.05	NS
VCO <sub>2 iso-watts max</sub>	<i>L/min</i>	3.26 ± 0.80	3.06 ± 0.83	1.39 ± 0.70	1.26** ± 0.68	< 0.05	NS
V <sub>E iso-watts max</sub>	<i>L/min</i>	91.6 ± 17.5	78.8** ± 19.7	51.8 ± 18.2	47.0 ± 20.7	< 0.05	NS
	<i>% MVV</i>	59 ± 9	52** ± 11	64 ± 23	55 ± 18	NS	NS
P <sub>iso-watts Vth</sub>	<i>watt</i>	115 ± 36	125* ± 42	42 ± 21	52* ± 25	< 0.001	NS
VO <sub>2 iso-watts Vth</sub>	<i>L/min</i>	1.59 ± 0.41	1.58 ± 0.36	0.75 ± 0.14	0.70 ± 0.10	< 0.001	NS
VCO <sub>2 iso-watts Vth</sub>	<i>L/min</i>	1.48 ± 0.40	1.42 ± 0.32	0.73 ± 0.12	0.64 ± 0.09	< 0.001	NS
VE <sub>iso-watts Vth</sub>	<i>L/min</i>	38.7 ± 9.4	38.0 ± 9.2	30.5 ± 7.5	26.1* ± 4.2	< 0.05	NS
VE/VO <sub>2 iso-watts Vth</sub>		24.6 ± 2.7	24.2 ± 3.3	41.5 ± 11	37.5† ± 7.1	< 0.001	0.10

\* Different from pre training ( $p \leq 0.05$ )

\*\* Different from pre training ( $p \leq 0.01$ )

† Different from pre training ( $p = 0.06$ )

iso-watts max = initial maximal workload

iso-watts Vth = initial ventilatory threshold

bpm = beat per minute

%pred = percentage of predicted values

MVV = Maximal voluntary ventilation

RER = Respiratory exchange ratio

**Table 3 :** Effects of home exercise training on metabolic and cardio-ventilatory responses and muscular fatigability during constant workload exercise performed at 65% of initial  $P_{max}$  in LTR and healthy normal subjects.

	Control		Lung Transplant Recipients		<i>LTR vs C at baseline</i>	<i>LTR vs C changes after training</i>
	Baseline	After	Baseline	After	<i>p</i>	<i>p</i>
Power output	155 ± 38		58 ± 28			
Endurance time	<i>min</i> 36 ± 19	41 ± 13	20 ± 10	31** ± 14	0.02	0.10
VE <sub>t10</sub>	<i>L/min</i> 68,4 ± 15,7	61,5* ± 13,1	45.8 ± 11,8	39.4* ± 11.4	< 0.01	NS
VO <sub>2 t10</sub>	<i>L/min</i> 2,44 ± 0,50	2,21** ± 0,46	1,11 ± 0,45	1,01 ± 0,39	< 0.01	NS
VO <sub>2 t10</sub>	<i>% VO<sub>2 max</sub></i> 86 ± 13	72** ± 10	90 ± 12	72* ± 13	NS	NS
VCO <sub>2 t10</sub>	<i>L/min</i> 2,40 ± 0,50	2,16* ± 0,47	1,15 ± 0,46	1,00** ± 0,41	< 0.01	NS
Fatigability (fall in TwQ)	<i>N</i> -1 ± 28	-27* ± 28	12 ± 11	-7 ± 34	NS	NS

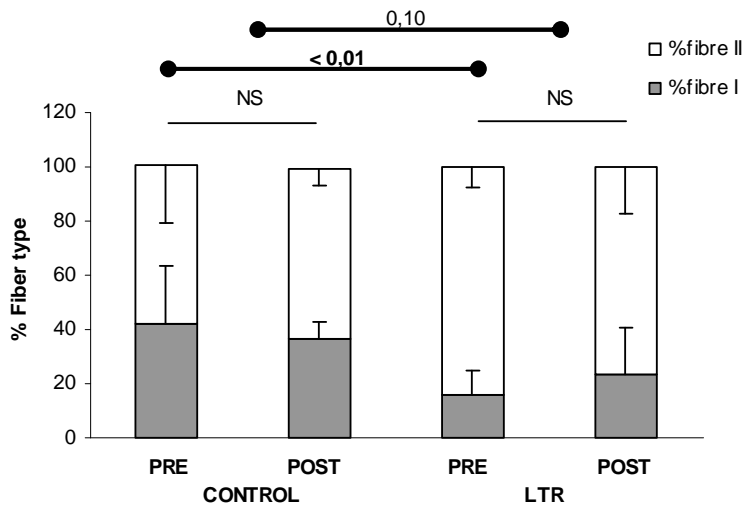
\* Different from pre training ( $p \leq 0.05$ )

\*\* Different from pre training ( $p \leq 0.01$ )

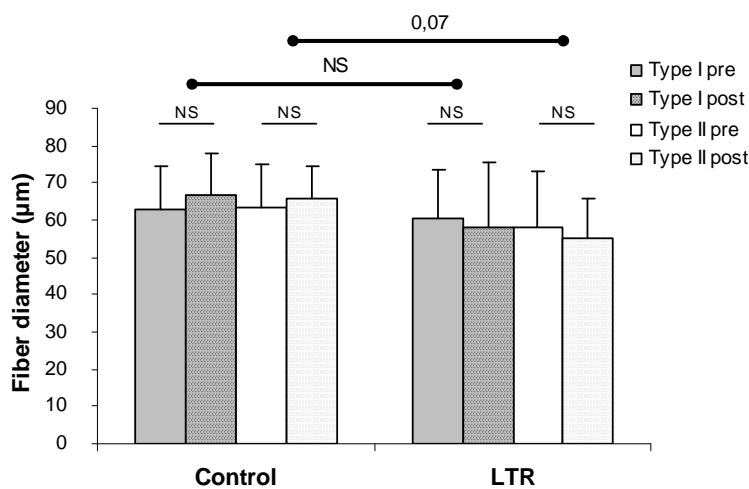
t10 = 10 minutes after start of exercise

**Figure 1:** Quadriceps muscle fibers characteristics. A / Distribution of type I (grey stick) and type II fibers (white stick) of the quadriceps muscle in control and LTR patients before (pre) and after (post) training. B/ Respective diameter of the type I (white sticks) and type II fibers (grey sticks) before (pre) and after (post) training. LTR patients exhibited a significant lower percentage of type I fibers than in control subjects at baseline. No significant changes were observed within groups after training, whereas only trend to significant changes were reported using between groups comparisons groups.

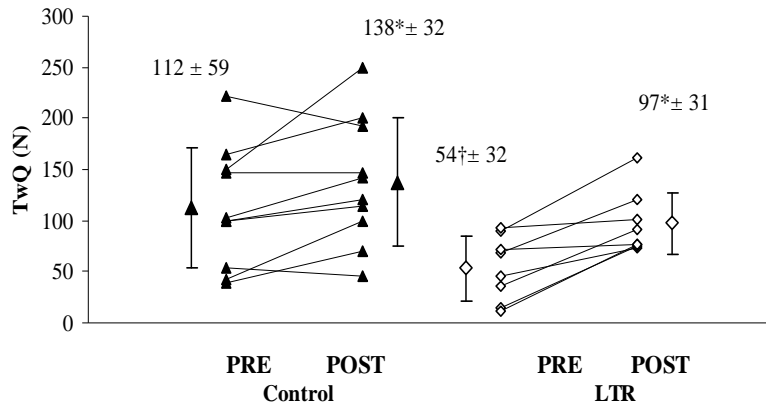
A/



B/

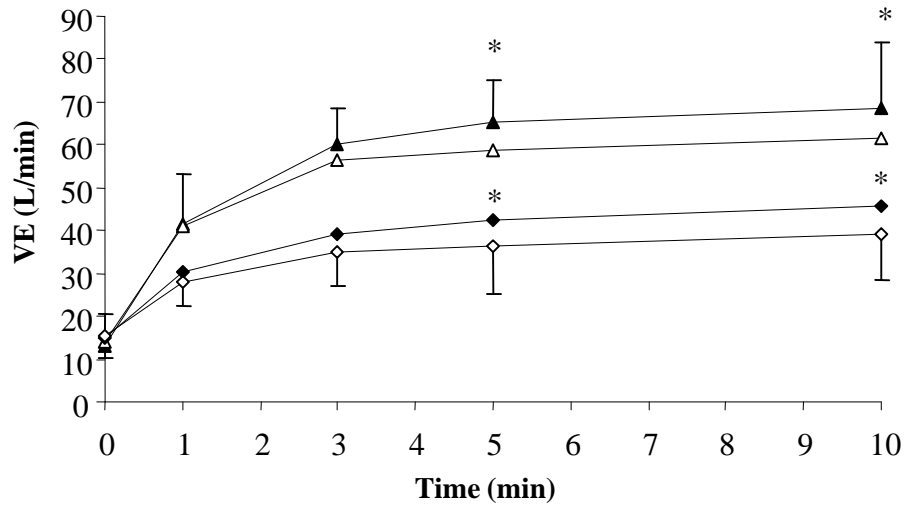


**Figure 2:** Individuals and mean values of quadriceps twitch tension (TwQ) measured before (pre) and after (post) training in control (white points) and LTR (black points). Between-group comparisons were analyzed at baseline and within-group comparison was analyzed between before and after training in both groups. \*Significantly different from before training ( $p < 0.05$ ). †Significantly different from Control subjects ( $p = 0.02$ ).

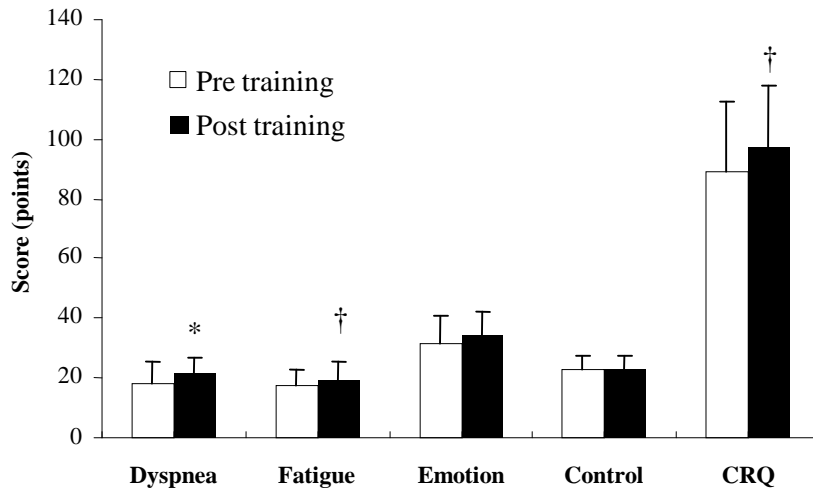


**Figure 3:** Ventilatory response through the constant workload exercise before (full points) and after (empty points) training (REE) in LTR patients (diamond-shaped points, n=9) and control subjects (delta points: n=12), workload was 65% of initial  $P_{max}$ . Data are mean  $\pm$  SD.

\*Significantly different compared to pre training ( $p < 0.05$ )

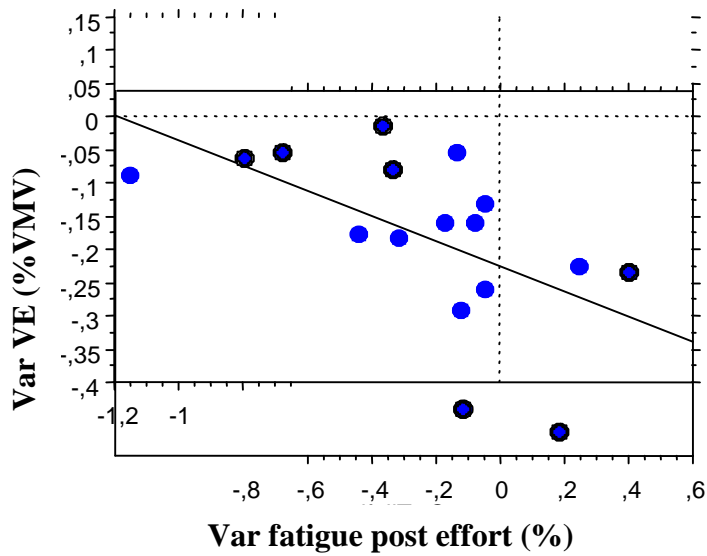


**Figure 4:** Changes after training (black sticks) vs. baseline (white sticks) in total CRQ (chronic respiratory questionnaire) score (Quality of life) and in the score of each domain assessed through the CRQ questionnaire, in LTR patients. The score in “Dyspnea in daily tasks” was significantly increase after training in LTR patients (\* $p = 0.02$ ), suggesting an decrease in dyspnea symptoms during daily activities. The score in fatigue and the total score of health-related quality of life trended to be increase after training ( $\dagger p = 0.06$  and  $p = 0.07$ , respectively), suggesting a decrease in fatigue symptoms and an increase in quality of life, respectively.

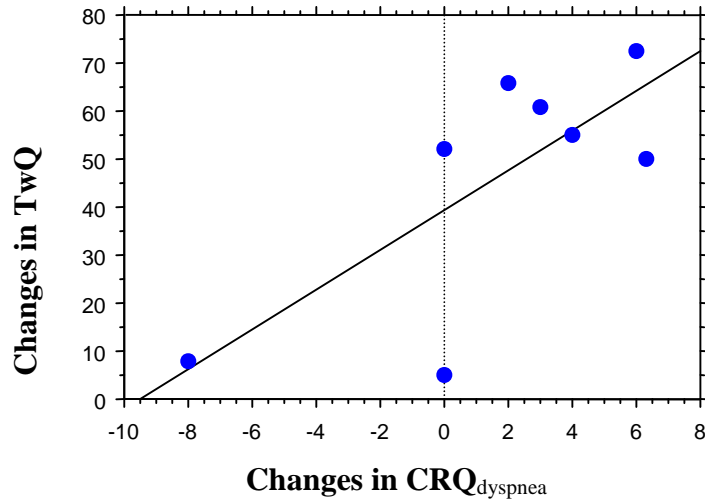




**Figure 5:** Relationship between changes in exercised induced-fatigability (that is TwQ when measured after exercise minus that measured before exercise during the constant workload exercise) and changes in VE as expressed in % MVV after training and in the whole group of subjects (black circles (LTR) and blue and black circles (controls):  $r = 0.56$ ,  $p = 0.02$ ) In LTR patients only (black circles:  $r = 0.72$ ,  $p = 0.06$ ) *Pearson correlation coefficients*



**Figure 6:** Relationship between changes in TwQ and changes in score in “Dyspnea in daily tasks” ( $CRQ_{dyspnea}$ ) after training in LTR patients. Pearson correlation coefficient was  $r = 0.74$  ( $p = 0.04$ )



# **Discussion & perspectives**

## **A. Mise en place méthodologique : mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ)**

La volonté d'utiliser la stimulation magnétique du quadriceps comme outil d'investigation de la force musculaire chez le BPCO repose sur deux idées. D'une part, les patients éprouvent parfois du mal à produire une force maximale volontaire réellement maximale, ce qui peut constituer un biais à l'évaluation de la fonction musculaire périphérique et de l'effet du réentraînement à l'effort sur la force musculaire chez ces patients. D'autre part, la tension de secousse induite par stimulation du nerf fémoral est une mesure indépendante de la commande centrale constituant ainsi un reflet des propriétés musculaires périphériques du muscle et de leur adaptation après entraînement. La mesure de la tension de secousse apporte ainsi des informations complémentaires à celle de la force maximale volontaire.

Notre méthode de mesure de la tension de secousse du quadriceps (TwQ) diffère sur quelques aspects de celle de l'équipe de Mador ou encore de Man. Plutôt que d'utiliser la bobine en « figure-de-huit » de 45 mm de diamètre, nous avons préféré la bobine circulaire de 90 mm de diamètre, plus classiquement utilisée pour la stimulation diaphragmatique (Man, 2003). Ce choix repose sur la volonté d'apporter un meilleur confort au patient lors des tests d'évaluation musculaire. Contrairement aux équipes précédemment citées, le patient reste assis pendant l'évaluation et non allongé sur le dos. De plus, la bobine circulaire produit un champ de stimulation plus large que la bobine en « figure-de-huit », réduisant ainsi l'importance de la précision nécessaire pour stimuler le nerf fémoral. Dans notre étude, la bobine est apposée fermement sur la jambe du sujet au niveau du triangle fémoral et le site de stimulation du champ magnétique (centre de la bobine) est placé en regard du trajet du nerf. La position optimale de la bobine est alors recherchée à une intensité de stimulation correspondant à 50% de la puissance maximale du stimulateur avant de procéder à la mesure de la TwQ maximale (100% de la puissance du stimulateur). La crête iliaque est utilisée comme point de repère pour positionner la bobine tout au long de l'évaluation.

Par ailleurs, nous utilisons classiquement dans notre laboratoire une double stimulation dont l'intervalle inter stimulation est de 10 ms. Le choix de la double stimulation a pour but d'éviter que certains motoneurons ne soit pas complètement activés lors de la stimulation du nerf. L'impact d'un doublet comparativement à un singlet (stimulation unique) semble être

négligeable si on s'en réfère à la revue de Shield (2004), et l'influence exacte du délai inter stimuli n'est pas connue. Cependant, les mesures préliminaires réalisées dans notre laboratoire ont montré que le doublet avec un délai de 10 ms inter stimulus induisait les mesures les plus reproductibles de TwQ.

**Tableau 1** : Mesures comparative des effets des différents paramètres de stimulation sur la valeur et la reproductibilité des valeurs de TwQ

Série	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5
Bobine	Circulaire				« Figure de huit »
Délai inter stimuli	2ms	5ms	10ms	15ms	10 ms
TwQ (moyenne / 8)	56	68	73	76	38
Variabilité	10%	5%	3%	4%	8%

Le tableau ci-dessus (tableau 1) présente une comparaison de la reproductibilité et des valeurs obtenues de tension de secousse lorsque celle-ci est induite par des protocoles différents chez un sujet sédentaire sain. 5 séries de 10 mesures consécutives de TwQ ont ainsi été réalisées : les séries 1 à 4 ont été effectuées avec la bobine circulaire et des intervalles de stimulation de 2, 5, 10 et 15 ms, respectivement, et, la série 5 a été effectuée avec la bobine en « figure de huit » et un intervalle inter stimulation de 10ms. Pour chacune des séries, la valeur minimale et la valeur maximale ont été supprimées, en référence à la méthode de Mador et al. (2000). La reproductibilité des valeurs de TwQ a donc été calculée à partir des 8 mesures restantes réalisées au sein de la même session. La tension de secousse (TwQ) rapportée ici est la valeur moyenne des 8 mesures de TwQ réalisées.

Compte tenu de ces résultats préliminaires nous avons opté pour la méthode qui permettait d'obtenir la meilleure reproductibilité des valeurs de TwQ et nous avons donc choisi d'utiliser la bobine circulaire avec un intervalle inter stimulus de 10 ms pour la réalisation des mesures de TwQ.

Les résultats de cette étude montrent qu'il existe une bonne reproductibilité de la tension de secousse dans notre laboratoire et que cet outil est sensible à la variation de la force induite par un entraînement en force spécifique du quadriceps chez des sujets sains sédentaires. Le choix de proposer un entraînement en musculation des quadriceps repose sur la volonté de s'assurer qu'il produit un impact sur la force musculaire du quadriceps (ACSM, 2002 ; Feigenbaum et al., 1999). Inversement, un entraînement en endurance n'induit pas toujours

d'effet sur la force musculaire (Dreyers et al., 2006), ce qui aurait pu constituer un biais dans l'interprétation des mesures de force après entraînement en cas d'absence de modification de la tension de secousse.

La conclusion de cette étude et que la stimulation magnétique du nerf fémoral est un outil fiable pour l'évaluation de la force musculaire et sensible à modifications même légères de cette dernière. Cet outil d'investigation de la force musculaire est d'autant plus justifié chez les patients BPCO que certains d'entre eux, comme certaines personnes âgées, présentent une difficulté à produire une force volontaire réellement maximale (Stackhouse et al., 2000, 2001). La mesure de TwQ constitue par ailleurs une mesure complémentaire à la FMV, en permettant de distinguer les paramètres périphériques des paramètres centraux, tous deux impliqués dans la production de la force musculaire volontaire. Enfin, ainsi proposée (en position assise) la méthode de mesure de la tension de secousse semble mieux adaptée aux patients BPCO sévères pour qui la position allongée peut constituer une difficulté respiratoire supplémentaire et être moins bien tolérée (Heijdra et al., 1994).

De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans l'amélioration de la force après entraînement mais cette étude n'avait pas pour objet leur exploration. Les mécanismes d'amélioration de la force après entraînement seront toutefois abordés à travers l'interprétation des quatre autres études.

## **B. Etude de la faiblesse musculaire périphérique chez les patients BPCO très sévères et bénéfice du réentraînement à l'effort**

### **➤ Impact de la force musculaire sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients**

A travers la **première étude** nous avons mis en place la méthode de mesure de la force musculaire non coopérante et nous avons démontré que cet outil était fiable, reproductible et sensible à une intervention, en vue de son utilisation chez les patients BPCO. Le centre de notre travail de recherche démarre ainsi avec l'étude de la dysfonction musculaire et de l'impact du réentraînement chez les patients BPCO et donc avec **l'étude II**.

Dans cette étude, nous avons cherché à connaître l'impact de la faiblesse musculaire du quadriceps évaluée de façon non coopérante (TwQ) et coopérante (FMV) sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO sévères et hypoxémiques. De plus, nous avons étudié les effets d'une intervention à domicile d'une période de 3 mois consistant en des séances hebdomadaires d'éducation thérapeutique, associées ou non à un réentraînement à l'effort sur cycloergomètre. Le programme d'éducation thérapeutique proposé dans cette étude est inspiré des propositions de Bourbeau et al. (2003), basé sur la réinterprétation des symptômes et l'enseignement du contrôle de la maladie (croyance et premiers gestes) et est réalisé par un intervenant en santé (Bourbeau et al., 2003) (cf. fiche technique N°18). Le bénéfice de ce type d'intervention chez les patients BPCO est maintenant démontré. L'amélioration de la confiance en soi et des compétences personnelles dans la prise en charge de la maladie chez les patients BPCO conduisent à une amélioration significative de la tolérance à l'effort ainsi qu'à l'adhérence et la régularité dans des activités physiques quotidiennes telles que la marche (Atkins et al., 1984). Le niveau de compétence propre serait un facteur prédictif des performances au test de marche et du succès de la réhabilitation à l'effort (Gormley et al., 1993 ; Kaplan et al., 1994).

Compte tenu de ces premières observations, le but de notre étude n'était pas de redémontrer les bénéfices de ce type d'intervention mais bien de chercher à savoir s'il existe un bénéfice supplémentaire à développer un programme multimodalités incluant le réentraînement à l'effort chez ces patients. Compte tenu du fait qu'il n'existe pas de programme de réentraînement à l'effort spécifique pour des patients BPCO sévères, le programme que nous avons utilisé dans cette étude est basé sur les propositions de Debigaré et Maltais (1999), expérimentées au sein de notre laboratoire par Borel et al. (2004), chez des patients BPCO modérés à sévères. Nous avons en connaissance de cause proposé un réentraînement sur cycloergomètre dont l'intensité et la durée des séances seraient probablement limitées compte tenu des très faibles performances initiales des patients (cf. étude II : puissance maximale atteint sur ergocycle :  $P_{\max} = 39 \pm 11$  W, temps d'endurance à 55% de  $P_{\max}$  (25 W) =  $402 \pm 263$  sec, soit < 10 min). L'objectif était de savoir si le réentraînement à l'effort pouvait apporter un bénéfice supplémentaire comparativement à l'éducation thérapeutique seule chez des patients très sévères, malgré la faible quantité de travail cumulée en fin de programme, et le cas échéant, à quel niveau se trouveraient les améliorations induites par ce dernier. Le but final étant d'envisager une adaptation des programmes d'entraînement chez ces patients. Nous avons conscience de l'existence probable d'un effet additionnel de la supplémentation

nutritionnelle et hormonale, notamment avec les travaux récents de Casaburi et al. (2004) sur l'amélioration de la tolérance à l'effort chez les patients BPCO. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les améliorations de la masse maigre (FFM) et/ou de la force musculaire après réentraînement entre les deux groupes de patients, suggérant l'absence d'effet additionnel de cette supplémentation, avec la précaution qu'il s'agit d'un sous groupe restreint de 9 patients traités et que nous n'avons pas encore les résultats des évaluations à plus long terme. Les résultats globaux de l'étude IRAD II apporteront une analyse plus précise d'un bénéfice additionnel potentiel de la supplémentation nutritionnelle et hormonale associée au réentraînement à l'effort chez ces patients.

La conclusion de cette étude est que la sévérité de la faiblesse musculaire est à prendre en considération au même titre que la sévérité de la maladie chez les patients BPCO. De plus, compte tenu des observations préliminaires démontrant le rôle délétère et indépendant sur la force musculaire du quadriceps de la dénutrition (Celli et al., 2004; Cano et al., 2002, p 31), d'une masse maigre réduite (Franssen et al., 2005) et encore de l'inactivité (Degens et al., 2005, Encadré N°29, p 94), la sévérité de l'atteinte pulmonaire ne peut plus être le seul critère pris en considération. Dans le cadre de la prise en charge des patients BPCO par le réentraînement à l'effort, il semble pertinent d'évaluer d'une part la sévérité de la maladie du patient BPCO mais également sa force musculaire périphérique, son état nutritionnel et sa capacité à conserver un certain niveau d'activités physiques spontanées. Nous souhaitons encore une fois souligner l'importance de l'activité physique dans la prise en charge des BPCO sévères, compte tenu de l'absence d'effets additionnels évidents sur la masse maigre et la force musculaire induits par la supplémentation nutritionnelle et hormonale dans le groupe des patients traités dans cette étude.

Dans la continuité de ces résultats, nous avons ainsi été amenés à nous poser les questions suivantes.



➤ **Stratégies ?**

**Question 1 : le réentraînement musculaire spécifique par électrostimulation des quadriceps : une solution alternative chez les patients très déconditionnés ?**

*Chez les patients présentant une faiblesse musculaire très marquée et qui ne sont pas aptes à réaliser un programme de réentraînement sur cyclergomètre, un programme de réentraînement par renforcement musculaire peut-il être envisagé comme une stratégie alternative ?*

L'étude III qui évalue l'effet d'un réentraînement à l'effort par électrostimulation des quadriceps a pour but de répondre à ce cette question.

Dans le cadre de **la troisième étude**, nous avons ainsi distingué une catégorie de patients BPCO présentant non seulement une atteinte pulmonaire sévère (VEMS = 30% prédite) mais également une faiblesse musculaire marquée (FMV < 50 % prédite). Chez ces patients, le réentraînement à l'effort sur cycloergomètre pose un problème de faisabilité dans le sens où ils ne sont pas capables de maintenir un exercice sur cycloergomètre plus de 10 minutes consécutives. Compte tenu de l'absence actuelle d'un consensus sur les modalités de réentraînement à l'effort chez ces patients, nous nous sommes proposés d'étudier l'impact d'une nouvelle modalité de réentraînement proposée récemment et qui consiste en un renforcement musculaire des quadriceps par électrostimulation.

Les résultats de cette étude montrent qu'un réentraînement par électrostimulation des quadriceps est efficace pour améliorer la force du quadriceps et la tolérance à l'effort chez des patients BPCO très sévères, déconditionnés et dénutris.

Le tableau 2 résume les bénéfices du réentraînement par électrostimulation chez les patients BPCO modérés à sévères encore aptes à la pratique du cycloergomètre (Bourjeily et al., 2002 et Neder et al., 2002) et chez des patients sévères à très sévères et inaptes à ce type de pratique (Zanotti et al., 2003 ainsi que notre Etude III = Vivodtzev et al., 2006).

La conclusion de cette étude est que le réentraînement par électrostimulation des quadriceps (ES) est une proposition qui semble bien adaptée pour cette population de patients, compte tenu du fait que d'une part la réalisation de ce type d'exercice n'induit pas d'hyperventilation

à l'effort et surtout qu'elle apporte de meilleurs résultats que le réentraînement par mobilisation active des membre inférieurs seule, en terme de gain de force et en terme de réduction de la perception de la dyspnée au cours des activités. L'intérêt clinique est probablement essentiellement orienté vers les patients les plus déconditionnés et inaptes à la réalisation d'un programme de réhabilitation classique sur cycloergomètre.

**Tableau 2** : Effet du réentraînement par électrostimulation chez des patients BPCO modérés aptes au pédalage (en noir) et très sévères (en rouge) inaptes au pédalage

<b>Fonction musculaire</b>	↑ de la <b>FORCE</b> <i>Isocinétique</i> <i>Score de force</i> <b>FMV</b>	Neder, 2002 Bourjeily, 2002 <b>Zanotti, 2003</b> <b>Vivodtzev, 2006</b>
	↓ de la <b>FATIGUE MUSCULAIRE</b>	Neder, 2002
<b>Tolérance à l'effort</b>	↑ du temps d' <b>ENDURANCE</b>	Neder, 2002
	↑ de la <b>DISTANCE DE MARCHÉ</b> <i>Test Navette</i> <b>6MWD</b>	Bourjeily, 2002 <b>Vivodtzev, 2006</b>
	↑ de la <b>VO<sub>2</sub>max</b>	Neder, 2002
	↓ du score de <b>DYSPNEE à l'effort</b>	Bourjeily, 2002
<b>Qualité de vie</b>	↑ du <b>SCORE DE QV</b> <i>CRQ</i> ↓ <b>Domaine Dyspnée du MRF-28</b>	Neder, 2002 <b>Vivodtzev, 2006</b>

### ***Mécanismes des effets physiologiques de l'électrostimulation***

Gondin et al. (2005) se sont particulièrement intéressés aux mécanismes impliqués dans l'amélioration de la force musculaire volontaire après entraînement par électrostimulation. S'ils s'appliquent à l'homme sain et pour des fréquences de stimulation plus élevées que celles utilisées dans les protocoles réalisés chez le BPCO (70 Hz vs. 50 Hz dans les études de

Neder et al., 2002 et de Bourjeily et al., 2002 vs. 35 Hz dans l'étude de Zanotti et al., 2003 et notre étude III), les résultats n'en sont pas moins applicables dans le cadre des pathologies respiratoires. Ainsi, les gains de force peuvent être expliqués d'une part, par une augmentation du niveau d'activation maximal volontaire (déterminable par la technique de la Twitch interpolation) et de l'activité EMG des muscles agonistes, malgré l'absence de mouvement intentionnel de la part du sujet au cours des séances d'électrostimulation et d'autre part, par des modifications musculaires (augmentation de la surface de section musculaire et de l'angle de pennation du vaste latéral) (Gondin et al., 2005). La chronologie des adaptations à l'ES semble donc similaire à celles rapportées à la suite d'un entraînement volontaire (Moritani & de Vries 1979).

De plus, les deux types d'adaptations affectent de manière préférentielle les muscles mono articulaires (i.e., Vastii) plutôt que le muscle bi articulaire (i.e., Rectus Femoris). Ce résultat ouvre des perspectives intéressantes dans le domaine de la réhabilitation. En effet, plusieurs études (Deschenes et al., 2002 ; Gondin et al. 2004 ; Thom et al., 2001) ont montré que les muscles mono articulaires étaient davantage affectés que les muscles bi articulaires après une période d'immobilisation d'une articulation. L'intérêt de l'utilisation de l'ES résiderait ainsi dans la possibilité de pouvoir "cibler" le ou les groupes musculaires à rééduquer en priorité.

Enfin, une autre étude récente (Maffiuletti et al., 2005) a mis en évidence que des adaptations au sein du muscle lui-même pourraient intervenir de manière plus précoce. En effet, ces auteurs observent une hypertrophie significative des fibres de type I et de type IIa ainsi qu'une augmentation de l'expression des MHC-IIA et une diminution du pourcentage des MHC-IIx après seulement 4 semaines d'ES sur les muscles extenseurs de la jambe. Toutefois, les analyses réalisées par Maffiuletti et al. (2005) n'ont été effectuées que sur un seul sujet sain. Les investigations mériteraient d'être étendues à un plus grand échantillon de sujets et notamment dans la population de patients BPCO.

Enfin, l'étude III n'a pas permis d'analyser les liens entre modifications de la fonction musculaire périphérique et l'amélioration des performances fonctionnelles chez les patients BPCO. Nous faisons l'hypothèse qu'il existerait un lien entre les adaptations biochimiques, structurales du quadriceps et/ou de la capacité d'activation centrale, induites par l'ES et les modifications cardio-respiratoires au cours de l'effort, l'amélioration de la force musculaire pouvant notamment conduire à une réduction de la réponse ventilatoire lors de la marche.

Cette hypothèse sera étudiée au cours d'un travail post-doctoral dont le projet de recherche est détaillé plus loin, dans la partie « Perspectives de recherche 2 : Projet postdoctoral » (p 339)

Ainsi, les résultats de l'étude III suggèrent ainsi qu'un réentraînement par électrostimulation des quadriceps est adapté pour répondre à l'objectif de remusculation des membres inférieurs dans le but de réduire les symptômes d'intolérance à l'effort sur cycloergomètre. Compte tenu des observations apportées lors de l'étude II, ce type de réentraînement pourrait ainsi être systématiquement proposé aux patients les plus sévères avant qu'ils débutent un programme plus classique sur cycloergomètre.

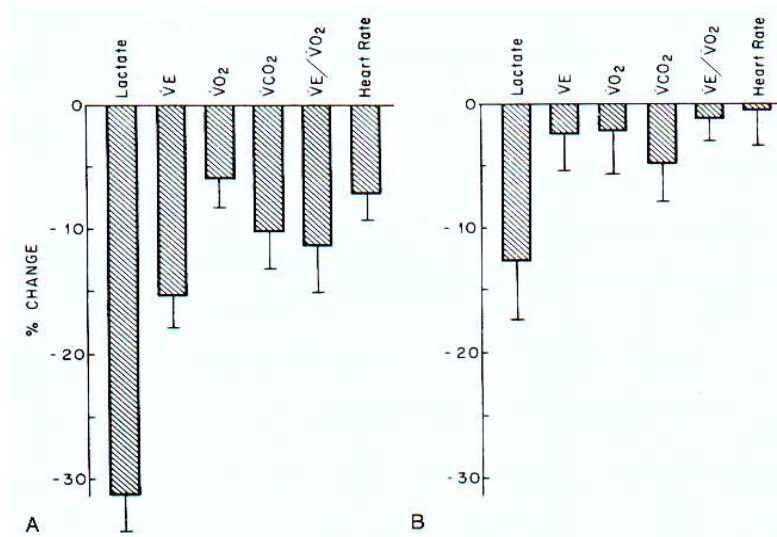
### ***Quel réentraînement pour quel BPCO ?***

Nous apportons là un premier élément de réponse à la question : « quel réentraînement pour quel BPCO ? ». Afin de proposer une stratégie de réentraînement à l'effort adapté à chaque BPCO, nous nous sommes alors inspirés des observations et des suggestions apportées par les travaux de l'équipe de Casaburi et al., (1999) de Troosters et al. (2005), et de Maltais et al. (2003-2005)

La question de l'intensité de l'effort au cours du réentraînement a notamment été abordée par Casaburi et al. (1991) qui suggèrent qu'une intensité de travail élevée est essentielle pour induire des effets physiologiques musculaires et métaboliques. En effet, comme on peut le voir sur la figure 4, lorsque l'entraînement est réalisé à une intensité d'exercice élevée, une diminution de la lactatémie, de la ventilation (VE), de la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ), de du débit de  $CO_2$  rejeté ( $VCO_2$ ), de l'équivalent respiratoire pour l' $O_2$  ( $VE/VO_2$ ) et de la fréquence cardiaque sont constatées dans les deux cas mais de façon considérablement plus marquée dans le groupe s'entraînant à une intensité élevée.

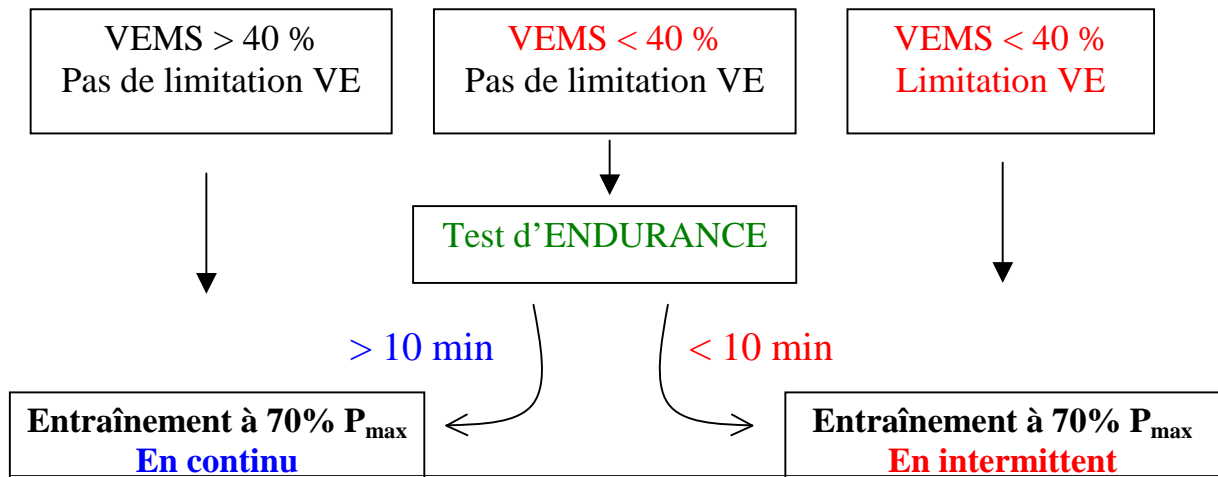
De plus, en vue de faciliter l'accès à une puissance élevée lors de la réalisation des séances de pédalage chez les patients, un effort par intervalles (« interval training ») (Gimenez et al., 1982) chez le sportif sain pourrait être proposé aux patients les plus sévères. Selon les propositions de Troosters et al., le programme de réentraînement pourrait ainsi être adapté en fonction de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, de l'existence ou non d'une limitation ventilatoire à l'effort et de la capacité à maintenir un exercice d'endurance sur cycloergomètre (Troosters, 2005b, Schéma 1).

**Figure 4:** Modifications de la réponse physiologique au cours d'un effort identique suite à deux stratégies d'entraînement différentes. A/ Intensité élevée ; B/ Intensité faible  
(Extrait de Casaburi et al., 1991)



L'individualisation repose ainsi sur la distinction de trois paramètres qui sont : la sévérité de l'atteinte pulmonaire (VEMS > ou < à 40% théorique), l'existence d'une faiblesse musculaire marquée (TwQ < 70% théorique) et/ou d'une limitation ventilatoire à l'effort excessive (épuisement des réserves ventilatoires) et enfin de l'existence d'une atrophie musculaire (associée ou non à une dénutrition).

**Schéma 1 :** Proposition d'individualisation du programme de réentraînement (Extrait de Troosters, 2005b)



Par ailleurs, l'« interaction pharmacologie réadaptation peut être optimisée (Maltais, 2005) notamment lorsque la prise de broncho-dilatateur entraîne une réduction de la dyspnée à l'effort, conduisant à une meilleure tolérance à l'effort, permettant à son tour d'augmenter l'intensité de l'effort, résultant à moyen terme en une augmentation de la force musculaire périphérique. De même, chez des patients hypoxémiques, la supplémentation en oxygène permet de réduire la ventilation à l'effort, donc la dyspnée et l'hyperinflation dynamique (Palange et al., 2004). Dans ce sens, les traitements pharmacologiques potentialisent l'effet de l'entraînement et leur utilisation doit ainsi être envisagée (Maltais, 2005)

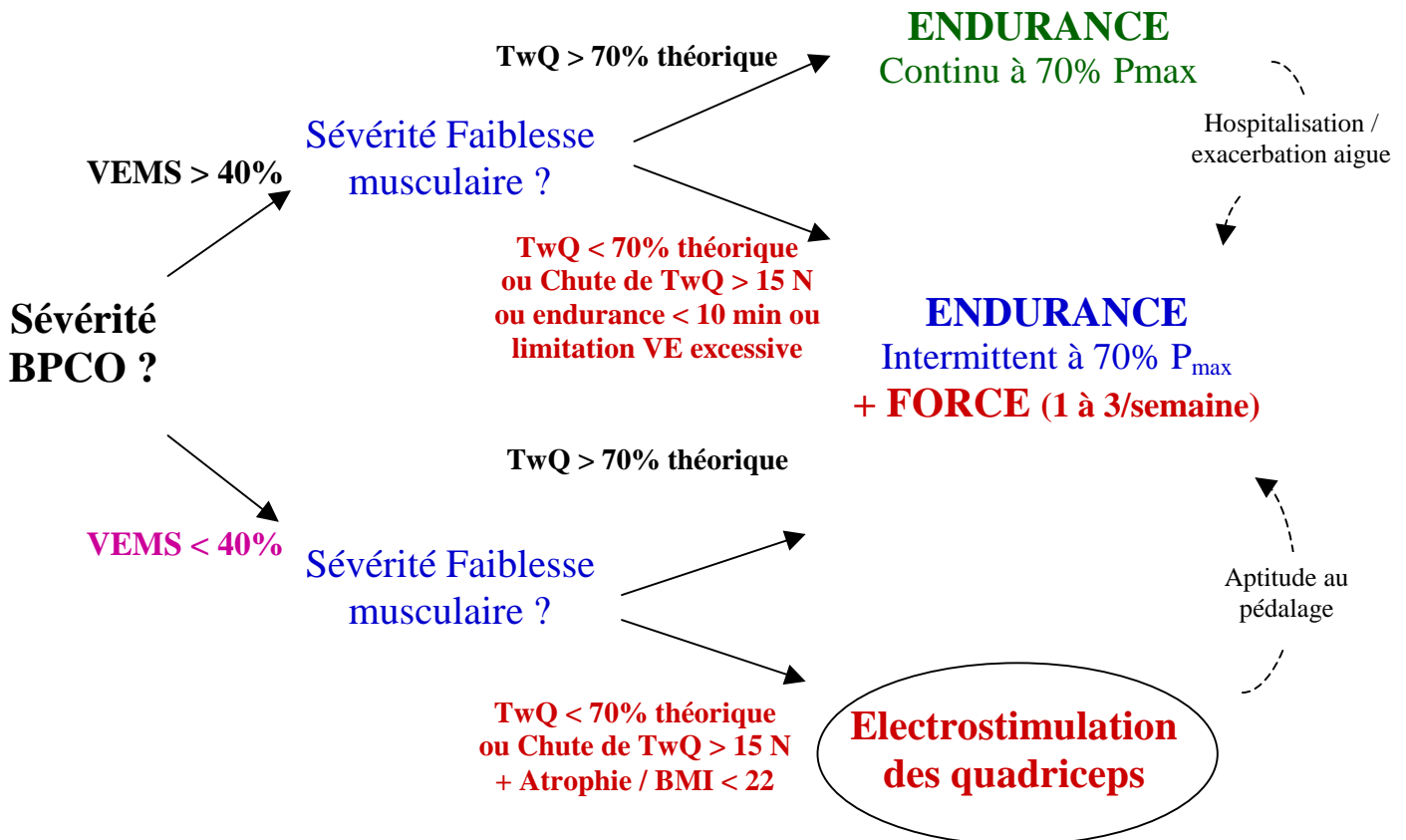
Cependant chez certains patients, la prise d'un broncho-dilatateur n'induit pas une amélioration notable du temps d'endurance (*cf. revue de la littérature p. 84*) (Saey et al., 2003). Or, chez ces patients, une fatigabilité post-effort (mise en évidence par une chute de la tension de secousse après exercice sur cycloergomètre : chute de  $TwQ > 15$  N) est observée et elle est précisément associée à une sensation d'inconfort musculaire significativement plus importante que les patients « non fatigués » (Saey et al., 2005, *cf. revue de la littérature p.87*). Ainsi, chez les patients qui présentent une fatigue musculaire post-effort, comme chez les patients qui présentent une force musculaire initialement faible, la perception de l'inconfort musculaire et de la dyspnée est accrue et conduit à une intolérance aux efforts prolongés.

Sur la base de ces travaux et des résultats des études II et III, nous proposons ainsi une adaptation des programmes de réentraînement selon trois types de stratégies (schéma 2). L'objectif est ici de permettre d'une part, la faisabilité du réentraînement à l'effort par tous les patients BPCO pressentis pour un réentraînement (type d'effort adapté aux possibilités du patient pour une réalisation régulière et pérenne), et, d'autre part, de répondre aux exigences du réentraînement à l'effort en vue de favoriser l'apparition de modifications physiologiques musculaires et métaboliques (type d'outil et niveau d'intensité).

Ainsi, chez les patients BPCO qui présentent une atteinte pulmonaire modérée ( $VEMS > 40\%$  théorique), une force musculaire préservée ( $TwQ > 70\%$  théorique) et une capacité à maintenir un exercice d'endurance sur cycloergomètre d'une durée supérieure à 10 minutes, un entraînement en endurance sur cycloergomètre est faisable et engendre des bénéfices physiologiques démontrés (Casaburi et al., 1999, Maltais et al., 1997) à condition que

l'intensité d'effort soit relativement élevée : un exercice en continu à 70% de la  $P_{max}$  (initialement prédéfinie) doit être proposé (Troosters, 2005b).

**Schéma 2 : Quel réentraînement pour quel BPCO ?**



Chez les patients d'atteinte pulmonaire modérée mais qui présentent une force musculaire réduite et/ou une fatigabilité post-effort musculaire marquée ou encore qui ne maintiennent pas un exercice d'endurance sur cycloergomètre plus de 10 minutes, une approche alternative doit être envisagée : une amélioration de la force musculaire en vue de la réduction des symptômes à l'effort pourrait être proposée. Compte tenu des bénéfices démontrés du réentraînement « combiné » (Endurance + Force) (cf. Encadré N°37, p 122) et de l'absence d'effets contradictoires lorsque l'entraînement en force est associé à l'entraînement en endurance (Mac Carthy et al., 1992), ce type de programme semble adapté à ces patients. Là encore, une intensité de travail soutenue restant essentielle pour induire des effets physiologiques, l'effort par intervalle est suggéré pour faciliter la réalisation d'un travail plus intense (Trooster, 2005b).

Enfin, chez les patients BPCO qui présentent à la fois une atteinte pulmonaire et une atteinte musculaire sévères, avec une atrophie musculaire et/ou une dénutrition et une incapacité à pédaler plus de quelques minutes, la réalisation d'un programme d'électrostimulation des quadriceps semble adaptée. Suite à cette intervention et si la réduction des symptômes d'intolérance à l'effort est confirmée, un réentraînement de type « combiné » pourrait être proposé chez ces patients

L'augmentation de la fréquence d'hospitalisation (Decramer et al., 1997) ou d'utilisation de stéroïdes (Decramer et al., 1994 ; Bernard et al., 1999) au cours des exacerbations conduisant à un risque d'augmentation de la faiblesse musculaire chez les patients BPCO, le programme de réentraînement de type « combiné » pourrait également être proposé chez les patients d'atteinte pulmonaire modérée et de force musculaire préservée.

Cette proposition n'est bien entendu pas exhaustive et de nouveaux outils pourront sembler particulièrement adaptés à certains patients comme l'exercice excentrique (cf. revue de la littérature p. 139) (Rooyakers et al., 2003), la ventilation non invasive (cf. revue de la littérature p.140) (Costes et al., 2003 ; Johnson et al., 2002) ou encore la pratique du cycloergomètre avec une seule jambe au lieu des deux qui vient d'être proposée très récemment et permettrait notamment d'allonger la durée d'effort chez ces patients (Dolmage et al., 2006). Cependant, le bénéfice supplémentaire au cours du réentraînement qui pourrait dépendre de la possibilité d'atteindre une puissance de travail supérieure au cours des sessions repose encore sur une évidence faible et la question d'éventuels 'bon candidats' à ce type de réentraînement reste non élucidée.

### ➤ Mécanismes ?

Plusieurs études ont déjà démontré le rôle de l'amélioration de la capacité oxydative musculaire comme mécanisme principal d'amélioration de la tolérance à l'effort chez les patients BPCO (Casaburi et al, 1991 ; Maltais et al., 1996 ; Whittom et al, 1998). Nous nous sommes ainsi intéressés à des mécanismes moins bien étudiés actuellement tels que le rôle de l'activation neuromusculaire chez les patients BPCO sévères (étude IV), ou encore les relations potentielles entre l'amélioration de la fonction musculaire et la modification des paramètres ventilatoires au cours de l'effort dans les pathologies respiratoires (étude V).



Enfin, si l'impact de l'amélioration de la force musculaire sur les paramètres ventilatoires et métaboliques a été étudié chez les BPCO, il existe peu de données s'intéressant aux paramètres vasculaires et de rigidité artérielle dans le domaine de la BPCO et, à notre connaissance, aucune dans le cadre du réentraînement à l'effort des patients. Cette piste de recherche étant actuellement en cours d'investigation au sein de notre laboratoire, les résultats préliminaires sont présentés dans le chapitre « Perspectives de recherche 1 ».

### **Question 2 : des facteurs centraux sont-ils impliqués dans l'amélioration de la force musculaire après réentraînement chez les patients BPCO sévères ?**

La **quatrième étude** s'est donc inscrite dans la compréhension des mécanismes de modification de la force musculaire après entraînement en endurance chez les patients BPCO sévères. L'hypothèse d'une implication volontaire dans l'amélioration de la force musculaire chez ces patients découle du fait que si une amélioration de la masse musculaire peut être attendue après réentraînement chez des patients BPCO (Bernard et al., 1999) l'augmentation de masse musculaire n'est responsable que pour une part seulement de l'augmentation de force (Aagaard et al., 2001), suggérant que des modifications de l'architecture du muscle (Aagaard et al., 2001) ou encore des mécanismes d'ordre nerveux pourraient également être impliqués (Moritani & de Vries 1979). De plus, cette investigation nous a semblé d'autant plus pertinente qu'il existe peu de données sur la capacité d'activation volontaire au cours de la contraction musculaire chez les patients BPCO (cf. p. 42). L'étude IV a ainsi eu pour but d'évaluer la capacité d'activation volontaire du quadriceps au cours de l'extension de la jambe chez des patients BPCO sévères et déconditionnés et d'évaluer l'effet d'un entraînement en endurance sur cette dernière.

Le premier résultat suggère qu'il existe un déficit de l'activation centrale au cours de l'extension de la jambe chez les patients BPCO sévères comparativement à des sujets sains appariés en âge et que ce déficit est en partie responsable de la réduction de la force maximale volontaire observée au cours de cet effort.

L'évaluation de l'activation volontaire dans cette étude a été réalisée en utilisant la technique de superposition de la stimulation magnétique du nerf fémoral ou « Twitch interpolation » (TwQi) qui consiste à appliquer une stimulation pendant la production de force volontaire (*pas nécessairement maximale*). La stimulation est appliquée pendant la contraction

volontaire maximale (FMV) (voir Shield, 2004 pour revue chez le sujet sain ou pour le patient BPCO, Mador et al., 2001). Si l'ensemble des fibres musculaires est recruté de façon maximale, la stimulation exogène n'entraîne pas de réponse mécanique additionnelle à la FMV. Ainsi, l'absence de réponse mécanique est le reflet d'un niveau d'activation volontaire maximal de l'ensemble des unités motrices du groupe musculaire sollicité. Inversement, une augmentation additionnelle de la tension de secousse est la preuve d'un recrutement incomplet des unités motrices et/ou d'une fréquence de décharge sous-maximale des UM recrutées (Bélangier & McComas, 1981). Le rapport  $[1-(TwQi/TwQp)]*100$  (où  $TwQp$  est la tension de secousse potentiée enregistrée préalablement) informe alors sur le niveau d'activation volontaire au cours de la contraction (Shield & Zhou, 2004) (cf. Fiche technique N° 7).

Cependant, cette technique implique que le sujet soit capable de maintenir sa force maximale tout au long du test, or, certains patients BPCO et davantage encore les patients présentant un déconditionnement musculaire majeur, peuvent éprouver des difficultés à réaliser ce type d'effort. L'évaluation de la tension de secousse induite lors de la « twitch interpolation » appliquée pendant la FMV, pose alors un problème d'interprétation des valeurs. Pourtant, la qualité de la coopération du sujet est essentielle dans ce type d'évaluation. Pour palier à cela, nous avons ainsi cherché à utiliser les résultats obtenus lors des contractions sous maximales en vue d'extrapoler la valeur d'activation volontaire lors de la contraction maximale. Dans notre étude, sept patients ayant été capables de maintenir leur force maximale pendant la superposition de  $TwQ$ , nous avons pu comparer les résultats obtenus par extrapolation à ceux obtenus par superposition de  $TwQi$  à la FMV. Nous avons ainsi montré que les résultats obtenus avec les deux techniques différentes sont bien corrélés ( $r^2 = 0,84$ ,  $p = 0,04$ ,  $n = 7$ ) et que la relation entre MRF et le %activation via  $TwQi$  surimposée à FMV présentait une pente et une ordonnée à l'origine de 0,73 et 14,96, respectivement, ne différenciant statistiquement pas de 1 et de 0, respectivement ( $p < 0,05$ ) suggérant que cette technique est une méthode alternative valide. Toutefois, ainsi proposée, la détermination de MRF surestime la capacité d'activer volontairement la muscle du quadriceps (différence moyenne au test du Bland et Altman entre MRF et le %activation via  $TwQi$  surimposée à FMV:  $+ 10.3 \pm 9.1$  %). Ceci suggère que le déficit en activation centrale observée chez les patients BPCO aurait plutôt été sousestimé. De plus, les MRF obtenus au dessus de 100% observés chez la majorité des sujets sains et chez 2 patients sont à interpréter comme une activation volontaire complète. L'existence d'une signification physiologique à ces différences semble improbable mais d'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents. De

plus, les résultats obtenus par cette méthodes sont moins affectés par l'absence de coopération optimale du patient comme ce peut être le cas pour TwQi lorsque la stimulation est superposée à la FMV. L'intérêt clinique de que cette méthode est que l'évaluation de l'activation volontaire devienne applicable aux patients BPCO sévèrement déconditionnés sans risque de biais méthodologique.

De plus, nous avons montré que le déficit d'activation volontaire au cours de la contraction maximale du quadriceps est partiellement réversible après un réentraînement en endurance chez ces patients et que cette adaptation a un rôle dans l'amélioration de la force musculaire. Celle-ci serait donc en partie liée à une réduction du déficit d'activation centrale chez les patients BPCO sévères.

Parmi les mécanismes probables d'amélioration de l'activation volontaire après entraînement, une augmentation de la décharge des unités motrices (Patten et al., 2001), un plus grand recrutement des unités motrices ou encore une amélioration de la coordination entre synergie des muscles agonistes et inhibition des muscles antagonistes peuvent être suggérés (Sale, 1992). Ces facteurs sont généralement impliqués en début du programme de -réentraînement (Sale, 1982).

Compte tenu de l'absence de mesures précises des modifications morphologiques et structurales du quadriceps, notre étude n'a pas permis de déterminer précisément la part respective des facteurs nerveux et structuraux dans l'amélioration de la force musculaire après réentraînement. Cependant, nos résultats valident la méthode d'évaluation de l'activation centrale au cours de la contraction volontaire chez le patient BPCO sévère ainsi que sa sensibilité à des adaptations musculaires subtiles. De plus larges évaluations sont envisagées dans le projet post-doctoral appliqué à des patients BPCO très sévères et déconditionnés (biopsie et scanner musculaires de la cuisse). L'analyse de ces données confrontées à l'évaluation de l'activation centrale chez ces patients pourra alors fournir des éléments de réponse dans le cas précis du réentraînement par électrostimulation des quadriceps. \*

### ***Perspectives d'étude de la fatigue musculaire des BPCO :***

La fatigue musculaire a été étudiée classiquement en tant qu'altération de la capacité de **force volontaire** maximale ou sous-maximale. La diminution de force peut être induite par de multiples mécanismes se situant à différents niveaux depuis le système nerveux central

jusqu'aux myofilaments. Par stimulation magnétique des nerfs moteurs, il est non seulement possible de dissocier la contribution de mécanismes centraux et/ou périphériques dans le phénomène de fatigue, mais aussi de distinguer fatigue périphérique de type « haute fréquence » (HF) et de type « basse fréquence » (BF) (Amann et al., 2006). Plusieurs types de stimulation, lorsqu'ils sont associés à une mesure du signal électromyographique (EMG) évoqué, permettent de distinguer différentes caractéristiques de la fatigue musculaire :

- La stimulation unique (single twitch), permet une évaluation de la fatigue périphérique (basse fréquence), ainsi que nous l'avons indiqué
- Stimulation double (Bi-stim, 1-100Hz), permet une évaluation de la fatigue périphérique basse et haute fréquence par variation de l'intervalle inter-stimulation (Amann et al, 2006).
- Enfin tels que nous l'avons utilisé, la stimulation « surimposée » à une contraction maximale volontaire (*twitch interpolation*), permet d'évaluer le niveau d'activation et la fatigue centrale.
- Au niveau périphérique, la mise en évidence d'une fatigue haute fréquence (HF) ou basse fréquence (BF) apparaît associé à des mécanismes en partie distincts. Une fatigue HF pourrait être associée à une propagation altérée du potentiel d'action le long de la membrane musculaire et des tubules T du fait d'une altération des concentrations extracellulaires en ion  $\text{Na}^{2+}$  et/ou  $\text{K}^+$ . Une fatigue BF serait plus spécifiquement liée à une altération de la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique et/ou à une altération de la structure des sarcomères. Une détérioration des échanges en  $\text{Ca}^{2+}$  pourrait en particulier être induite par l'accumulation intramusculaire de certains métabolites tels que  $\text{H}^+$ ,  $\text{P}_i$  et ADP. Certains résultats soulignent en outre l'importance de considérer la fatigue centrale non pas isolément mais en relation avec les modifications périphériques. Le prolongement de ces études sera réalisé dans l'étude REBBOK/SYSTEMOSCOPE. L'architecture cellulaire et les interactions fonctionnelles entre mitochondries, myofibrilles, réticulum sarcoplasmique, et protéines du cytosquelette qui permettent de coupler la production locale d'ATP à son utilisation pour la contraction myofibrillaire ont été récemment conceptualisées par le Pr. Saks sous le nom d'**unités énergétiques intra-cellulaires** (UEIC, Saks et al., 2001). L'état fonctionnel de ces UEIC apparaît décisif dans le processus de contraction musculaire. Ainsi, chez le patient BPCO, l'existence d'anomalies des UEICs du quadriceps associées à une fatigabilité musculaire accrue et à l'intolérance à l'effort reste à étudier.

### **Question 3 : l'amélioration de la force musculaire a-t-elle un rôle dans l'amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie après réentraînement à l'effort ?**

Enfin, à travers la **cinquième étude**, nous avons cherché à approfondir d'une part, les relations entre les modifications morphologiques des fibres et celles de la force musculaire induites par le déconditionnement et, d'autre part, le rôle des adaptations musculaires après entraînement dans l'évolution des paramètres cardio-respiratoires à l'effort.

Le modèle de cette étude diffère des précédentes dans le sens où nous n'avons pas étudié une population de BPCO sévères mais des patients après transplantation pulmonaire. L'objectif ici était de pouvoir analyser les paramètres musculaires et cardio-respiratoires à l'effort dans un groupe de patients chez qui la fonction pulmonaire est quasi-normalisée (Tirdel et al., 1998 ; Pantoja et al., 1999) mais qui a conservé un déconditionnement musculaire marqué (Lands et al. 1999 ; Pantoja et al., 1999 ; Pinet et al., 2004). Le premier objectif de cette étude était ainsi de mesurer l'impact de la dysfonction musculaire chez des patients qui ne sont plus limités par l'atteinte pulmonaire, et dont l'altération de la tolérance ou de la performance à l'effort résulte nécessairement d'un autre facteur physiopathologique que la réduction de la capacité respiratoire.

Nos résultats confirment qu'il existe une altération de la fonction musculaire chez les patients transplantés pulmonaire qui prédispose à une performance sur cycloergomètre réduite. Un résultat original de cette étude est la mise en évidence d'une réduction de près de 50% de la tension de secousse du quadriceps (TwQ) chez les patients transplantés, comparativement à des sujets contrôles. Si une diminution de la force maximale volontaire a déjà été observée chez ces patients (Pinet et al., 2004), une diminution de TwQ ne peut pas être liée à un manque de coopération du sujet ou à un déficit d'activation centrale mais bien à une altération intrinsèque au muscle (Man et al., 2003). Or, nous n'avons pas trouvé de réduction significative de la surface de section des fibres chez ces patients comparativement aux sujets sains. Pourtant, ces mêmes patients présentent une masse maigre réduite de près de 18% comparativement aux sujets sains. Ainsi, l'atrophie musculaire observées chez ces patients ne serait pas liée à une réduction de la masse musculaire ou de la taille des fibres mais pourrait être la conséquence d'une réduction du nombre de fibres musculaires. De plus, la réduction de force musculaire pourrait résulter d'altérations neuromusculaires comme la transmission de

l'influx neuro-musculaire (Bhattacharyya et al., 1994) ou être la conséquence d'une altération du couplage excitation contraction (Duchateau et al., 1988, Millet & Lepers, 2004)

Par ailleurs, un résultat surprenant de cette étude est la relation observée entre TwQ et le pourcentage de fibre I du quadriceps. En effet, compte tenu du fait que les fibres de type II sont des fibres de plus gros diamètre et produisent une tension musculaire plus importante que les fibres I (cf. revue de la littérature p. 48), on aurait plutôt attendu l'inverse. Il semble ainsi que cette relation ne puisse pas s'interpréter comme une relation de cause à effet mais comme une corrélation indirecte liée au fait que le déconditionnement musculaire conduit parallèlement à une réduction de la force musculaire et à une réduction du pourcentage de fibres de type I (Mujika et al., 2001 ; Gillis et al., 2005). Ainsi ce résultat suggère que les patients qui présentent une faiblesse musculaire marquée sont très certainement aussi ceux qui présentent un faible pourcentage de fibres de type I.

Enfin, nous n'avons pas exploré dans cette étude les fibres hybrides ou intermédiaires. La classification en fibres de type I ou de type II, pourrait avoir constitué un facteur confondant car notamment les fibres IIa et IIx ont des caractéristiques différentes. Dans cette étude, l'interprétation des relations entre les mesures de TwQ et la typologie musculaire est ainsi limitée. Ceci peut notamment expliquer l'absence de relations entre le diamètre des fibres II et les paramètres de force telles la TwQ ou la FMV. Ces relations étaient attendues compte tenu de la relation entre CSA et Force (Bernard et al., 1998). La méthode d'études des biopsies musculaires du projet post-doctoral tient compte de la distinction des fibres hybrides et donnera des éléments plus précis sur ce type de relation.

Le second objectif de cette étude était d'évaluer si une amélioration de la force musculaire pouvait engendrer une amélioration de la réponse ventilatoire à l'effort chez des patients qui présentent une réduction de la tolérance à l'effort initialement liée à un déconditionnement musculaire marqué.

Les résultats de cette étude suggèrent qu'un entraînement de type endurance est susceptible d'induire amélioration de la force musculaire non coopérante du quadriceps chez ces patients et que cette adaptation musculaire conduit à une réduction de la dyspnée au cours des activités quotidiennes des patients. De plus, une réduction de la fatigabilité post effort est associée à une réduction de la ventilation à un niveau d'effort maximal. Ces derniers résultats confirment

l'intérêt du réentraînement visant l'amélioration de la force musculaire périphérique chez ces patients et suggère que l'amélioration de la tolérance à l'effort passe par une amélioration des capacités métaboliques musculaires mais également de l'augmentation de la capacité à produire une force musculaire plus élevée, pouvant toutes deux, contribuer à réduire la fatigabilité musculaire post-effort. Parmi les mécanismes sous-jacents, l'augmentation de force musculaire périphérique et la réduction de la commande centrale par co-activation des aires locomotrices et respiratoires (mises en évidence au cours de l'effort par des expériences de PET scan cérébral : Innes et al., 1992), induisant une moindre commande ventilatoire à l'effort, pourrait expliquer la réduction de la sensation de dyspnée au cours des activités quotidiennes. Nous n'avons pu montrer directement l'existence d'un lien de cause à effet entre l'amélioration de la force (augmentation) et la réduction de la réponse ventilatoire à l'effort chez les patients LTR, cependant, **cette étude apporte un premier argument en faveur d'un lien entre les modifications des paramètres musculaires et celles de la réponse ventilatoire à l'effort.** Ces résultats méritent d'être confirmés en ce qui concerne la force musculaire proprement dite (à différencier de fatigue musculaire). Néanmoins, la réduction des symptômes de **dyspnée au cours de l'effort après intervention observés dans l'étude 2** et la réduction du composant dyspnée du CRQ par ES dans l'étude 3 sont compatibles avec ce mécanisme et permettent de suggérer en quoi une intervention à visée périphérique musculaire a un impact sur une symptomatologie qui n'est donc pas uniquement originaire du système respiratoire. L'amélioration du métabolisme aérobie et la production de CO<sub>2</sub> associée à l'entraînement par l'entraînement en endurance restent des facteurs associés possibles, de même que les anomalies des échanges gazeux qui influent sur la réponse ventilatoire à l'effort.

A ce stade, l'analyse de l'adaptation de la réponse ventilatoire au cours de l'effort doit être réalisée après un réentraînement spécifique en force du quadriceps pour permettre d'apporter des éléments de discussion plus décisifs sur la validation de notre hypothèse initiale. Encore une fois, cette perspective de recherche constitue un des objectifs du projet post-doctoral.

## Perspectives de recherche 1 : Etude en cours...

---

### **Compliance Artérielle et Réhabilitation à l'effort chez des patients atteints de broncho-pneumopathie Obstructive chronique**

Nous avons vu que le réentraînement à l'effort constitue aujourd'hui un des rares traitements de la BPCO avec l'arrêt du tabagisme et l'OLD, ayant fait preuve de son efficacité pour l'amélioration de la dyspnée, la tolérance à l'effort, la qualité de vie et la diminution du recours aux soins, voire de l'amélioration de la survie (Lacasse et al., 1996a ; Griffiths et al., 2000). Cependant, les modifications physiologiques induites par le réentraînement ne sont encore que partiellement définies. Si nous connaissons de mieux en mieux l'impact de l'amélioration de la force musculaire sur les paramètres ventilatoires et métaboliques, il existe peu de données s'intéressant aux modifications induites par l'entraînement sur les paramètres vasculaires chez ces patients. Or les anomalies de la fonction endothéliale ont un double impact dans cette population :

- (i) comme dans d'autres populations, il s'agit d'un marqueur précoce d'athérosclérose chez les sujets fumeurs et restent à la base d'un risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire accru.
- (ii) le rôle précis de la dysfonction endothéliale sur le handicap à l'effort des BPCO reste mal compris. En particulier, les liens entre réactivité vasculaire (hyperhémie réactive) et vasodilatation au cours de l'exercice devraient être précisés. Si ce lien existe, il apparaît dans la littérature des arguments selon lesquels la fatigabilité musculaire respiratoire et/ou l'augmentation de la commande centrale de l'exercice, par son action sur le SN autonome, pourrait influencer le débit sanguin musculaire. Ceci constitue un modèle de limitation à l'exercice chez l'athlète extrême, et son rôle précis chez le patient BPCO mériterait d'être précisé.

#### **Justification de l'étude compte tenu des connaissances actuelles**

Dans le cadre plus large des pathologies cardio-vasculaires et respiratoires, certaines études se sont intéressées aux liens entre rigidité artérielle et intensité du travail cardiaque (Belz et al., 1995; Kingwell et al., 1997) Une diminution de la compliance artérielle (liée à l'âge et/ou au développement d'une pathologie cardio-vasculaire), reflet de cette augmentation de rigidité

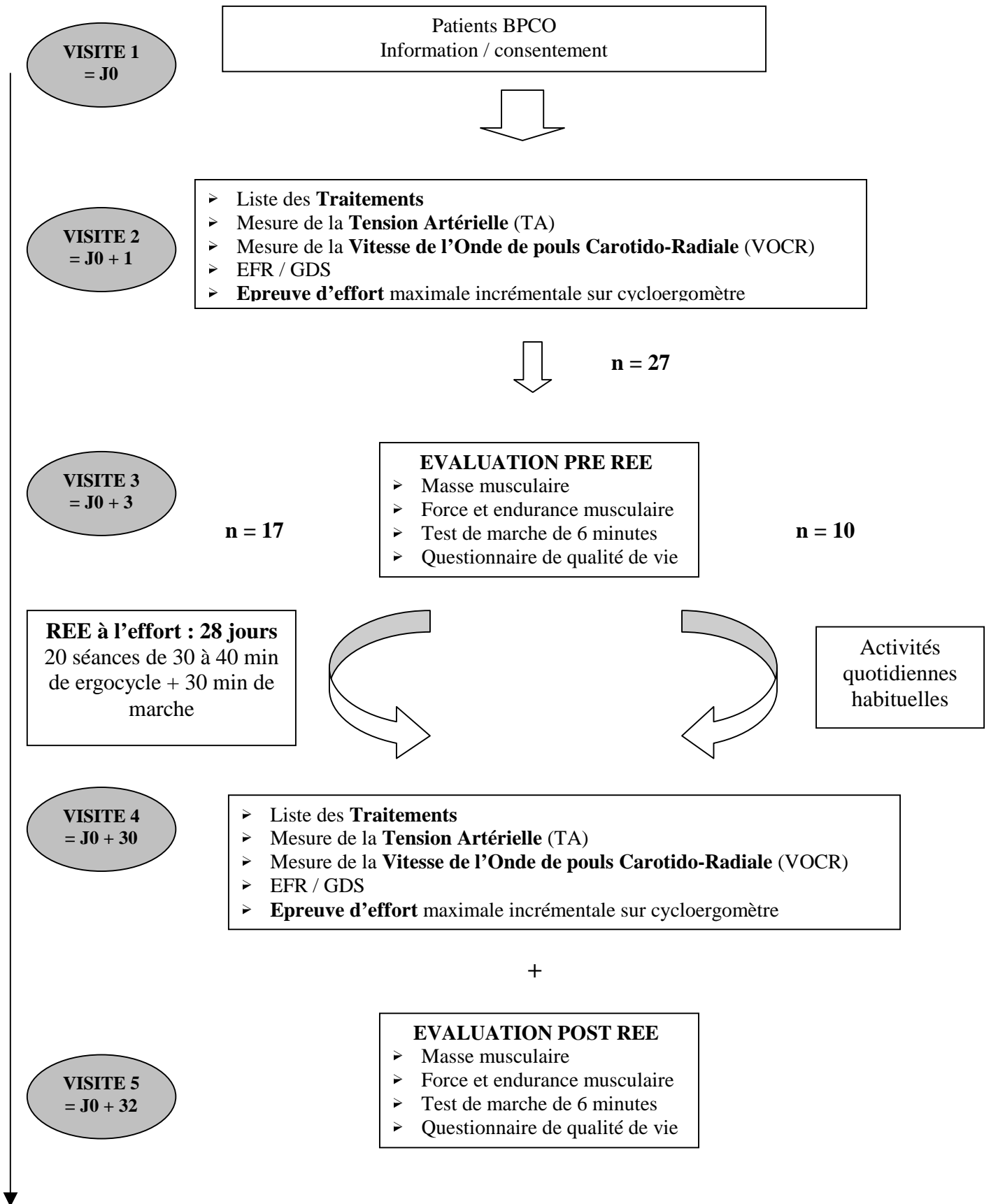


artérielle est ainsi mise en cause dans la survenue d'affections cardiaques sévères (Darne et al., 1989 ; Fang et al., 1995). De plus, une meilleure compliance artérielle a pu être observée chez des sujets âgés entraînés comparativement à des sujets sédentaires appariés en âge (Eugene et al., 1996 ; Kingwell et al., 1995 ; Mohiaddin et al., 1989 ; Vaitkevicius et al., 1993). Chez ces sujets, l'augmentation de compliance sous l'effet de l'entraînement en endurance (Huonker et al., 2002) induit une meilleure capacité vasodilatatrice dans l'artère brachiale lorsque le flux sanguin est croissant (Jensen-Urstad et al., 1999). Par ailleurs, chez le sujet sédentaire sain, l'amélioration de la compliance artérielle peut être obtenue par un entraînement modéré en endurance de 4 semaines (Cameron et al., 1994)

Dans le cadre plus précis des pathologies respiratoires obstructives chroniques, il existe très peu de données concernant la compliance artérielle. Une étude montre que la supplémentation en O<sub>2</sub> a un rôle dans l'amélioration de la sensibilité du baroréflexe en partie via des modifications vasomotrices telles que l'augmentation de la compliance artérielle (Bartels 2004). D'autre part, il est aujourd'hui reconnu que la BPCO représente un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire (Sin et al., 2005, Rennard et al., 2005, Hunninghake et al., 2005). Chez les patients qui présentent des arythmies ventriculaires et une obstruction bronchique, le risque d'événements coronariens est multiplié par deux (Sin et al., 2005). A ce jour, cependant, peu de travaux ont étudié les facteurs impliqués dans la survenue d'affections cardiaques sévères chez les patients BPCO, et aucun n'a rapporté l'effet du réentraînement à l'effort sur la compliance artérielle dans cette population. Pourtant, nous pourrions faire l'hypothèse que l'amélioration de la compliance artérielle induite par un entraînement en endurance peut, d'une part, être impliquée dans l'amélioration de la tolérance à l'effort notamment via une diminution de la charge de travail cardiaque au cours de l'effort et/ou pour des activités quotidiennes, et, d'autre part, contribuer à augmenter la survie, en diminuant le risque de morbidité cardiovasculaire.

Ainsi, nous nous sommes proposés d'étudier la modification des paramètres fonctionnels et de tolérance à l'effort ainsi que les modifications des paramètres hémodynamiques et de la compliance artérielle, induites par un ré-entraînement en endurance supervisé de 4 semaines chez 10 patients BPCO non apnéiques, non diabétiques indemnes de pathologie cardiaque avérée.

**Schéma expérimental : ORGANISATION GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE**



## Méthodologie

La liste des méthodes employées pour cette étude est décrite dans le tableau suivant : les méthodes utilisées sont précisées dans la partie Matériel et méthodes (p 140) ou en annexe pour les fiches techniques concernant le mesure de la tension artérielle, la vitesse d'onde de pouls carotido-radial (VOCR) et évaluer l'endurance musculaire.

Visites		1	2	3	4	5
Semaines		1	1	1	4	4
Délai depuis la visite précédente (nombre jours)		0	1	3	30	32
Examen clinique		X				X
Liste des Traitements			X			X
<b>Tension artérielle (TA)</b>	Annexe p. 370		X			X
<b>Vitesse d'onde de pouls carotido radial (VOCR)</b>	Annexe p. 371		X			X
EFR / GDS	Fiche N° 1		X			X
Epreuve d'effort (EEmax)	Fiche N° 9		X			X
Masse musculaire (MM)	Fiche N° 4			X	X	
Force musculaire (FMV)	Fiche N° 6			X	X	
<b>Endurance musculaire (Tlim)</b>	Annexe p. 372					
Test de marche 6 min	Fiche N° 11			X	X	
Qualité de vie (CRQ)	Fiche N° 13			X	X	

## Résultats préliminaires :

Notre étude est en cours mais un groupe de 10 patients a déjà réalisé l'ensemble des tests pré et post-réentraînement. L'analyse de ces résultats préliminaires (étude pilote sur 10 premiers patients) montre des résultats encourageants et nous avons donc jugé pertinent de les présenter succinctement ici.

Les caractéristiques des patients sont représentées au tableau 1. Les patients (BPCO) présentent une atteinte pulmonaire modérée à sévère (Stade IIa et IIb), associée à une PaO<sub>2</sub> et une saturation à l'air ambiant moyennes assez basses montrant une hypoxémie de repos modérée. Il n'apparaît pas d'hypercapnie au repos ni de dénutrition, compte tenu du fait que l'index de masse corporelle est normal.

**Tableau 1: Données anthropométriques et fonction pulmonaire**

Variables		n = 10
Age	<i>ans</i>	64 ± 8
Homme/femme	<i>n</i>	8/2
Poids	<i>kg</i>	77 ± 16
Taille	<i>cm</i>	176 ± 6
IMC	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	24,6 ± 4,8
VEMS	<i>L</i>	1,43 ± 0,50
VEMS	<i>%théorique</i>	48 ± 20
CVF	<i>L</i>	2,68 ± 0,47
CVF	<i>%théorique</i>	68 ± 9
VEMS/CVF	<i>%</i>	53 ± 13
PaO <sub>2</sub>	<i>mmHg</i>	65 ± 7
PaCO <sub>2</sub>	<i>mmHg</i>	39 ± 5
pH		7,38 ± 0,05
SaO <sub>2</sub>	<i>%</i>	91 ± 2

## Tolérance à l'effort

Les résultats obtenus lors du test d'effort incrémental sont reportés sur le tableau 2. Les patients ayant atteint un QR supérieur à 1,1 en fin d'effort avant comme après entraînement, nous pouvons supposer que les patients ont approché leur capacité maximale à l'effort. Comme attendu, les résultats montrent qu'il existe une réduction de la capacité à l'effort chez les patients, avec notamment P<sub>max</sub> et VO<sub>2max</sub> à 58 ± 17 % et 47 ± 10 % de la théorique

respectivement associés à un épuisement de la réserve ventilatoire, comme en témoigne  $VE_{max}$  qui atteint 110% de la ventilation volontaire maximale.

De même, les patients montrent une réduction de leur tolérance à la marche avec une distance parcourue sur 6 minutes correspondant à  $71 \pm 20$  % de la théorique et avec une dyspnée presque sévère, évaluée à  $4,1 \pm 2,5$  sur l'échelle de Borg (tableau 2). Une réduction de l'endurance musculaire est également retrouvée comme le démontre la faible durée d'exercice maintenue par les patients ( $T_{lim} = 109 \pm 35$ ), inférieure à celle de patients BPCO ( $VEMS = 54 \pm 2$  %prédite) qui supportaient pourtant une charge relative supérieure (40% vs. 30%) (Couillard et al., 2002). Cependant, la force musculaire reste préservée chez ces patients puisque la FMV mesurée correspond à 120% de la théorique (Debigaré et al., 2003), résultats qui ont déjà été observés chez ces patients, malgré la réduction d'endurance musculaire (Couillard et al., 2002, Serres et al., 1998). Enfin, une détérioration de la qualité de vie a été mise en évidence par le questionnaire CRQ avec un score de  $78 \pm 13$  points correspondant à 50% du score optimal (140 points).

### **Compliance artérielle**

La compliance artérielle a été évaluée par la mesure de l'onde de pouls carotido-radiale (VOCR). Les valeurs de VOCR sont en moyenne au-dessus des valeurs normales que l'on peut observer chez des sujets sains (McEleavy et al., 2004), suggérant une réduction de la compliance artérielle chez ces patients. Pour l'instant, nous n'avons pas retrouvé de relation entre les valeurs initiales de VOCR et de la tolérance à l'effort, de la fonction musculaire de la cuisse ou encore de la qualité de vie. Ceci pourrait tenir en partie à la petite taille de notre échantillon.

### **Effet de l'entraînement**

Les premiers résultats de cette étude montrent que le réentraînement à l'effort a induit des améliorations notables de la tolérance à l'effort. Ainsi, nous avons observé une amélioration des paramètres métaboliques et ventilatoires lors de l'épreuve maximale incrémentale sur ergocycle et notamment de la  $P_{max}$ , la  $VO_{2max}$ ,  $VCO_{2max}$  et  $VE_{max}$  (Tableau 2). Cette amélioration des performances sur cycloergomètre est associée à une amélioration de la distance de marche (Tableau 2) et de la qualité de vie, dans tous les domaines du questionnaire CRQ (figure 2).

**Tableau 2: Effets de du réentraînement (REE) sur les paramètres d'effort et la fonction musculaire**

		Avant REE	Après REE	Delta Post -pré	p
<b><i>Exercice maximal incrémental sur cycloergomètre</i></b>					
<b>P<sub>max</sub></b>	<i>watt</i>	87 ± 29	102* ± 32	<b>+15 ± 9</b>	0.007
<b>P<sub>max</sub></b>	<i>% théorique</i>	58 ± 17	68* ± 18	<b>+10 ± 8</b>	0.002
<b>FC<sub>max</sub></b>	<i>bat/min</i>	124 ± 17	127 ± 19	<b>-2,3 ± 9</b>	0.64
<b>VO<sub>2max</sub></b>	<i>L/min</i>	1,03 ± 0,27	1,23* ± 0,36	<b>+18 ± 9</b>	0.007
<b>VO<sub>2max</sub></b>	<i>% théorique</i>	47 ± 10	57* ± 19	<b>+10 ± 11</b>	0.009
<b>VCO<sub>2max</sub></b>	<i>L/min</i>	1,18 ± 0,38	1,40* ± 0,46	<b>+0,21 ± 0,26</b>	0.02
<b>RQ</b>		1,14 ± 0,10	1.11 ± 0.11	<b>+0,03 ± 0,07</b>	0.16
<b>VE<sub>max</sub></b>	<i>L/min</i>	53,6 ± 19,6	64,1* ± 22,6	<b>+10,5 ± 9,6</b>	0.003
<b>VE<sub>max</sub></b>	<i>%VVM</i>	110 ± 22	131* ± 19	<b>+22 ± 24</b>	0.04
<b>VE<sub>iso watt max</sub></b>	<i>L/min</i>	53,6 ± 19,6	58,4* ± 21,4	<b>+5,4 ± 6,9</b>	0.03
<b>VE<sub>iso watt max</sub></b>	<i>%VVM</i>	110 ± 22	120 ± 19	<b>+12 ± 23</b>	0.97
<b>FR<sub>max</sub></b>	<i>cycle/min</i>	36 ± 5	39 ± 7	<b>+3 ± 6</b>	0.08
<b>SV<sub>1</sub></b>	<i>%VO<sub>2max</sub></i>	29 ± 7	33* ± 11	<b>+4 ± 7</b>	0.06
<b><i>Test de marche de 6 minutes</i></b>					
<b>Distance</b>	<i>m</i>	383 ± 93	454* ± 80	<b>+71 ± 93</b>	0.03
<b>Distance</b>	<i>% théorique</i>	71 ± 20	84* ± 19	<b>+13 ± 17</b>	0.03
<b>FC moyenne</b>	<i>bat/min</i>	97 ± 14	100 ± 15	<b>+3 ± 12</b>	0.42
<b>SaO<sub>2</sub> moyenne</b>	<i>%</i>	92,6 ± 2,3	91,9* ± 3,6	<b>-0,8 ± 1,8</b>	0.04
<b>Dyspnée fin de test</b>	<i>/10</i>	4,1 ± 2,5	3,8 ± 2,0	<b>-0,3 ± 3,4</b>	0.79
<b><i>Fonction musculaire</i></b>					
<b>CCC</b>	<i>cm</i>	39,8 ± 5,4	42,1* ± 4,3	<b>+2,6 ± 3,4</b>	0.03
<b>MM</b>	<i>kg</i>	22,5 ± 4,6	23,8* ± 4,1	<b>+1,8 ± 0,9</b>	0.007
<b>FMV</b>	<i>N</i>	685 ± 210	726 ± 173	<b>+45 ± 141</b>	0.10
<b>Tlim (30%FMV)</b>	<i>sec</i>	109 ± 35	193* ± 60	<b>+84 ± 69</b>	0.01

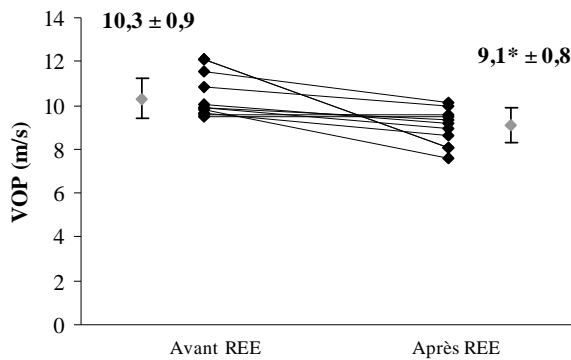
VVM : Ventilation volontaire maximale ; SV = Seuil Ventilatoire ; CCC = Circonférence corrigée de la cuisse ; MM = Masse Musculaire totale estimée par anthropométrie ; FMV = Force maximale volontaire du quadriceps ; Tlim = Temps d'endurance musculaire. \* significativement différent de «Avant REE »

Les améliorations de la tolérance à l'effort observées dans cette étude sont tout à fait considérables (supérieure à 10% en moyenne) malgré la courte durée du réentraînement (4 semaines). Ces bons résultats sont probablement liés au contexte favorable dans lequel se déroule le réentraînement. En effet, les patients intègrent dès les premiers jours les séances de

réentraînement constituées de plusieurs exercices variés (vélo, marche, circuit de renforcement musculaire), à raison de 60 à 80 min par jour. Par ailleurs, ces séances sont toujours encadrées par des kinésithérapeutes. Enfin, les premiers résultats de cette étude montrent qu'il existe une amélioration de la vitesse d'onde de pouls chez tous les patients sauf un, induisant une réduction moyenne significative ( $p = 0.01$ ) de la VOCR après réentraînement de 10% en moyenne.

**Figure 1 :** Mesure de la VOCR avant et après réentraînement (REE).

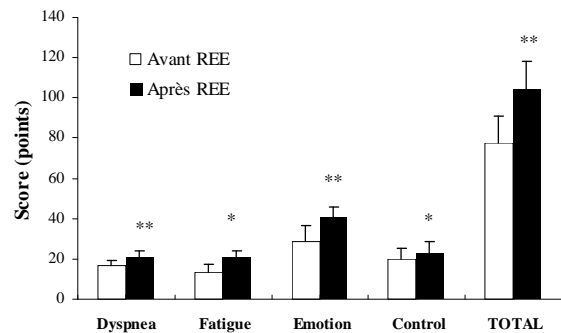
\*Significativement différent de avant REE ( $p = 0.01$ )



**Figure 2 :** Score de qualité de vie évalué dans chacun des domaines du CRQ, avant et après réentraînement (REE)

\*Significativement différent de avant REE ( $p < 0.05$ )

\*Significativement différent de avant REE ( $p < 0.01$ )



### Relation entre les améliorations métaboliques et les modifications de la VOCR

Les diminutions de VOCR (augmentation de compliance) obtenues après entraînement sont significativement corrélées aux modifications des paramètres maximaux d'effort sur cycloergomètre tels que  $FC_{max}$  ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,01$ ), de  $VO_{2max}$  ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,03$ ),  $VCO_{2max}$  ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ) et  $VE_{max}$  ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,01$ ) ainsi qu'à celles de la distance de marche sur 6 minutes ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,05$ , Figure 3) et de  $SaO_2$  au cours de la marche ( $r = -0,71$ ,  $p = 0,02$ , Figure 4).

### Discussion :

Ces résultats préliminaires suggèrent ainsi l'existence d'une amélioration de la compliance artérielle après entraînement en endurance chez des patients BPCO et qu'il existe une relation entre l'amélioration de cette dernière et l'amélioration de la tolérance à l'effort chez des patients.

On peut alors se demander si l'entraînement en endurance est (au moins en partie) responsable des améliorations de la VO<sub>2</sub>CR chez les patients BPCO. Si les résultats préliminaires de notre étude semblent être favorables à cette hypothèse, ils devront être confrontés à ceux obtenus dans un groupe BPCO témoin en cours d'investigation actuellement. Néanmoins, le bénéfice du réentraînement en endurance sur la compliance artérielle a déjà été démontré dans plusieurs études réalisées chez le sujet sain (Mohiaddin et al., 1989 ; Cameron et al., 1994 ; Kingwell et al., 1995).

Cependant, il reste difficile de définir clairement si l'amélioration de la compliance est impliquée dans l'amélioration des performances à l'effort ou si, au contraire, l'augmentation de l'activité physique (conduisant à une amélioration des performances aérobies) est responsable de l'amélioration de la compliance artérielle (Cameron et al., 1999). En effet, il est possible que l'amélioration de la compliance sous l'effet de l'entraînement induise une diminution de la rigidité des parois des vaisseaux artériels (Huonker et al., 2002) et ainsi une meilleure capacité vasodilatatrice lorsque le flux sanguin est croissant (Jensen-Urstad et al., 1999), facilitant l'apport d'oxygène et de substrats au cours de l'exercice.

Mais, il a parallèlement été montré qu'une bonne condition physique (déterminée par un VO<sub>2</sub>max élevé) chez le sujet sain âgé est associée à une rigidité aortique réduite comparativement à des sujets sains du même âge plus sédentaires (Vaitkevicius et al., 1993 ; Cameron et al., 1999) et l'augmentation quantitative d'exercice physique tels que la marche sur une période de 24 mois est prédictive d'une réduction de la rigidité artérielle (Havlik et al., 2005). Ainsi, il reste à définir s'il existe une relation de cause à effet entre l'amélioration de compliance artérielle et celle de la performance à l'effort ou si, au contraire, l'augmentation de la compliance artérielle évolue parallèlement mais de façon indépendante à l'augmentation du niveau d'activité physique (conduisant à une amélioration des performances aérobies) (Cameron et al., 1999).

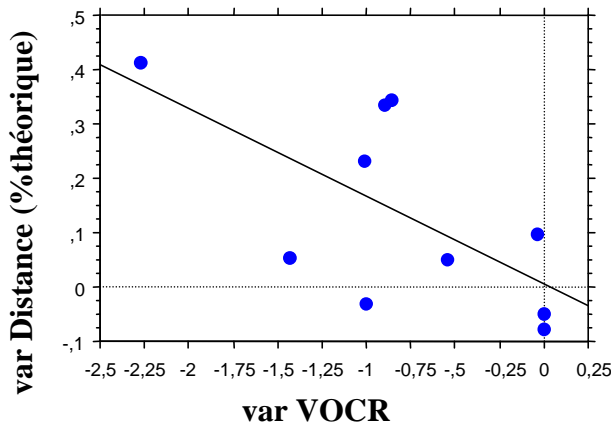
Les résultats préliminaires de cette étude confirment cependant dans la BPCO comme dans les maladies cardio-vasculaires, l'évolution vers un profil de risque cardio-vasculaire favorable sous l'effet du réentraînement. Par ailleurs, d'après l'analyse des corrélations dans notre étude, il apparaît deux relations qui à notre connaissance n'avaient pas été rapportées précédemment et qui semblent constituer des arguments en faveur de l'influence de



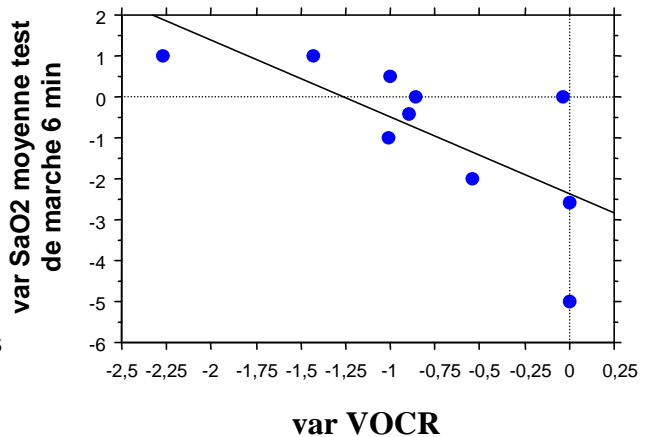
l'amélioration de la compliance artérielle sur les paramètres d'effort. Nous pourrions ainsi supposer que la diminution de VO<sub>CR</sub> et donc l'augmentation de compliance pourraient induire une augmentation de la FC<sub>max</sub> en diminuant la mise en jeu du baroréflexe.

Enfin, si l'amélioration de la compliance (diminution de VO<sub>CR</sub>) se produit aussi au niveau de la circulation pulmonaire, nous pourrions supposer qu'elle entraîne une augmentation du temps de transit alvéolo-capillaire, responsable de l'amélioration de l'hématose et donc de la SaO<sub>2</sub> au cours de la marche.

**Figure 3 :** Relation entre les variations (var) de la distance de marche et de la VO<sub>CR</sub> après réentraînement



**Figure 4 :** Relation entre les variations (var) de la SaO<sub>2</sub> moyenne lors du test de marche et de la VO<sub>CR</sub> après réentraînement



### Conclusion :

Ainsi, nos résultats préliminaires suggèrent qu'une amélioration de la compliance artérielle peut être attendue après réentraînement en endurance chez des patients BPCO. Celle-ci pourrait être impliquée dans l'amélioration des paramètres métaboliques à l'effort et/ou des capacités fonctionnelles et notamment en réduisant la limitation du système cardio-vasculaire à l'effort et en induisant une meilleure oxygénation des tissus au cours de l'effort. Cependant le sens physiologique de ces corrélations doit être éclairci et l'existence d'un lien direct entre les adaptations de la VO<sub>CR</sub> après entraînement et celles des améliorations métaboliques et fonctionnelles doit être confirmée. Enfin, l'influence d'autres facteurs tels que l'utilisation de traitements pharmaceutiques sera prise en considération lors de notre analyse finale.

L'analyse des ces premiers résultats et la confrontation avec les éléments actuels de la littérature est actuellement en cours et n'est donc pas exhaustive. L'objectif était ici de cibler les premiers éléments qui pouvaient constituer une base de réflexion sur l'adaptation de la compliance artérielle après réentraînement chez les patients BPCO et son rôle dans la tolérance à l'effort. Nous témoignons donc par ces premières observations que cette piste de recherche semble prometteuse dans le cadre de la réhabilitation à l'effort.

## Bibliographie :

- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-360
- Bartels MN, Jelic S, Basner RC, et al. Supplemental oxygen increases arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98:84-89
- Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9:73-83
- Casaburi R. Rationale for anabolic therapy to facilitate rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12:407-418
- Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994; 266:H693-701
- Cameron JD, Rajkumar C, Kingwell BA, Jennings GL, Dart AM. Higher systemic arterial compliance is associated with greater exercise time and lower blood pressure in a young older population. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):653-656.
- Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, et al. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:72-77
- Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1541-1551
- Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, et al. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20:1123-1129
- Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13:392-400
- Decramer M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10:417-423
- Eugene M, M'Bengue A, Bauza G, et al. Method for cryopreserving human arteries: <sup>1</sup>H NMR spectroscopy for measuring the kinetics of permeation and ice-forming tendency of cryoprotective agents. *Transplant Proc* 1996; 28:345
- Fang J, Madhavan S, Cohen H, et al. Isolated diastolic hypertension. A favorable finding among young and middle-aged hypertensive subjects. *Hypertension* 1995; 26:377-382
- Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, et al. Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease. Prevalence, mechanisms, and relationships with skeletal muscle phosphorus content. *Chest* 1990; 97:857-868
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368
- Havlik RJ, Phillips CL, Brock DB, Lohman K, Haskell W, Snell P, O'Toole M, Ribisl P, Vaitkevicius P, Spurgeon HA, Lakatta EG, Pullen P. Walking may be related to less vascular stiffness in the Activity Counseling Trial (ACT). *Am Heart J* 2005;150(2):270-275
- Hedner J. Nocturnal hypertension--under the cover of darkness. *Blood Press* 1995; 4:197-198
- Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:44-49

- Huonker M, Schmidt-Trucksass A, Heiss HW, et al. [Effects of physical training and age-induced structural and functional changes in cardiovascular system and skeletal muscles]. *Z Gerontol Geriatr* 2002; 35:151-156
- Jensen-Urstad K, Bouvier F, Jensen-Urstad M. Preserved vascular reactivity in elderly male athletes. *Scand J Med Sci Sports* 1999; 9:88-91
- Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, et al. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol* 1995; 268:H411-418
- Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, et al. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *AJP - Heart* 1997; 273:2186-2191
- Koechlin C, Couillard A, Cristol JP, et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J* 2004; 23:538-544
- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119
- Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003793
- McEavey OD, McCallum RW, Petrie JR, Small M, Connell JM, Sattar N, Cleland SJ. Higher carotid-radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(3):262-266
- Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:930-935
- Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447
- Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, et al. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J* 1989; 62:90-96
- Rennard SI. Clinical Approach to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:94-100
- Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-824
- Schols AM, Soeters PB, Mostert R, et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1268-1274
- Serres I, Gautier V, Varray A, et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998; 113:900-905
- Sin DD, Man SFP. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:8-11
- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88:1456-1462
- Vallet G, Ahmaidi S, Serres I, et al. Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus individualized protocols. *Eur Respir J* 1997; 10:114-122
- Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070
- Wouters EF. Approaches to improving health status in chronic obstructive pulmonary disease: one or several? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 :262-9.

**Perspectives de recherche 2 : Projet post-doctoral****Etude du bénéfice d'un réentraînement par électrostimulation des quadriceps sur les paramètres musculaires et la ventilation au cours de l'effort chez des patients BPCO sévères et déconditionnés****Justification de l'étude :**

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème de santé publique majeur qui touche près de 14 millions de Nord américains et 2,5 millions de Français. Cette maladie est la conséquence de l'inhalation chronique d'agents irritants tels que le tabac qui conduit à la réduction du débit expiratoire se traduisant par une intolérance à l'effort marquée<sup>14</sup>. Malgré l'amélioration des traitements, le pronostic de la BPCO reste mauvais. Les travaux actuels montrent ainsi que la BPCO ne doit plus être considérée comme une simple maladie respiratoire mais plutôt comme une véritable maladie générale<sup>15,16</sup>

Parmi les atteintes systémiques, la dysfonction musculaire est en effet un facteur clé dans la physiopathologie de la BPCO dominant l'évolution de la maladie<sup>1,2</sup>. La faiblesse musculaire est associée à une survie moindre, à des coûts médico-économiques élevés<sup>1,3</sup> et est un indicateur de mauvais pronostic indépendant de l'atteinte de la fonction respiratoire<sup>4</sup>. Parmi les différentes modalités d'intervention, le réentraînement à l'effort est actuellement reconnu comme une thérapeutique susceptible d'améliorer la capacité fonctionnelle à l'effort et la qualité de vie du patient porteur d'une BPCO modérée à sévère<sup>17</sup>.

Cependant, les modalités du réentraînement à l'effort mettent principalement l'accent sur le développement de l'aptitude aérobie qui conditionne l'endurance d'un individu<sup>6</sup>, mais a peu d'effet sur la faiblesse et l'atrophie musculaire. Quelques études se sont intéressées à l'effet d'un entraînement spécifique de la force sur l'aptitude à l'effort et sur la qualité de vie<sup>14</sup>. Simpson et coll. ont notamment rapporté une amélioration de la qualité de vie et du temps d'endurance au cours d'un exercice submaximal général, suite à une augmentation de 30 % de la force musculaire<sup>18</sup>. Bernard et coll. ont montré une augmentation de la surface de section musculaire (TDM *tomodensitométrie*) à la suite d'un entraînement de 12 semaines combiné en aérobie et en force<sup>19</sup>. Cette étude fait partie des premières études longitudinales en matière de masse musculaire des patients BPCO et elle montre qu'une plus grande augmentation de la masse et de la force musculaire est observée lorsque l'entraînement aérobie est complété par

des exercices en force. Ortega et al. (2002) et Wurtemberger et Bastian (2001) confirment l'intérêt de l'intégration de l'entraînement en force de plusieurs groupes musculaires dans la réhabilitation et soulignent que les patients présentant une dyspnée avancée montrent de meilleurs bénéfices avec un entraînement en force seul ou combiné (force et endurance) qu'avec un entraînement en endurance seule. Au contraire, l'entraînement en endurance seule semble plus favorable aux patients dont l'atteinte pulmonaire est modérée<sup>20,21</sup>.

Cependant, le choix du type de ré-entraînement à proposer reste difficile chez des patients atteints de BPCO *très sévères*, présentant un essoufflement chronique au repos et des exacerbations fréquentes avec une perte de masse musculaire associée importante. En effet, l'entraînement physique intentionnel est difficilement toléré et son efficacité semble fortement limitée<sup>22</sup>. Il a notamment été montré que les bénéfices observés à la suite d'un ré-entraînement à l'effort sont plus faibles chez des sujets présentant une forte dyspnée que lorsque la sévérité de la dyspnée est faible ou modérée<sup>8,9</sup>.

L'électrostimulation (ES) apparaît ainsi comme une stratégie alternative visant à augmenter la performance musculaire indépendamment d'un exercice intentionnel. La faisabilité de ce type de protocole chez ce type de patients pour une période de 6 semaines ainsi qu'une augmentation significative de la force musculaire et de la capacité fonctionnelle, en l'absence de modifications des fonctions pulmonaires ont d'abord été démontrées chez des patients atteints de BPCO modérée<sup>10,11</sup>. Chez les patients BPCO sévères, et présentant une atrophie musculaire sévère, l'ES a permis une diminution du temps nécessaire pour réaliser le transfert du lit au fauteuil roulant<sup>12</sup>, une augmentation de la force musculaire, et une amélioration du score de dyspnée au cours des activités quotidiennes<sup>13</sup>.

Si une amélioration de la tolérance à l'effort a ainsi pu être mise en évidence chez les patients BPCO encore aptes à entreprendre un programme de réhabilitation, elle n'a pas encore été clairement démontrée chez le patient sévère pour qui l'entraînement physique intentionnel est difficilement toléré et l'observance au réentraînement problématique. Par ailleurs, le nombre de patients évalués au travers de ces différentes études reste limité et l'hypothèse d'un lien entre l'amélioration des paramètres musculaires induits par l'électrostimulation et l'amélioration de la tolérance à l'effort n'a pas été clarifiée. Enfin, les mécanismes induisant les améliorations observées de la tolérance à l'effort (effet périphérique sur le muscle versus effet central liée à une réduction des besoins ventilatoires et de la dyspnée) méritent d'être précisés.

Nous proposons ainsi d'évaluer le bénéfice d'un ré-entraînement par électrostimulation des quadriceps, sur la tolérance à l'effort, les paramètres respiratoires et musculaires périphériques. Cette étude nous permettra de quantifier l'impact de l'électrostimulation des quadriceps sur la tolérance à l'effort et de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux changements de tolérance à l'effort obtenus suite à l'utilisation de cette modalité de réhabilitation. La population étudiée consistera en des patients BPCO sévères, présentant une atrophie musculaire marquée et une inaptitude à la pratique du cycloergomètre.

## **Méthodologie**

### Critères d'inclusion :

- Age  $\geq$  40 ans
- Patients porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (stade de Gold III ou IV)
- Présentant un déficit musculaire important (force volontaire du quadriceps (FMV) < 50% prédite)
- Présentant une inaptitude à la pratique du cycloergomètre (tolérance < 3 min à intensité minimale = 25 w)
- Non-fumeurs pendant la période du protocole

### Nature des groupes

Les patients seront aléatoirement inclus dans le groupe :

Réentraînement par électrostimulation des quadriceps (ES)

Réentraînement par ES placebo (électrodes placées mais modalités non efficaces)

### Calcul d'effectif

Le calcul d'effectif est déterminé à partir de l'augmentation moyenne de la FMV observée après un réentraînement par ES, chez 7 patients BPCO Gold III ou IV présentant une atrophie musculaire marquée (FMV moyenne =  $208 \pm 83$  N) et une inaptitude à la pratique du cycloergomètre (< 3 minutes à 25w). Le nombre minimal de patients à inclure pour obtenir une différence significative après entraînement est ainsi de 18 patients dans chaque groupe, soit  $n = 2 * 18 = 36$ , au total.

### **Protocole :**

Toutes les évaluations suivantes seront réalisées avant et après une période de 6 semaines consacrée au réentraînement par ES (ou par ES placebo)

- i. EFR / GDS
- ii. Biopsie musculaire

- iii. Détermination de la masse musculaire du quadriceps (tomodensitométrie)
- iv. Mesure de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps (FMV)
- v. Mesure de la tension de secousse du quadriceps potentiée (TwQp) et surimposée (TwQs) pour la détermination du degré d'activation volontaire au cours de la FMV
- vi. Périmètre de marche au test de la navette
- vii. Evaluation de la qualité de vie par les questionnaires :
  - a. CRQ « chronic respiratory questionnaire »
  - b. MRF-28 : questionnaire de La Fondation « Salvatore Maugeri » :

### **Critères de jugement**

Changements de la Distance de marche avec le réentraînement

Changements de la masse et force musculaire avec le réentraînement

Changements de la ventilation et de la dyspnée à iso temps durant le test de marche avec le réentraînement

Changements des activités enzymatiques du quadriceps

### **Modalités d'analyse des résultats**

L'analyse des données sera réalisée par comparaison des moyennes des 2 groupes (données initiales et variations induites par l'entraînement), par un test paramétrique ou non paramétrique selon la distribution des valeurs. L'amplitude des changements entre les deux groupes, induits par l'entraînement, sera comparée par ANOVA. L'analyse des relations entre les différentes variables (données initiales et variations induites par l'entraînement) sera réalisée à l'aide de régressions simples et/ou multiples.

### **Perspectives d'application ou de développement éventuel de ce projet et incidences éventuelles sur la santé respiratoire**

Répondre à la question de l'amélioration du pronostic vital par un réentraînement de type ES nécessite des investigations de longue durée, qui sont difficiles et coûteuses. Le rôle des investigateurs est d'apporter des éléments physiopathologiques précis sur lesquels il serait possible de s'appuyer pour explorer la vraisemblance des bénéfices de l'ES présentés jusqu'alors (directement attribuable à l'ES ?). Une évaluation telle qu'elle est présentée ici, réalisée dans un des centres les mieux équipés et les plus avancés dans la connaissance des mécanismes de la fonction musculaire du patient BPCO permettra ainsi de justifier de la mise en place d'une étude plus longue susceptible d'investiguer un éventuel bénéfice de l'ES sur la survie du BPCO.



Le but ultime étant de soutenir / conforter l'utilisation routinière de l'ES dans le cadre de la réhabilitation à l'effort des patients BPCO les plus sévères, pour qui la pratique du cycloergomètre est très limitée et qui disposent de moyens de ré-entraînement limités, notamment dans le cadre de la re-musculation des membres inférieurs. Cette étude permettra également d'élucider les mécanismes d'action de cette modalité de réentraînement.

### **Bibliographie :**

- 1 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2021-2031
- 2 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-980
- 3 Decramer M, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10:417-423
- 4 Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813
- 5 Lacasse Y, Godbout C, Series F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002; 19:499-503
- 6 Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1541-1551
- 7 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, et al. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995; 107:311-316
- 8 Jones DT, Thomson RJ, Sears MR. Physical exercise and resistive breathing training in severe chronic airways obstruction--are they effective? *Eur J Respir Dis* 1985; 67:159-166
- 9 Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-369
- 10 Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:1045-1049
- 11 Neder JA, Sword D, Ward SA, et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57:333-337
- 12 Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124:292-296
- 13 Vivodtzev I, Pepin J, Vottero G, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1-month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006

- 14 Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1-40
- 15 Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-360
- 16 Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070
- 17 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003793
- 18 Simpson K, Killian K, McCartney N, et al. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47:70-75
- 19 Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901
- 20 Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:669-674
- 21 Wurtemberger G, Bastian K. [Functional effects of different training in patients with COPD]. *Pneumologie* 2001; 55:553-562
- 22 Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:763-781

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Notre travail de recherche s'est inscrit dans la compréhension du rôle de la faiblesse musculaire dans la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients BPCO avec pour cible un début d'individualisation des programmes de réentraînement à l'effort chez ces patients. De plus, le travail a cherché à apporter des éléments de discussion autour des mécanismes impliqués dans l'amélioration de la fonction musculaire et de la tolérance à l'effort des patients BPCO d'une part, et d'autre part, des relations qui lient ces deux paramètres.

Nous avons tout d'abord montré que la stimulation magnétique du quadriceps est une méthode fiable et pertinente d'évaluation de la force musculaire des patients BPCO, en permettant de distinguer les influences centrales des influences périphériques contribuant à la production de force. Appliquée de façon plus adaptée aux patients BPCO (en position assise et par dessus les vêtements), elle pourrait devenir un outil clinique d'investigation de la force musculaire.

Nous avons ensuite montré qu'il existe une faiblesse musculaire très marquée chez certains patients BPCO très sévères et hypoxémiques et qu'elle joue un rôle indépendant dans l'intolérance à l'effort en aggravant les symptômes de dyspnée et d'inconfort musculaire au cours de l'effort.

Chez ces patients, toute intervention visant à ré-augmenter le niveau de pratique physique conduit à une amélioration de la force musculaire qui, à son tour, conduit à une réduction des symptômes d'intolérance à l'effort décrits précédemment.

Parmi les stratégies d'amélioration de la force musculaire périphérique, le ré-entraînement par électrostimulation apparaît comme un outil particulièrement adapté chez les patients BPCO les plus sévères et qui présentent une inaptitude à la pratique du cycloergomètre.

Nous pensons donc que le réentraînement spécifique de la force musculaire a aujourd'hui sa place dans la réhabilitation à l'effort des patients très sévèrement déconditionnés. Au même titre que la sévérité de l'atteinte pulmonaire, la sévérité de la faiblesse musculaire doit être prise en considération lors de l'adaptation des programmes de réentraînement à l'effort chez les patients BPCO.

Par ailleurs, il apparaît que l'activation centrale lors de la contraction musculaire du quadriceps est initialement plus faible chez les patients BPCO très sévères et qu'une ré-augmentation de la fraction de recrutement volontaire compte parmi les mécanismes impliqués dans d'amélioration de la force musculaire après réentraînement chez ces patients.

De plus, nous avons pu démontrer que l'amélioration de la force musculaire induite par un entraînement en endurance a un impact positif sur les symptômes respiratoires au cours des activités quotidiennes et influence positivement la qualité de vie des patients, même lorsque ceux-ci ont retrouvé une fonction respiratoire quasi normale.

Parmi les perspectives de recherches, nous étudions actuellement les éventuelles modifications de la réactivité vasculaire après réentraînement et s'il existe un rôle potentiel de l'amélioration des

paramètres vasculaires dans l'amélioration de la tolérance à l'effort chez les patients BPCO.

Au cours du travail de recherche post-doctoral, nous tenterons d'apporter des éléments précis d'adaptation physiologique de la fonction musculaire après réentraînement par électrostimulation des quadriceps, afin de confirmer la vraisemblance des bénéfices présentés jusqu'alors et leur attribution spécifique ou non à l'électrostimulation. Ce travail vise à conforter l'utilisation routinière de l'électrostimulation dans le cadre de la réhabilitation à l'effort des patients BPCO les plus sévères et à élucider les mécanismes d'action de cette modalité de réentraînement.

Par ailleurs, ce protocole permettra d'investiguer la part respective des facteurs centraux et périphériques dans l'amélioration de la force musculaire après un réentraînement par électrostimulation des quadriceps chez les BPCO sévères ainsi que l'hypothèse d'un lien entre l'amélioration spécifique de la force musculaire et la ventilation au cours de l'effort chez ces patients.

# **Bibliographie**

## Bibliographie

- Aagaard P**, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers AM, Wagner A, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Simonsen EB. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol* 2001;534(Pt. 2):613-623.
- Aaron SD**, Vandemheen KL, Clinch JJ, et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121:688-696
- Agusti AG**, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-360.
- Allaire J**, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:673-678
- Allen GM**, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* 1995;18(6):593-600.
- Allman BL**, Rice CL. Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. *Muscle Nerve* 2002; 25:785-796
- Almagro P**, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73:311-317
- Alsaedi A**, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
- Amann M**, Romer LM, Pegelow DF, Jacques AJ, Hess CJ, Dempsey JA. Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 2006 Jul;101(1):119-27
- ANTADIR**. Observatoire national 1999 de l'ANTADIR de l'insuffisance respiratoire chronique grave. Document ANTADIR 2000
- Anonymous**, Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965 ; 1 : 775-9
- Anonymous**. Guide to Physical Therapist Practice. Part 1: A description of patient/client management. Part 2: Preferred practice patterns. American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 1997 Nov;77(11):1160-656.
- Antonello M DD**, editor. Comprendre la kinésithérapie respiratoire; 2001.
- Armstrong RB**, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 1991; 12:184-207
- Atkins CJ**, Kaplan RM, Timms RM, Reinsch S, Lofback K. Behavioral exercise programs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:591-603
- ATS statement**: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
- ATS/ERS** :keletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 2):S1-40.
- Balbi B**, Bason C, Balleari E, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10:846-850
- Barbera JA**, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:445-9.
- Bartels MN**, Jelic S, Basner RC, Ngai P, Gonzalez JM, De Meersman RE. Supplemental oxygen increases arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004;98(1):84-89.
- Behr J**, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1897-901.



- Beiderlinden M**, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006.
- Belanger AY**, McComas AJ. Extent of motor unit activation during effort. *J Appl Physiol* 1981; 51:1131-1135
- Belman MJ**, Kendregan BA. Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:256-61.
- Berg HE**, Larsson L, Tesch PA. Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. *J Appl Physiol* 1997;82:182-8.
- Bernard S**, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):629-634.
- Bernard S**, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
- Bestall JC**, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul;54(7):581-6
- Biernacki WA**, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003;58:294-8.
- Bhattacharyya BJ**, Tsen K, Sokoll MD. Age-induced alteration of neuromuscular transmission: effect of halothane. *Eur J Pharmacol* 1994;254(1-2):97-104.
- Bloomfield SA**. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:197-206
- Boots AW**, Haenen GR, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:14s-27s.
- Borel JC**, Wuyam B, Veale D, Maclet E, Pison C. [Home pulmonary rehabilitation: results in a cohort of 37 patients with respiratory handicap]. *Rev Mal Respir* 2004;21(4 Pt 1):711-717.
- Borg GA**. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-381.
- Bourbeau J**, Maltais F, Rouleau M, Guimont C. French-Canadian version of the Chronic Respiratory and St George's Respiratory questionnaires: an assessment of their psychometric properties in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004;11(7):480-486.
- Bourbeau J**, Nault D, Dang-Tan T. Self-management and behaviour modification in COPD. *Patient Educ Couns* 2004;52(3):271-277.
- Bourjeily G**, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):763-781.
- Bourjeily-Habr G**, Rochester CL, Palermo F, Snyder P, Mohsenin V. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(12):1045-1049.
- Bridevaux P.O.** & Aubert J.D. Bases anatomiques de l'obstruction ventilatoire dans l'asthme et la bronchopneumopathie obstructive chronique *Revue Médicale Suisse* No -498: 24137
- Buck M**, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *Embo J* 1996;15:1753-65.
- Burge PS**, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj* 2000;320:1297-303.
- Burnett D**, Chamba A, Hill SL, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet* 1987;2:1043-6
- Cano NJ**, Roth H, Court-Ortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, Cuvelier A, Laaban JP, Melchior JC, Pichard C, Raphael JC, Pison CM. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002;20:30-7.

- Cardenas D**, Blonde-Cynober F, Ziegler F, et al. Should a single centre for the assay of biochemical markers of nutritional status be mandatory in multicentric trials? *Clin Nutr* 2001; 20 : 553-8
- Carone M**, Bertolotti G, Anchisi F, Zotti AM, Donner CF, Jones PW. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur Respir J* 1999;13(6):1293-1300.
- Carr AJ**, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *Bmj* 2001; 322:1240-1243
- Carter R**, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* 2003;123:1408-15.
- Casaburi R**, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9-18
- Casaburi R**, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1541-1551.
- Casaburi R**, Storer TW, Ben-Dov I, et al. Effect of endurance training on possible determinants of VO<sub>2</sub> during heavy exercise. *J Appl Physiol* 1987; 62:199-207
- Casaburi R**, Storer TW, Wasserman K. Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J Appl Physiol* 1987; 63:1533-1538
- Casaburi R**, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, Fournier M, Storer TW. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 15;170(8):870-8
- Celli BR**, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- Celli BR**, Rodriguez KS, Snider GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:12-15
- Chailleux E**, Fauroux B, Binet F, et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996; 109:741-749
- Chailleux E**, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123(5):1460-1466.
- Chaouat A**, Roche N. [Chronic obstructive pulmonary disease. Evidence based respiratory medicine: 2nd update workshop of the SPLF]. *Rev Mal Respir* 2004; 21:845-848
- Chaouat A**, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Sleep-related O<sub>2</sub> desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5.
- Charifi N**, Kadi F, Feasson L, et al. Enhancement of microvessel tortuosity in the vastus lateralis muscle of old men in response to endurance training. *J Physiol* 2004; 554:559-569
- Charpentier P**, Aboiron H. Classification internationales des handicaps. *Encycl Med Chir* 2000; 26-006-B-10:1-6.)
- Chung KF**. Vue d'ensemble des processus inflammatoires dans Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Eds Margaux Orange, Paris, 2003, p 187-193.
- Clark CJ**, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9:2590-2596
- Clarkson PM**. Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35(1-2):131-141.
- Clarys JP**, Martin AD, Drinkwater DT. Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Hum Biol* 1984;56(3):459-473.
- Coronell C**, Orozco-Levi M, Mendez R, et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 24:129-136

- Costes F**, Agresti A, Court-Fortune I, et al. Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23:307-313
- Cotes JE**, Gilson JC. Effect of oxygen on exercise ability in chronic respiratory insufficiency; use of portable apparatus. *Lancet* 1956;270:872-6.
- Couillard A**, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20(5):1123-1129.
- Couillard A**, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Prefaut C. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(12):1664-1669.
- Couillard A**, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005; 26:703-719
- Coyle EF**, Martin WH, 3rd, Sinacore DR, et al. Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *J Appl Physiol* 1984; 57:1857-1864
- Creutzberg EC**, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-52.
- Creutzberg EC**, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19(2):120-127.
- Cully JA**, Graham DP, Stanley MA, et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics* 2006; 47:312-319
- Currier DP**, Mann R. Muscular strength development by electrical stimulation in healthy individuals. *Phys Ther* 63: 915-921, 1983.
- Curtis JR**, Deyo RA, Hudson LD. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 7. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:162-170
- De Bisschop G**, De Bisschop E, Commandré F. Electrophysiothérapie. Collection médecine du sport. *Masson*, 1999.
- De Godoy I**, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
- De Vries N**, De Flora S. N-acetyl-l-cysteine. *J Cell Biochem Suppl* 1993;17F:270-7.
- Debigaré, F** Maltais Feasibility and efficacy of home exercise training before lung volume reduction : J cardiopulmonary rehabilitation 1999 ; 19 :235-241
- Debigare R**, Cote CH, Hould FS, LeBlanc P, Maltais F. In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD. *Eur Respir J* 2003;21(2):273-278.
- Debigare R**, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1712-1717.
- Debigare R**, Maltais F, Whittom F, et al. Feasibility and efficacy of home exercise training before lung volume reduction. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19:235-241
- Decramer M**, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De acker W, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1552-60
- Decramer M**, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10(2):417-423.
- Decramer M**, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
- Degens H**, Sanchez Horneros JM, Heijdra YF, et al. Skeletal muscle contractility is preserved in COPD patients with normal fat-free mass. *Acta Physiol Scand* 2005; 184:235-242

- Dekhuijzen** PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:813-6.
- Dekhuijzen** PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992;5:997-1003.
- Dekhuijzen** PN. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:629-36.
- Demedts** M. Mechanisms and consequences of hyperinflation. *Eur Respir J* 1990;3:617-8.
- DeMeo** DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency:
- Deschenes** MR, Kraemer WJ, McCoy RW, et al. Muscle recruitment patterns regulate physiological responses during exercise of the same intensity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R2229-2236
- Diaz** O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, Lisboa C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000;16:269-75.
- Dolmage** TE, Goldstein RS. Response to one-legged cycling in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:325-332
- Dreyer** HC, Schroeder ET, Hawkins SA, et al. Chronic exercise and skeletal muscle power in older men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006; 31:190-195
- Dubouchaud** H, Granier P, Mercier J, Le Peuch C, Prefaut C. Lactate uptake by skeletal muscle sarcolemmal vesicles decreases after 4 wk of hindlimb unweighting in rats. *J Appl Physiol* 1996;80:416-21.
- Duchateau** J, Hainaut K. Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(1):99-104.
- Eddahibi** S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108:1839-1844
- Edwards** RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med* 1977;52(3):283-290.
- Eid** AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414-8.
- Eikermann** M, Koch G, Gerwig M, Ochterbeck C, Beiderlinden M, Koeppen S, Neuhauser M, Peters J. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med* 2006;32(2):251-259.
- Engelen** MP, Orozco-Levi M, Deutz NE, Barreiro E, Hernandez N, Wouters EF, Gea J, Schols AM. Glutathione and glutamate levels in the diaphragm of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:545-51.
- Engelen** MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:733-8.
- Engelen** MP, Schols AM. Altered amino acid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic perspective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:73-8.
- Engelen** MP, Wouters EF, Deutz NE, Does JD, Schols AM. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:859-64.
- Engelen** MP, Wouters EF, Deutz NE, Menheere PP, Schols AM. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1480-7.
- Engstrom** CP, Persson LO, Larsson S, et al. Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. *Scand J Rehabil Med* 1999; 31:207-213

- Feenstra** TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:590-6.
- Fernandez-Real** JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Smoking, fat mass and activation of the tumor necrosis factor-alpha pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1552-6.
- Ferrari** R, Ceconi C, Curello S, et al. Myocardial damage during ischaemia and reperfusion. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl G:25-30
- Ferreira** G, Feuerman M, Spiegler P. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26:54-60
- Fink** GR, Adams L, Watson JD, Innes JA, Wuyam B, Kobayashi I, Corfield DR, Murphy K, Jones T, Frackowiak RS, et al. Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J Physiol* 1995;489 ( Pt 3):663-675.
- Fischer** JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *Ann Pharmacother* 1996;30:1437-45
- Fishman** AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:775-794
- Fletcher** CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984; 39:81-85
- Fletcher** EC, Luckett RA, Miller T, et al. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1237-1245
- Folgering** H, von Herwaarden C. Exercise limitations in patients with pulmonary diseases. *Int J Sports Med* 1994; 15:107-111
- Fournier** M, Tonnel AB, Housset B, et al. [Economic burden of COPD: the SCOPE study]. *Rev Mal Respir* 2005; 22:247-255
- Fournier-Mehouas** M, Richelme C, Desnuelle C. Bilan musculaire dans les affections neuromusculaires. *Ann Readaptation Med Phys* 2001;44(Supl 1):14-23.
- Franssen** FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Limb Muscle dysfunction in COPD: Effects of Muscle Wasting and Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc* 2005.
- Friedman** M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
- Fuhrman** C, Jouglu E, Nicolau J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease deaths in France, 1979-2002: a multiple-cause analysis. *Thorax* 2006
- Gandevia** SC, McCloskey DI. Changes in motor commands, as shown by changes in perceived heaviness, during partial curarization and peripheral anaesthesia in man. *J Physiol* 1977; 272:673-689
- Gandevia** SC, McKenzie DK. Activation of human muscles at short muscle lengths during maximal static efforts. *J Physiol* 1988;407:599-613.
- Gandevia** SC. Neural mechanisms underlying the sensation of breathlessness: kinesthetic parallels between respiratory and limb muscles. *Aust N Z J Med* 1988; 18:83-91
- Garcia-Martinez** C, Llovera M, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Ubiquitin gene expression in skeletal muscle is increased during sepsis: involvement of TNF-alpha but not IL-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:839-44.
- Gea** JG, Pasto M, Carmona MA, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:939-45.
- Genton** L, Kyle UG, Maisonneuve N, et al. [ Evaluation of the nutritional state of patients in emergency services: contribution in measurement of body composition]. *Rev Med Suisse Romande* 2002; 122:329-332
- Gertz** I, Hedenstierna G, Hellers G, Wahren J. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin Sci Mol Med* 1977;52:396-403.

- Gigliotti F**, Romagnoli I, Scano G. Breathing retraining and exercise conditioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a physiological approach. *Respir Med* 2003; 97:197-204
- Gillis A**, MacDonald B. Deconditioning in the hospitalized elderly. *Can Nurse* 2005; 101:16-20
- Gimenez M**, Servera E, Salinas W. Square-wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. I. Description and cardiorespiratory responses *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;49(3):359-68
- Gimenez M**. Exercise training in patients with chronic airways obstruction. *Eur Respir J Suppl* 1989; 7:611s-617s
- Gimenez M**, Predine E, Marchand M, et al. Implications of lower- and upper-limb training procedures in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1992; 101:279S-288S
- Godoy I**, Castro ESMH, Togashi RH, et al. Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:102-108
- Gondin J**, Marie G, Jubeau M, Ballay Y, Martin A. Central and peripheral contributions to fatigue after electrostimulation training MSSE, 2005
- Gondin J**, Duclay J, Martin Alain Soleus and gastrocnemii evoked V-wave responses increase following neuromuscular electrical stimulation training *Articles in PresS. J Neurophysiol* (February 15, 2006).
- Gondin J**, Marie G, Jubeau M, Ballay Y, Martin A. Neural and muscular changes to detraining after electrostimulation. *Training Eur J Appl Physiol* (2006) DOI 10.1007/s00421
- Gormley J**, Carrieri-Kohlman V, Douglas M, Stulbarg M. Treadmill self-efficacy and walking performance in patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil* 1993;13:424–31
- Gosker HR**, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(2):280-285.
- Gosker HR**, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MP, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:617-25.
- Gosker HR**, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1033-1047.
- Gosselin N**, Matecki S, Poulain M, Ramonatxo M, Ceugniet F, Prefaut C, Varray A. Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2003;27:170-9.
- Gosselin N**, Troosters T. [Question 3-3. Evaluation of aerobic capacity]. *Rev Mal Respir* 2005; 22:7S33-37S39
- Gosselink R**, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20(6):353-360.
- Gosselink R**, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):976-980.
- Gothié E**, Pouysségur J. HIF-1: régulateur central de l'hypoxie. *Medecine/Sciences* 2002 ; 18 : 70-8.
- Goy JJ**, Stauffer JC, Deruaz JP, Gillard D, Kaufmann U, Kuntzer T, Kappenberger L. Myopathy as possible side-effect of cyclosporin. *Lancet* 1989;1(8652):1446-1447.
- Griffiths TL**, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9201):362-368.
- Grosbois JM**. COPD, exercise and quality-of-life. *Rev Pneumol Clin* 2002;58:2S19-23.
- Grossman EJ**, Roy RR, Talmadge RJ, Zhong H, Edgerton VR. Effects of inactivity on myosin heavy chain composition and size of rat soleus fibers. *Muscle Nerve* 1998;21:375-89.
- Guell R**, Casan P, Belda J, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000; 117:976-983
- Guénard H**. Dyspnée d'exercice chez le malade respiratoire. *Euromédecine* 1993 ; 24-244.

- Guerrero K**, Wuyam B, Mezin P, Vivodtzev I, Vendelin M, Borel JC, Hacini R, Chavanon O, Imbeaud S, Saks V, Pison C. Functional coupling of adenine nucleotide translocase and mitochondrial creatine kinase is enhanced after exercise training in lung transplant skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(4):R1144-1154.
- Guttridge DC**, Mayo MW, Madrid LV, et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289:2363-2366
- Guyatt GH**, Berman LB, Townsend M, Pugsleey SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987 ; 42 :773-8
- Guyatt GH**, King DR, Feeny DH, et al. Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:187-192
- Guyatt GH**, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919-923
- Hainaut K**, Duchateau J. Neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise. *Sports Med* 1992;14(2):100-113.
- Hamilton AL**, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2021-2031.
- Harridge SD**, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve* 1999;22(7):831-839.
- Harris ML**, Polkey MI, Bath PM, et al. Quadriceps muscle weakness following acute hemiplegic stroke. *Clin Rehabil* 2001; 15:274-281
- Hass CJ**, Feigenbaum MS, Franklin BA. Prescription of resistance training for healthy populations. *Sports Med* 2001;31(14):953-964.
- Hawkins P**, Johnson LC, Nikolettou D, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:853-859
- Hayot M**, Perrigault PF, Gautier-Dechaud V, Capdevila X, Milic-Emili J, Prefaut C, Ramonatxo M. Tension-time index of inspiratory muscles in COPD patients: role of airway obstruction. *Respir Med* 1998;92:828-35.
- Heijdra YF**, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, et al. Effects of body position, hyperinflation, and blood gas tensions on maximal respiratory pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:453-458
- Heijdra YF**, Pinto-Plata V, Frants R, et al. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest* 2003; 124:75-82
- Herrero JA**, Izquierdo M, Maffiuletti NA, Garcia-Lopez. Electromyostimulation and plyometric training effects on jumping and sprint time. *Int J Sports Med* 26: 1-7, 2005.
- Hoagland RJ**, Mendoza M, Armon C, Barohn RJ, Bryan WW, Goodpasture JC, Miller RG, Parry GJ, Petajan JH, Ross MA. Reliability of maximal voluntary isometric contraction testing in a multicenter study of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Syntex/Synergen Neuroscience Joint Venture rhCNTF ALS Study Group. *Muscle Nerve* 1997;20(6):691-695.
- Hogg JC**, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653
- Holguin F**, Folch E, Redd SC, et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128:2005-2011
- Hunt DR**. Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr*. Nov-Dec;9(6):701-4. 1985
- Hunt DR**, Rowlands BJ, Johnston D. Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9:701-704

- Incalzi RA**, Fuso L, Ricci T, et al. Acute oxygen supplementation does not relieve the impairment of respiratory muscle strength in hypoxemic COPD. *Chest* 1998; 113:334-339
- Innes JA**, De Cort SC, Evans PJ, Guz A. Central command influences cardiorespiratory response to dynamic exercise in humans with unilateral weakness. *J Physiol* 1992;448:551-563.
- Jakobsson P**, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990;3:192-6.
- Jakobsson P**, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):374-377.
- Janaudis-Ferreira T**, Wadell K, Sundelin G, et al. Thigh muscle strength and endurance in patients with COPD compared with healthy controls. *Respir Med* 2006; 100:1451-1457
- Janssens JP**, Heritier-Praz A, Carone M, Burdet L, Fitting JW, Uldry C, Tschopp JM, Rochat T. Validity and reliability of a French version of the MRF-28 health-related quality of life questionnaire. *Respiration* 2004;71(6):567-574.
- Janssens JP**, Heritier-Praz A, Carone M, et al. Validity and reliability of a French version of the MRF-28 health-related quality of life questionnaire. *Respiration* 2004; 71:567-574
- Jeffery Mador M**, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):447-453.
- Jeffery Mador M**, Kufel TJ, Pineda LA. Quadriceps and diaphragmatic function after exhaustive cycle exercise in the healthy elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1760-1766.
- Ji LL**. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med* 1996;24:S20-4.
- Jobin J**, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, Simard C. Chronic obstructive pulmonary disease: capillariry and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:432-7.
- Johnson FL**, Donohue JF, Shaffer CL. Improved sputum expectoration following a single dose of INS316 in patients with chronic bronchitis. *Chest* 2002; 122:2021-2029
- Jones N**, Campbell E. *Clinical Exercise Testing*. Toronto ON: W.B. Saunders, 1982
- Jones PW**, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1321-1327
- Jones NL**, Killian KL: limitation of exercise in chronic airway obstruction. In N.S.Cherniack, editor *Chronic obstructive pulmonary disease*, 1 ed. W.B. Saunders, Philadelphia. 1991:196-2006
- Kamischke A**, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, Magnussen H, Nieschlag E. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11:41-5
- Kapella MC**, Larson JL, Patel MK, Covey MK, Berry JK. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2006;55(1):10-17.
- Kaplan RM**, Ries AL, Prewitt LM, Eakin E. Self-efficacy expectations predict survival for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1994;13:366-8
- Katsura H**, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122:1949-1955
- Katsura H**, MD and Kozui Kida, MD, FCCP From the Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center, Tokyo, Japan. *Ches*. 2002 ;122:1949-1955
- Katsura H**, Yamada K, Kida K. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med* 2005;99(5):624-630.
- Kawakami Y**, Akima H, Kubo K, Muraoka Y, Hasegawa H, Kouzaki M, Imai M, Suzuki Y, Gunji A, Kanehisa H, Fukunaga T. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(1-2):7-12.



- Keatings VM**, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.
- Kelly GS**. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998;3:114-27.
- Kelman GR**, Nunn JF. Nomograms for correction of blood Po<sub>2</sub>, Pco<sub>2</sub>, pH, and base excess for time and temperature. *J Appl Physiol* 1966; 21:1484-1490
- Kessler R**, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130:133-142
- Killian KJ**, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
- Kleinbaum DG**, Kupper LL, and Muller KE. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods*. PWS-Kent Publishing Co., Boston, MA 1988; 2nd edition
- Koechlin C**, Couillard A, Cristol JP, Chanez P, Hayot M, Le Gallais D, Prefaut C. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J* 2004;23(4):538-544.
- Koechlin C**, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, Prefaut C. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):1022-1027.
- Komi PV**. Training of muscle strength and power: interaction of neuromotoric, hypertrophic, and mechanical factors. *Int J Sports Med* 1986;7 Suppl 1:10-15.
- Kraemer WJ**, Adams K, Cafarelli E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:364-380
- Kubiak RJ**, Whitman KM, Johnston RM. Changes in quadriceps femoris muscle strength using isometric exercise versus electrical stimulation. *J Orthop Sports Phys Ther* 8: 537-541, 1987.
- Kunik ME**, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127:1205-1211
- Kutsuzawa T**, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabayashi H. 31P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1019-24.
- Kyle UG**, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition* 2001;17(3):248-253.
- Kyle UG**, Janssens JP, Rochat T, et al. Body composition in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respir Med* 2006; 100:244-252
- Lacasse Y**, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348(9035):1115-1119.
- Landbo C**, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1856-1861.
- Lands LC**, Grey VL, Smountas AA. Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J Appl Physiol* 1999; 87:1381-1385
- Lands LC**, Smountas AA, Mesiano G, Brosseau L, Shennib H, Charbonneau M, Gauthier R. Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(2):113-120.
- Langen RC**, Korn SH, Wouters EF. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med* 2003;35:226-35.
- Langen RC**, Schols AM, Kelders MC, et al. Muscle Wasting and Impaired Muscle Regeneration in a Murine Model of Chronic Pulmonary Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006
- LaPier TK**. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17:76-84

- Lasson A**, Laurell AB, Ohlsson K. Correlation among complement activation, protease inhibitors, and clinical course in acute pancreatitis in man. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(3):335-345.
- Laughman RK, Youdas JW, Garrett TR, Chao EY**. Strength changes in the normal quadriceps femoris muscle as a result of electrical stimulation. *Phys Ther* 63:494-499, 1983.
- Lee RC**, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):796-803.
- Leger P**, Bedicam JM, Cornette A, Reybetdegat O, Langevin B, Polu JM, Jeannin L, Robert D. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation - Long-term follow-up in patients with fevere chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994 ; 105 : 100-5.
- Levine S**, Nguyen T, Friscia M, et al. Parasternal Intercostal Muscle Remodeling in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Appl Physiol* 2006
- Levine S**, Nguyen T, Kaiser LR, et al. Evaluating respiratory muscle adaptations: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1418-1419
- Levine S**, Nguyen T, Kaiser LR, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:706-713
- Li YP**, Reid MB. Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:483-7.
- Lisboa C**, Villafranca C, Caiozzi G, et al. [Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the impact of physical training]. *Rev Med Chil* 2001; 129:359-366
- Liu J**, Simon LM, Phillips JR, et al. Superoxide dismutase (SOD) activity in hypoxic mammalian systems. *J Appl Physiol* 1977; 42:107-110
- Luna-Heredia E**. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr.* 2005 Apr;24(2):250-8.
- MacCarthy JP**, Agre JC, Graf BK, Pozniak MA, Vailas AC. Compatibility of adaptive responses with combining strength and endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(3):429-436.
- MacCathie HC**, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J* 2002;19:47-53.
- MacNee W**, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S58-65.
- MacNee W**. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000;117:303S-17S.
- MacNee W**. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429:195-207.
- Mador MJ**, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):930-935.
- Mador MJ**, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003;123(4):1104-1111.
- Mador MJ**, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):102-108.
- Mador MJ**, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 2004;125(6):2036-2045.
- Maffiuletti NA**, Dugnani S, Folz M, Di Pierno E, Mauro F. Effect of combined electrostimulation and plyometric training on vertical jump height. *Med Sci Sports Exerc* 34:1638-1644, 2002.
- Maffiuletti NA**, Zory R, Miotti D, Pellegrino MA, Jubeau M, Bottinelli R. Neuromuscular adaptations to electrostimulation resistance training. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(2):167-175.
- Mahler DA**, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
- Mahler DA**, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-586

- Mainwood** GW, Renaud JM. The effect of acid-base balance on fatigue of skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:403-16.
- Maltais** F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1):442-447.
- Maltais** F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):288-293.
- Maltais** F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:555-561
- Maltais** F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, Desmeules M, Belanger M, LeBlanc P. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1573-1580.
- Maltais** F, Sullivan MJ, LeBlanc P, Duscha BD, Schachat FH, Simard C, Blank JM, Jobin J. Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD. *Eur Respir J* 1999;13:850-4.
- Maltais** F, Simon M, Jobin J, et al. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O<sub>2</sub> uptake during exercise in COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:916-922
- Maltais** F, Leblanc P, Jobin J, et al. [Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir* 2002; 19:444-453
- Maltais** F. Optimization of the Synergistic Interaction of Rehabilitation and Pharmacology in COPD. *Med Clin Exp* 28(2), p 10 2005
- Maltais** F, Bourbeau J, Lacasse Y, Shapiro S, Perrault H, Penrod JR, Baltzan M, Rouleau M, Julien M, Paradis B, Audet R, Hernandez P, Levy RD, Camp P, Lecours R, Picard D, Bernard S. A Canadian, multicentre, randomized clinical trial of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: rationale and methods. *Can Respir J* 2005;12(4):193-198.
- Man** WD, Soliman MG, Gearing J, Radford SG, Rafferty GF, Gray BJ, Polkey MI, Moxham J. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):562-567.
- Man** WD, Soliman MG, Nikolettou D, Harris ML, Rafferty GF, Mustfa N, Polkey MI, Moxham J. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):665-669.
- Man** WD, Polkey MI, Donaldson N, et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Bmj* 2004; 329:1209
- Manning** HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547-1553
- Mannix** ET, Boska MD, Galassetti P, Burton G, Manfredi F, Farber MO. Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by <sup>31</sup>P-MRS. *J Appl Physiol* 1995;78:2218-27.
- Marcinik** EJ, Potts J, Schlabach G, Will S, Dawson P, Hurley BF. Effects of strength training on lactate threshold and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23(6):739-743.
- Marquis** K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):809-813.
- Marrades** RM, Barbera JA, Rodriguez-Voisin R. Altération des échanges gazeux dans Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Eds Margaux Orange, Paris, 2003, p 215-221.
- Mattson** JP, Poole DC. Pulmonary emphysema decreases hamster skeletal muscle oxidative enzyme capacity. *J Appl Physiol* 1998;85:210-4.
- McEvoy** JD, Jones NL. Arterialized capillary blood gases in exercise studies. *Med Sci Sports* 1975; 7:312-315
- McGarvey** SR, Morrey BF, Askew LJ, et al. Reliability of isometric strength testing. Temporal factors and strength variation. *Clin Orthop Relat Res* 1984:301-305
- Merton** PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* 1954;123(3):553-564.

- Metersky M**, Angus DC, Linde-Zwirble WT. Estimated frequency of nursing facility-acquired pneumonia? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1287-1288; author reply 1288.
- Mikkelsen RL**, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nord J Psychiatry* 2004;58:65-70.
- Mills KR**. Magnetic brain stimulation: a review after 10 years experience. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;49:239-244.
- Millet GY**, Lepers R. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med.* 2004;34(2):105-16
- Millet GP**, Jaouen B, Borrani F, Candau R. Effects of concurrent endurance and strength training on running economy and  $\dot{V}O_2$  kinetics. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(8):1351-1359.
- Miravittles M**, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, et al. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2006; 15:471-480
- Mitch WE**, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1897-905.
- Molina T**. Anatomie pathologique dans Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Eds Margaux Orange, Paris, 2003, p 93-99.
- Monod H**, Scherer J. The work capacity of a synergic muscular group. *Ergonomics* 1965; 8:329-338
- Montuschi P**, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001;120:496-501.
- Moritani T**, deVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med* 1979;58(3):115-130.
- Morse CI**, Thom JM, Mian OS, Muirhead A, Birch KM, Narici MV. Muscle strength, volume and activation following 12-month resistance training in 70-year-old males. *Eur J Appl Physiol* 2005;95(2-3):197-204.
- Mortimer CE**, Niehaus WG, Jr. Enzymatic isomerization of oleic acid to trans- 10 -octadecenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 49:1650-1656
- Moser C**, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1823-1827.
- MRC study**. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
- Mujika I**, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(8):1297-1303.
- Munsat TL**. Development of measurement techniques. *Neurology* 1996;47(4 Suppl 2):S83-85.
- Murphy AJ**, Wilson GJ: *J Sports Med Phys Fitness*. 1996 Sep;36(3):169-77. The assessment of human dynamic muscular function: a comparison of isoinertial and isokinetic tests.
- Murray CJ**, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- Neder JA**, Jones PW, Nery LE, et al. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:497-504
- Neder JA**, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002;57(4):333-337.
- Nguyen LT**, Bedu M, Caillaud D, Beaufriere B, Beaujon G, Vasson M, Coudert J, Ritz P. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999;18:269-74.
- Nici L**, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-1413

- NIMS.** Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength () Database Consortium. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77(12):1251-1255.
- NOTT study.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
- O'Donnell DE, Webb KA.** Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1351-1357.
- O'Donnell DE.** Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S647-55.
- O'Donnell DE, Hernandez P, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Hodder R, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Maltais F, Road J, McKay V, Schenkel J.** Canadian Thoracic Society COPD Guidelines: summary of highlights for family doctors. *Can Respir J* 2003;10(4):183-185.
- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J* 2003;10 Suppl A:11A-65A.
- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J.** State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004;11 Suppl B:7B-59B.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al.** Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2006
- Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA.** Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996 ; 51 : 44-7.
- Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA.** Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Resp J* 1996 ; 9 : 2335-9.
- Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985;230:630-2.
- Ong KC, Ng AW, Lee LS, et al.** 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2005; 128:1393-1400
- Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, Montemayor T.** Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):669-674.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, et al.** Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-857
- O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J.** Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest* 2004; 126:903-914
- Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L.** Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46:5s-13s
- Paavolainen L, Hakkinen K, Hamalainen I, et al.** Explosive-strength training improves 5-km running time by improving running economy and muscle power. *J Appl Physiol* 1999; 86:1527-1533
- Paavolainen L, Hakkinen K, Rusko H.** Effects of explosive type strength training on physical performance characteristics in cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 62:251-255
- Palange P, Forte S, Onorati P, et al.** Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88:1715-1720
- Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS, Frost AE, Eschenbacher WL, Reid MB.** Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1205-1211.
- Panton LB, Golden J, Broeder CE, Browder KD, Cestaro-Seifer DJ, Seifer FD.** The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2004;91(4):443-449.

- Papi A**, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1114-1121
- Patten C**, Kamen G, Rowland DM. Adaptations in maximal motor unit discharge rate to strength training in young and older adults. *Muscle Nerve* 2001;24(4):542-550.
- Pauwels RA**, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001;46:798-825.
- Payen JF**, Wuyam B, Levy P, Reutenauer H, Stieglitz P, Paramelle B, Le Bas JF. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:592-8.
- Peronnet F**, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150:4-18
- Peronnet F**, Morton RH. Plasma lactate concentration increases as a parabola with delay during ramp exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 68:228-233
- Personius KE**, Pandya S, King WM, Tawil R, McDermott MP. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. The FSH DY Group. *Phys Ther* 1994;74(3):253-263.
- Pette D**, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 2000;50:500-9.
- Phillips WT** Reliability of maximal strength testing in older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Feb;85(2):329-34.
- Pichard C**, Kyle UG, Slosman DO. Fat-free mass in chronic illness: comparison of bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in 480 chronically ill and healthy subjects. *Nutrition* 1999 ; 15 : 668-6.
- Piepoli MF**, Scott AC, Capucci A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:295-303.
- Pinamonti S**, Leis M, Barbieri A, Leoni D, Muzzoli M, Sostero S, Chicca MC, Carrieri A, Ravenna F, Fabbri LM, Ciaccia A. Detection of xanthine oxidase activity products by EPR and HPLC in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25:771-9.
- Pinet C**, Scillia P, Cassart M, Lamotte M, Knoop C, Melot C, Estenne M. Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59(9):783-789.
- Pison C**, Leverve XM. Mécanismes de la dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique. *Nutr Clin Métabol* 1998 ; 12 : 261-70.
- Pitta F**, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129(3):536-544.
- Polkey MI**, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996;19(5):549-555.
- Polkey MI. Peripheral muscle weakness in COPD: where does it come from? *Thorax* 2003; 58:741-742
- Poulain M**, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, Prefaut C. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest* 2003;123:1401-7.
- Pouw EM**, Schols AM, van der Vusse GJ, Wouters EF. Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:453-7.
- Préfaut C**. Physical activity and cardiorespiratory equilibrium. *Bull Acad Natl Med* 1995;179:1461-9.
- Puente-Maestu L**, Garcia de Pedro J, Martinez-Abad Y, et al. Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest* 2005; 128:651-656

- Puhan** MA, Guyatt GH, Goldstein R, et al. Relative responsiveness of the Chronic Respiratory Questionnaire, St. Georges Respiratory Questionnaire and four other health-related quality of life instruments for patients with chronic lung disease. *Respir Med* 2006
- Quanjer** PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Quittan** M, Wiesinger GF, Crevenna R, et al. Isokinetic strength testing in patients with chronic heart failure--a reliability study. *Int J Sports Med* 2001; 22:40-44
- Raguso** CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:411-7.
- Rahman** I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol* 1999;277:L1067-88.
- Rahman** I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000;16:534-54.
- Rahman** I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.
- Rautalahti** M, Virtamo J, Haukka J, Heinonen OP, Sundvall J, Albanes D, Huttunen JK. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1447-52.
- Reid** MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001;2:269-72.
- Repine** JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
- Ries** AL, Kaplan RM, Limberg TMK, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122 : 823-32.
- Richardson** RS, Leek BT, Gavin TP, et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO<sub>2</sub> with small muscle mass exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:89-96
- Richardson** RS, Sheldon J, Poole DC, et al. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:881-885
- Ries** AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93:454-459
- Rittweger** J, Frost HM, Schiessl H, et al. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: results from the LTBR study. *Bone* 2005; 36:1019-1029
- Roland** PE, Ladegaard-Pedersen H. A quantitative analysis of sensations of tension and of kinaesthesia in man. Evidence for a peripherally originating muscular sense and for a sense of effort. *Brain* 1977; 100:671-692
- Romagnoli** M, Dell'orso D, Lorenzi C, et al. Repeated Pulmonary Rehabilitation in Severe and Disabled COPD Patients. *Respiration* 2006
- Rooyackers** O, Darmaun D, Walrand S, et al. Report from the third meeting on tracer network for metabolic research. *Clin Nutr* 2003; 22:423
- Ropars** C, Chassaigne M, Avenard G. Engineered erythrocytes: influence of P50 rightward shift and oxemia on oxygen transport to tissues. *Med Biol Eng Comput* 1998; 36:508-512
- Ruiz de Ona Lacasta** JM, Garcia de Pedro J, Puente Maestu L, et al. [Effects of muscle training on breathing pattern in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:20-23
- Rutten-van Molken** M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54:995-1003

- Saks VA, Kaambre T, Sikk P, Eimre M, Orlova E, Paju K, Piirsoo A, Appaix F, Kay L, Regitz-Zagrosek V, Fleck E, Seppet E.** Intracellular energetic units in red muscle cells. *Biochem J.* 2001 Jun 1;356(Pt 2):643-57
- Saetta M.** Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S17-20.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al.** CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-826
- Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al.** Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1633-1639
- Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, Maltais F.** Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):425-430.
- Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F.** Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1109-1115.
- Sale DG, McComas AJ, MacDougall JD, Upton AR.** Neuromuscular adaptation in human thenar muscles following strength training and immobilization. *J Appl Physiol* 1982;53(2):419-424.
- Sala E, Roca J, Marrades RM, et al.** Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1726-1734
- Sale DG.** Neural adaptations to strength training. In Komi PV editor. *Strength and power in sport, Volume III of the Encyclopedia of sports medicine.* Blackwell Science; Oxford, UK 1992:249-265.
- Sale DG.** Neural adaptations to strength training. In Komi PV editor. *Strength and power in sport, Volume III of the Encyclopedia of sports medicine.* Blackwell Science; Oxford, U.K. 1992:249-265
- Satta A, Migliori GB, Spanevello A, et al.** Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10:2853-2860
- Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, Gomez C, Saus C, Palou A, Agusti AG.** Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1413-7.
- Saunier C, Gimenez M, Hartemann D.** [Blood glycolysis during muscular exercise in patients with chronic lung disease and hypoxemia (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15:291-302.
- Scherrer** 1954: Précis de physiologie du travail : notions d'ergonomie. Paris : Masson 2e édition, 981, 585 p
- Scherrer**, 1981, Précis de physiologie du travail : notins d'ergonomie. Paris : Masson 2e édition, 1981, 585 p.
- Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF.** Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51(8):819-824.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF.** Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF.** Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-1156.
- Schols AM.** Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000 ; 6 : 110-5.
- Schols AM.** Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:81s-86s.
- Schulman DS, Matthay RA.** The right ventricle in pulmonary disease. *Cardiol Clin* 1992;10:111-35.
- Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP.** Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1476-1480.
- Schunemann HJ, Goldstein R, Mador MJ, et al.** A randomised trial to evaluate the self-administered standardised chronic respiratory questionnaire. *Eur Respir J* 2005; 25:31-40



- Schwartzstein** RM, Simon PM, Weiss JW, et al. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1231-1237
- Selvadurai** HC, McKay KO, Blimkie CJ, et al. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:762-765
- Semple** PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-9.
- Semple** PD, Brown TM, Beastall GH, Semple CG. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1983 ; 83 : 587-8.
- Sen** CK, Rankinen T, Vaisanen S, et al. Oxidative stress after human exercise: effect of N-acetylcysteine supplementation. *J Appl Physiol* 1994; 76:2570-2577
- Sergysels** R, Lorimier P, Plat G, et al. [The value of a visual score of dyspnea in the functional follow-up of asthma patients]. *Rev Mal Respir* 1990; 7:261-265
- Sergysels**, Journal de l'AIR, 1991
- Sergysels** R. [Rehabilitation exercise training in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir* 1996; 13:5-6
- Serres** I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998;113(4):900-905.
- Serres** I, Hayot M, Prefaut C, et al. Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise intolerance. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1019-1027
- Shield** A, Zhou S. Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 2004;34(4):253-267.
- Shield** A, Zhou S. Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 2004; 34:253-267
- Sieck** GC, Lewis MI, Blanco CE. Effects of undernutrition on diaphragm fiber size, SDH activity, and fatigue resistance. *J Appl Physiol* 1989; 66:2196-2205
- Sietsema** K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S656-61.
- Similowski** T, Yan S, Gauthier AP, et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325:917-923
- Simon** M, LeBlanc P, Jobin J, et al. Limitation of lower limb VO<sub>2</sub> during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 2001; 90:1013-1019
- Simpson** K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47(2):70-75.
- Sin** DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003; 114:10-14
- Smith** K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):533-539.
- Smith** JK, Carden DL, Korthis RJ. Activated neutrophils increase microvascular permeability in skeletal muscle: role of xanthine oxidase. *J Appl Physiol* 1991;70(5):2003-2009.
- Soguel** Schenkel N, Burdet L, de Muralt B, Fitting JW. Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:2584-9.
- SPLF**. Guidelines for the clinical management of COPD. Prevention and reduction of risk factors. *Rev Mal Respir* 2003;20
- Spruit** MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 58:752-756
- Stackhouse** SK, Dean JC, Lee SC, Binder-MacLeod SA. Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle Nerve* 2000;23(11):1706-1712.
- Stage** KB, Bech P, Gram LF, et al. Are in-patient depressives more often of the melancholic subtype? Danish University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:432-436

- Steele JR**, Milburn PD, Roger GJ. Warm-up effect on active and passive arthrometric assessment of knee laxity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:829-836
- Stein DA**, Bradley BL, Miller WC. Mechanisms of oxygen effects on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982;81:6-10.
- Stewart D**, Macaluso A, De Vito G. The effect of an active warm-up on surface EMG and muscle performance in healthy humans. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89:509-513
- Stewart RI**, Lewis CM. Arterial oxygenation and oxygen transport during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1986; 49:161-169
- Storer TW**. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S680-92.
- Stulbarg MS**, Carrieri-Kohlman V, Demir-Deviren S, et al. Exercise training improves outcomes of a dyspnea self-management program. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:109-121
- Sullivan SD**, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000 ; 117 : 5S-9S
- Takabatake N**, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.
- Thom JM**, Thompson MW, Ruell PA, et al. Effect of 10-day cast immobilization on sarcoplasmic reticulum calcium regulation in humans. *Acta Physiol Scand* 2001; 172:141-147
- Tiep BL**. Disease management of COPD with pulmonary rehabilitation. *Chest* 1997; 112:1630-1656
- Tirdel GB**, Girgis R, Fishman RS, J. T. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1231-1237.
- Todd G**, Gorman RB, Gandevia SC. Measurement and reproducibility of strength and voluntary activation of lower-limb muscles. *Muscle Nerve* 2004; 29:834-842
- Troosters T**, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109:207-212
- Troosters T**, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:19-38
- Troosters T**. Aerobi Exercise Modalities in COPD. *Med Clin Exp*, vol 28 (2) p 16, avril 2005
- Troosters T**, Gosselin N. [Question 3-2. Functional evaluation of respiratory muscles]. *Rev Mal Respir* 2005; 22:7S24-27S32
- Urbach D**, Awiszus F. Impaired ability of voluntary quadriceps activation bilaterally interferes with function testing after knee injuries. A twitch interpolation study. *Int J Sports Med* 2002;23(4):231-236.
- Vallet G**, Ahmaidi S, Serres I, Fabre C, Bourgoign D, Desplan J, Varray A, Prefaut C. Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus individualized protocols. *Eur Respir J* 1997;10(1):114-122.
- Vallet G**, Varray A, Fontaine JL, et al. [Value of individualized rehabilitation at the ventilatory threshold level in moderately severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir* 1994; 11:493-501
- van Balkom RH**, van der Heijden HF, van Herwaarden CL, et al. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med* 1994; 45:114-122
- Van Marle W**, Woods KL. Acute hydrocortisone myopathy. *Br Med J* 1980;281:271-2.
- Vanderthommen M**, Crielaard JM. [Muscle electric stimulation in sports medicine]. *Rev Med Liege* 2001; 56:391-395
- Veale D**, Chailleux E, Taytard A, Cardinaud JP. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J* 1998; 12 : 780-4.

- Vernooy JH**, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1218-24.
- Vestbo J**, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
- Voorrips LE**, Ravelli AC, Dongelmans PC, et al. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:974-979
- Wagena EJ**, Arrindell WA, Wouters EF, et al. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005; 26:242-248
- Wagner PD**, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203-16
- Ward JA**, Akers G, Ward DG, et al. Feasibility and effectiveness of a pulmonary rehabilitation programme in a community hospital setting. *Br J Gen Pract* 2002; 52:539-542
- Wasserman K**, Hansen J, Sue D, Whipp B, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia.: Lea & Febiger, 1994.
- Watz H**, Magnussen H. [Comorbidities of COPD.]. *Internist (Berl)* 2006
- Wedzicha JA**, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12(2):363-369.
- Weitzenblum E**, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005; 127:1480-1482
- Weitzenblum E**. The pulmonary circulation and the heart in chronic lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:231-4.
- Whittom F**, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1467-1474
- Whittom F**, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(10):1467-1474.
- Wijkstra PJ**, TenVergert EM, Van Altena R, et al. Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Thorax* 1994; 49:465-467
- Williams JE**, Singh SJ, Sewell L, et al. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; 56:954-959
- Williams JE**, Singh SJ, Sewell L, et al. Health status measurement: sensitivity of the self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR) in pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2003; 58:515-518
- Williams TJ**, Patterson GA, McClean PA, et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:101-105
- Wilson DO**, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139: 1435-8
- Wouters EF**, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121(5 Supl):127S-130S.
- Wright PR**, Heck H, Langenkamp H, et al. [Influence of a resistance training on pulmonary function and performance measures of patients with COPD]. *Pneumologie* 2002; 56:413-417
- Wurtemberger G**, Bastian K. [Functional effects of different training in patients with COPD]. *Pneumologie* 2001;55(12):553-562.
- Wurtemberger G**, Hutter BO. [The significance of health related quality of life for the evaluation of interventional measures in patients with COPD]. *Pneumologie* 2001;55(2):91-99.

**Wuyam B**, Payen JF, Levy P, Bensaidane H, Reutenauer H, Le Bas JF, Benabid AL. Metabolism and aerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:157-62.

**Yohannes AM**, Roomi J, Waters K, Connolly MJ. Quality of life in elderly patients with COPD: measurement and predictive factors. *Respir Med* 1998;92:1231-6.

**Yohannes AM**, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006

**Young A**. Rehabilitation of patients with pulmonary disease. *Ann Acad Med Singapore* 1983; 12:410-416

**Zang LY**, Stone K, Pryor WA. Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electron spin resonance. *Free Radic Biol Med* 1995;19:161-7.

**Zanotti E**, Felicetti G, Maini M, Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124(1):292-296.

# **Annexes**

## Méthodologie de l'étude CARO

---

---

### Auto mesure de la tension artérielle

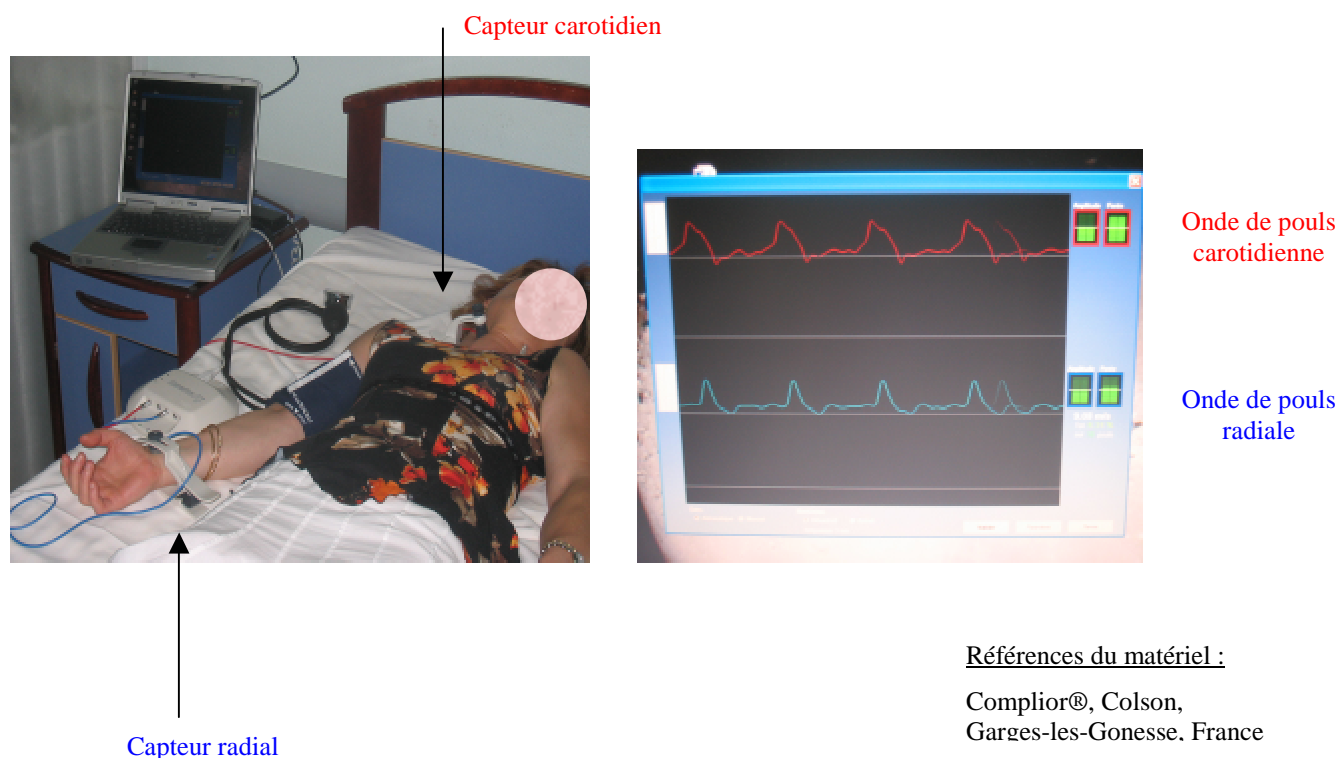
---

La PA est mesurée par le patient lui-même. Le patient réalise trois mesures successives sur son bras gauche, à une minute d'intervalle, le matin (entre le lever et le petit déjeuner) et le soir (entre le dîner et le coucher), pendant une période de 3 jours consécutifs. La mesure est effectuée au niveau de l'artère humérale, en position assise depuis au moins 5 minutes, le coude posé sur une table et l'avant-bras étendu.

Le patient note les résultats de PA sur la fiche remise à cet effet. Toutes les mesures sont analysées (moyennes du matin, du soir, globale), pour les PAS et PAD mais aussi la FC. Le médecin enseigne au patient la bonne utilisation de l'appareil et réalise lui-même ces mesures lors de chacune des visites prévues par le protocole pour un contrôle des données.

## Mesure de la VOP

Une mesure la vitesse d'onde de pouls carotido-radiale (VOCR) est mesurée de façon non invasive à l'aide de deux capteurs placés simultanément sur la peau en regard des artères carotide primitive et radiale communes droites. La mesure sera réalisée chez un sujet en décubitus dorsal, au repos depuis quelques minutes. Chaque capteur enregistre l'onde de pression dans l'artère sous-jacente. L'intervalle de temps séparant le début de l'onde carotidienne de celui de l'onde radiale correspondante (temps de transit carotido-radial) sera mesuré de façon automatique. La VOCR sera définie par le rapport entre la distance séparant les deux capteurs, mesurée par un mètre ruban, sur le temps de transit carotido-radial moyenné sur 10 battements. Trois valeurs de VOCR seront ainsi enregistrées. Une occlusion de 5 minutes de l'artère radiale sera ensuite effectuée à l'aide du brassard du tensiomètre à une pression équivalente à la TA systolique mesurée précédemment. Les mesures de VOCR seront alors ensuite enregistrées toutes les 10 secondes et pendant 5 minutes, à partir de la fin de l'occlusion. Seule la compression de l'artère radiale peut engendrer quelques fourmillements et donc une gêne temporaire.



### Références du matériel :

Complior®, Colson,  
Garges-les-Gonnesse. France

### Références bibliographiques :

Kingwell BA  
Jensen-Urstad K  
Bartels MN

## Test d'endurance locale

L'endurance musculaire représente la capacité d'un muscle à soutenir le plus longtemps possible un travail réalisé à un certain pourcentage de sa FMV. L'endurance locale peut être évaluée sur un mode statique ou dynamique. Il s'agit dans nos études d'une évaluation dynamique puisqu'elle est constituée d'une succession de contractions maintenues quelques secondes jusqu'à épuisement. L'endurance du quadriceps est ainsi évaluée par un travail dynamique d'extension maximale de la jambe en mode concentrique (lors de la montée de la charge) et excentrique (lors de la redescente) selon la technique suivante :

**Position du sujet :** chaise à quadriceps et angularité des genoux telles que décrites précédemment (longueur du bras de levier déterminée lors de l'évaluation initiale et conservée identique lors de la séance finale). Les bras du patient sont en position relâchée.

**Charge d'exercice :** 30% de la FMV, préalablement déterminée (identique, avant et après entraînement).

**Fréquence :** 1 mouvement d'extension toutes les 5 secondes, pendant 5 secondes (imposée par le signal sonore d'un métronome). Entre chaque mouvement, la charge est redescendue sans relâchement brusque puis les muscles sont momentanément au repos jusqu'à l'extension suivante.

**Critères d'arrêt :** Non respect de l'amplitude du mouvement ou de la fréquence imposée lors de 2 mouvements consécutifs.

L'endurance sera alors déterminée par le temps limite (Tlim) atteint lorsque l'un des critères d'arrêt est observé.

**Avantages :**

- Mieux rendre compte de l'adaptabilité de la fonction musculaire

**Limites :**

- Une FMV doit être réalisée au préalable
- Exercice motivation dépendant



Position de repos



Position : extension de jambe avec charge (30% FMV)

### Références du matériel :

Banc à quadriceps  
JFB international (CHU de Grenoble)  
Solles Kiné, Grenoble, France (Nyons)

### Références bibliographiques



# Résumé

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a growing health problem both in primary and secondary care. Among systemic abnormalities, peripheral muscle dysfunction is now recognized as a main factor of physiopathology in COPD and peripheral muscle weakness is of particular interest since it has been associated with high utilization of health care resources and poor prognosis in COPD. Thus, the place of specific strength training in the rehabilitation of COPD patients is actually discussed. Although the benefit of endurance training on muscular metabolism during exercise has been proven, a poorer impact on peripheral muscle strength was reported. Furthermore, such training is not always easy to perform in severe COPD patients with early dynamic hyperinflation during muscular exercise. Thus, our research aimed to assess the role of peripheral muscle weakness in exercise tolerance and quality of life **in very severe COPD patients** in order to better individualize exercise training.

We first confirmed that magnetic stimulation of femoral nerve is a valid and reproducible method and that it's sensitive enough to detect little changes in muscle strength after training. Using this tool, we showed that peripheral muscle weakness is independently related to exercise intolerance in very severe COPD patients. We showed this muscle weakness was partly related to a deficit in central activation during leg extension. Any intervention leading to an increase in physical activity level improved muscle strength decreasing in turn dyspnea and leg discomfort during exercise. In this way, electrostimulation of the quadriceps muscle is an alternative strategy which appeared to be particularly well adapted for very severe COPD patients, unable to perform cycle exercise. Taken together, our results suggested mechanisms such as central adaptation could be involved in peripheral muscle strength gains after training in very severe COPD patients. Furthermore, an increase in muscle strength would be transferred into a reduction in dyspnea during daily tasks leading to better tolerance and an improved quality of life in patients after lung transplantation, in whom the respiratory function was almost normalized.

In conclusion, resistive training seems to be particularly relevant in rehabilitation of COPD patients and peripheral muscle weakness should be considered in the same way as pulmonary severity to individualize exercise training program in COPD patients.

**Key-words :** COPD ; muscle weakness ; magnetic stimulation; quadriceps ; exercise training ; electrostimulation ; nervous central adaptation ; ventilatory response

## Résumé

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème de santé publique majeur qui doit être aujourd'hui considérée comme une maladie générale. Parmi les atteintes systémiques, la dysfonction musculaire est un élément central de la physiopathologie de la BPCO dominant l'évolution de la maladie. En effet, la faiblesse musculaire périphérique est associée à une survie moindre, à des coûts de santé élevés et, est un facteur de mauvais pronostic indépendant de l'atteinte respiratoire. La place de l'entraînement en force du muscle périphérique dans la réhabilitation des patients BPCO est au cœur de nombreuses études scientifiques récentes. En effet, bien que l'entraînement en endurance ait fait la preuve de son efficacité sur le métabolisme musculaire périphérique et la capacité à l'effort des patients modérés à sévères son impact sur la force musculaire périphérique est plus modéré. D'autre part, son application est difficile chez les patients très sévères qui présentent une intolérance à l'effort marquée.

Notre travail de recherche s'est inscrit dans la compréhension du rôle de la faiblesse musculaire dans la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients **BPCO sévères et très déconditionnés** avec pour cible un début d'individualisation des programmes de réentraînement à l'effort chez ces patients.

Après avoir évalué et confirmé la fiabilité et la sensibilité de l'évaluation de la force musculaire non coopérante du quadriceps par stimulation magnétique du nerf fémoral, nous avons montré qu'il existe une faiblesse musculaire marquée chez certains patients BPCO très sévères et hypoxémiques et qu'elle joue un rôle indépendant dans leur intolérance à l'effort. La démonstration que cette faiblesse musculaire est en particulier liée à un déficit d'activation centrale constitue un résultat original de nos travaux. Chez les patients sévères, nous avons montré que toute intervention visant à ré-augmenter le niveau d'activité physique, conduit à une amélioration de la force musculaire qui, à son tour, diminue les symptômes à l'effort. Parmi les stratégies d'amélioration de la force musculaire périphérique utilisées dans nos travaux, l'électrostimulation apparaît comme un outil particulièrement adapté chez les patients BPCO les plus sévères inaptes à la pratique du cycloergomètre. Nos résultats suggèrent que des adaptations centrales nerveuses sont impliquées dans l'amélioration de la force musculaire faisant suite au réentraînement. D'autre part, l'amélioration de la force musculaire induite par le réentraînement pourrait induire une réduction des symptômes respiratoires au cours des activités quotidiennes chez des patients transplantés pulmonaires qui ont retrouvé une capacité respiratoire quasi normale, favorisant leur tolérance à ce type d'effort et ainsi leur qualité de vie.

Ainsi, nous pensons que le réentraînement spécifique de la force musculaire a aujourd'hui sa place dans la réhabilitation à l'effort des patients très sévèrement déconditionnés et que la sévérité de la faiblesse musculaire devrait être considérée sur un même plan que la sévérité de l'atteinte pulmonaire lors de l'adaptation des programmes de réentraînement à l'effort chez les patients BPCO.

**Mots-clefs** : BPCO ; faiblesse musculaire ; stimulation magnétique ; quadriceps ; réentraînement à l'effort ; électrostimulation ; adaptation centrale nerveuse ; réponse ventilatoire.