





Exercice et mucoviscidose

Master 1 APAS – RAPA/GESAPPA

UE 711.1 A

Ingénierie de l'APA: déterminants physiopathologiques de l'APA

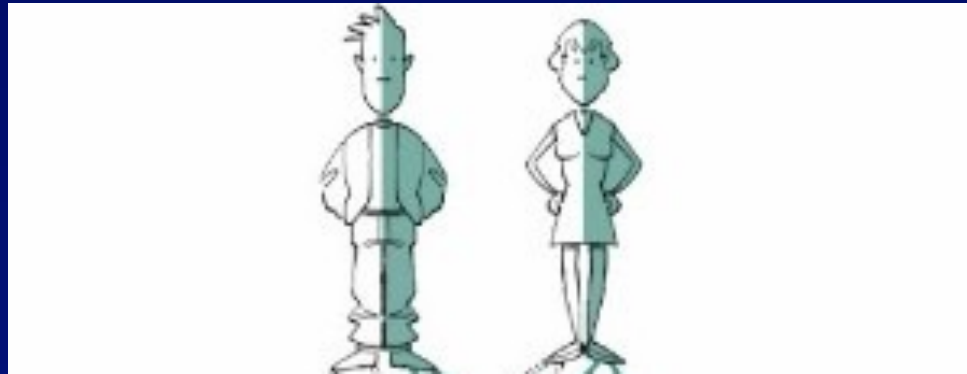


1. La mucoviscidose : qu'est-ce ?

- La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas :
 - ⇒ maladie héréditaire la plus fréquente dans la population d'origine européenne (caucasienne)
 - ⇒ individualisée anatomiquement en 1936 et cliniquement en 1953.
- Exocrinopathie généralisée:
 - ⇒ Concerne les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse
 - ⇒ Implique donc:
 - ✓ l'appareil respiratoire
 - ✓ le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires)
 - ✓ les glandes sudoripares et le tractus génital masculin

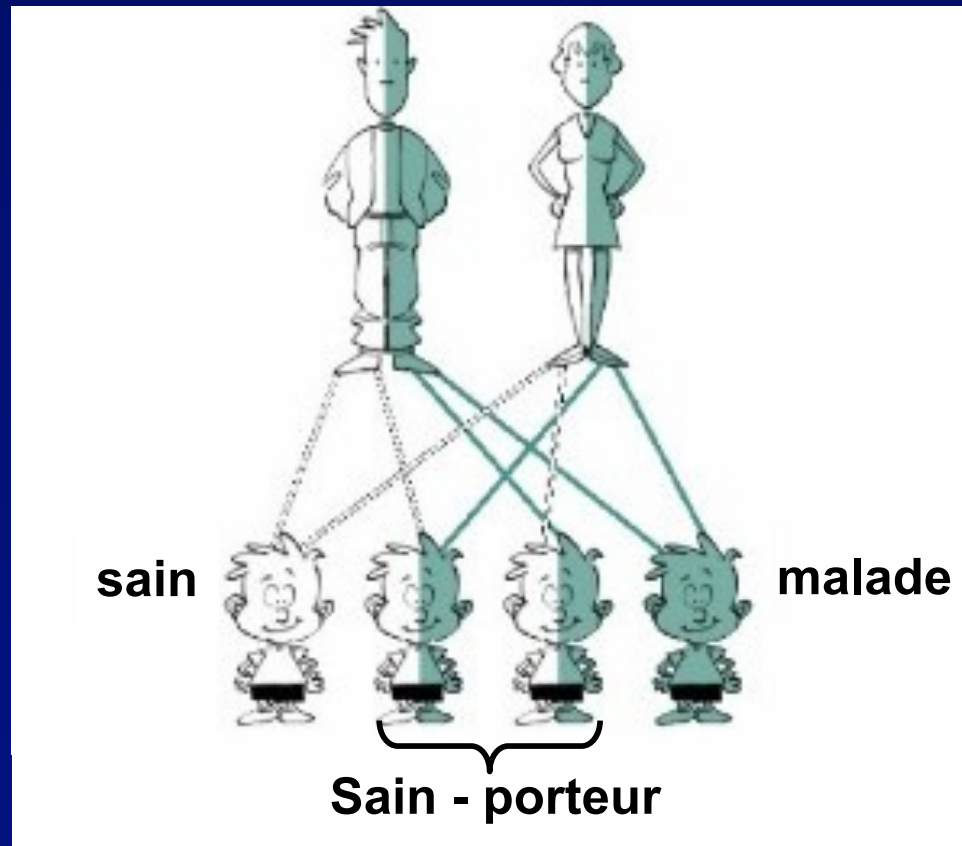
Transmission et incidence

- Transmission sur le **mode autosomique récessif**:
 - ⇒ Cad que seuls les homozygotes sont malades



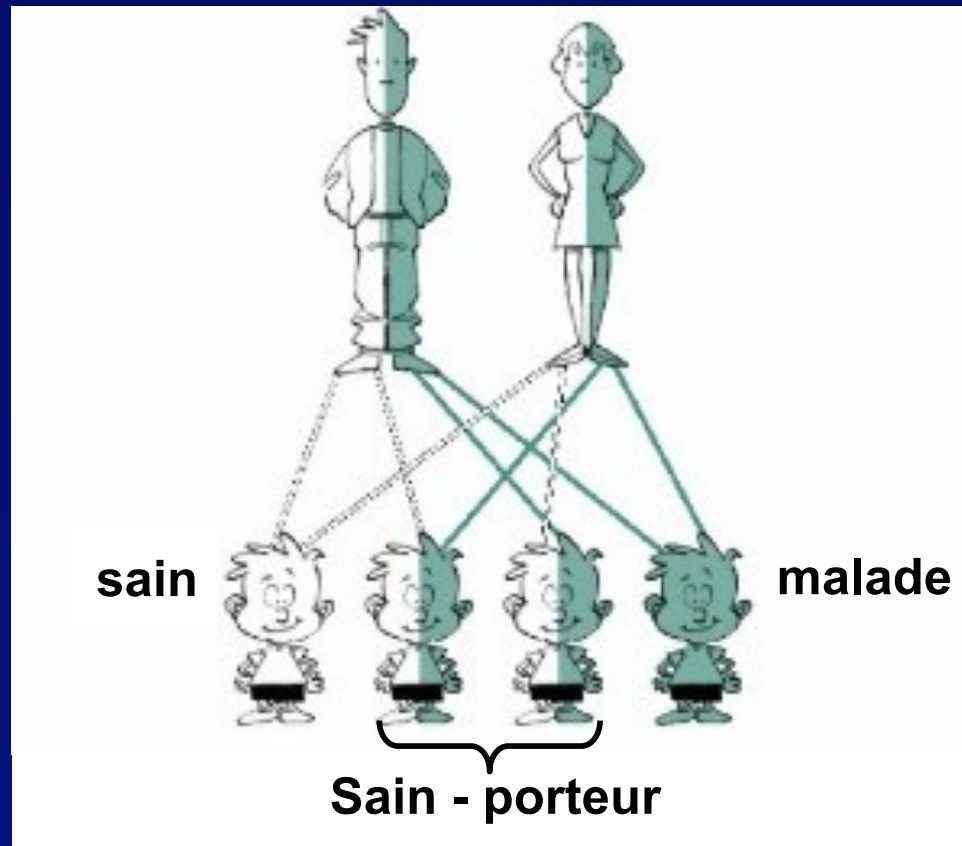
Transmission et incidence

- Transmission sur le **mode autosomique récessif**:
 - ⇒ Cad que seuls les homozygotes sont malades



Transmission et incidence

- Transmission sur le **mode autosomique récessif**:
 - ⇒ Cad que seuls les homozygotes sont malades



- Incidence : de 1 sur 2000 à 1 sur 3000 naissances vivantes
- Hétérozygotes (phénotypiquement normaux):
 - ⇒ 4 % de la population générale

Les anomalies de CFTR

- Origine:
- Gène CF (pour Cystic Fibrosis) codant la protéine **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)
 - ⇒ Mutation la + fréquente (70% des malades) Δ F508
- Défaut de CFTR:
 - ⇒ CFTR : protéine transmembranaire intervenant dans la régulation du transport des ions chlore
 - ⇒ Les effets:
 - ✓ l'épithélium respiratoire et des glandes sudorales sont **imperméables à l'ion chlore**
 - ✓ il existe une **réabsorption exagérée de sodium**
 - ✓ les **cellules épithéliales** sont **insensibles** à la stimulation par les substances bêta adrénergiques

Conséquences

- L'hyperabsorption de sodium:
 - ⇒ entraîne une **augmentation de l'absorption d'eau**
 - ⇒ d'où la **déshydratation des sécrétions bronchiques**
- Conséquences des anomalies de transfert de sel et d'eau à travers les barrières épithéliales:
 - ⇒ État physique des sécrétions macromoléculaires altéré
 - ⇒ Difficultés d'élimination
 - ⇒ D'où **obstruction** des canaux de petit diamètre comme les canaux pancréatiques ou les voies aériennes distales
- Dans les voies aériennes, conséquences particulièrement sévères :
 - ⇒ **infections** répétées
 - ⇒ **inflammation** résultante ⇒ destruction progressive du poumon (cause habituelle du décès)

Gène anormal de la mucoviscidose

Anomalie de la protéine CFTR

Sécrétions épaisses
et visqueuses

Accumulation de sécrétions
dans les bronches

Infection

Lésions bronchiques
Mauvaise attitude thoracique

Mauvaise oxygénation
du sang



Vaincre la Mucoviscidose

Facebook navigation icons: a small 'v' icon, a 'Message' button, and a circular icon with a minus sign.

Les manifestations de la mucoviscidose

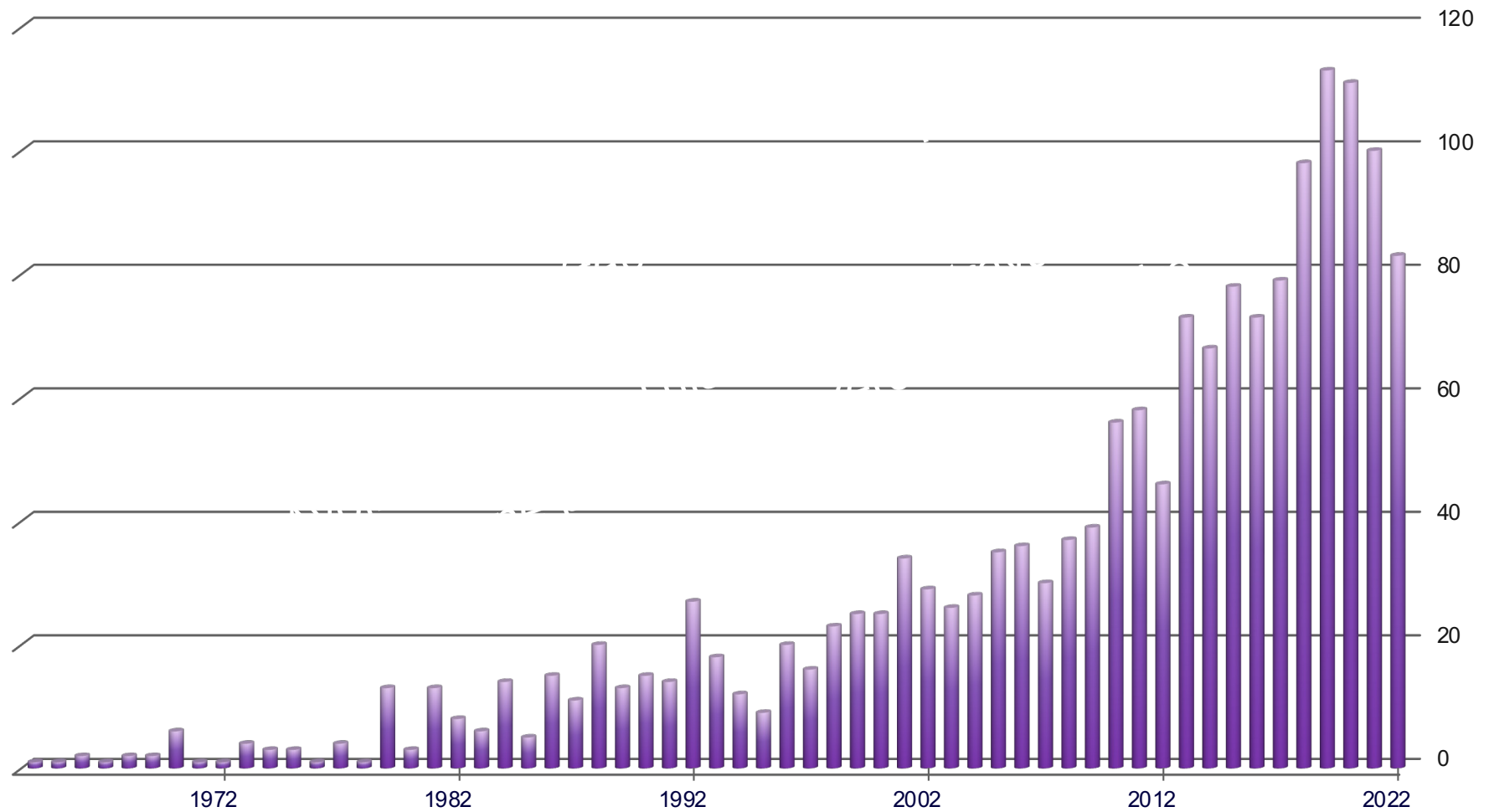
- Même si les manifestations sont diverses (digestives, hépatiques), les signes respiratoires :
 - ⇒ sont majeurs (plupart des cas)
 - ⇒ conditionnent le pronostic vital et la qualité de la survie
- Le syndrome respiratoire :
 - ⇒ **toux chronique**, sèche, quinteuse, rapidement productive
 - ⇒ **bronchites infectieuses** et/ou asthmatiformes marquées par leur caractère **récidivant**
 - ⇒ évolue par poussées :
 - ✓ Insuffisance respiratoire voire cœur pulmonaire chronique
 - Survient en qqes mois ou plusieurs dizaines d'années
 - ✓ Poussées de surinfection svt accompagnées d'une anorexie qui contraste avec ↗ des dépenses énergétiques
 - **dénutrition** et/ou un retard pubertaire.

Au total...

- Maladie progressivement invalidante
- Imposant des traitements lourds et permanents
- Évolution de l'efficacité des traitements:
 - ⇒ Médiane de survie:
 - ✓ en 1936: quelques années
 - ✓ actuellement > 30 ans dans les centres spécialisés
- Grandes questions posées sur qualité de vie et sur le pronostic



Comment interagit la mucoviscidose et l'exercice?
Place de l'exercice physique dans
la prise en charge ?



Conseil

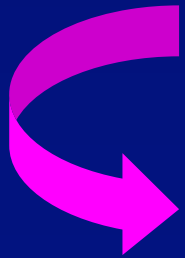
Ne pas se jeter sur les méta-analyses (le cas échéant)
Car elles portent souvent sur les effets de la pratique

Mais préférer une compréhension des enjeux entre pathologie
chronique et inadaptations à l'exercice

Etape indispensable pour construire une ingénierie (buts,
enjeux, cibles... etc.)

2. Les composantes de l'adaptabilité à l'effort chez les sujets atteints de mucoviscidose

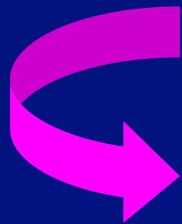
- Anthropométrie:
 - ⇒ Globalement normale
- Force musculaire:
 - ⇒ Fondamentale dans vie quotidienne et A.P.
 - ⇒ Souvent décrite comme ↘
 - ⇒ Mais peu de prise en compte de l'A.P. habituelle



Qu'en est-il exactement,
(hors effets de l'hypoactivité) ?

Sahlberg et al. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest*, 2005, 127: 1587-92.

- Jeunes adultes (20 à 30 ans)
- Niveau d' AP modéré à élevé:
 - ⇒ Sur échelle de 1 (pas d' AP) à 8 (entraînement intensif) : score moyen de 6
- Tests multiples sur fonction musculaire:
 - ⇒ Détente verticale
 - ⇒ Handgrip (FMV + FMVS pd 10 s)
 - ⇒ Abdos
 - ⇒ Poussées contre mur (membre supérieur)
 - ⇒ Extensions de genou (membre inférieur)



Évaluer l' ensemble des

masses musculaires

Résultats

- Bcp de paramètres restent normaux, sauf

Hommes	Femmes
Nbre abdos ↘	FMV handgrip ↘
Force quadriceps ↘	FMVS handgrip ↘
	Extension genou ↘

Résultats (2)

- Données fortement dépendantes de masse maigre

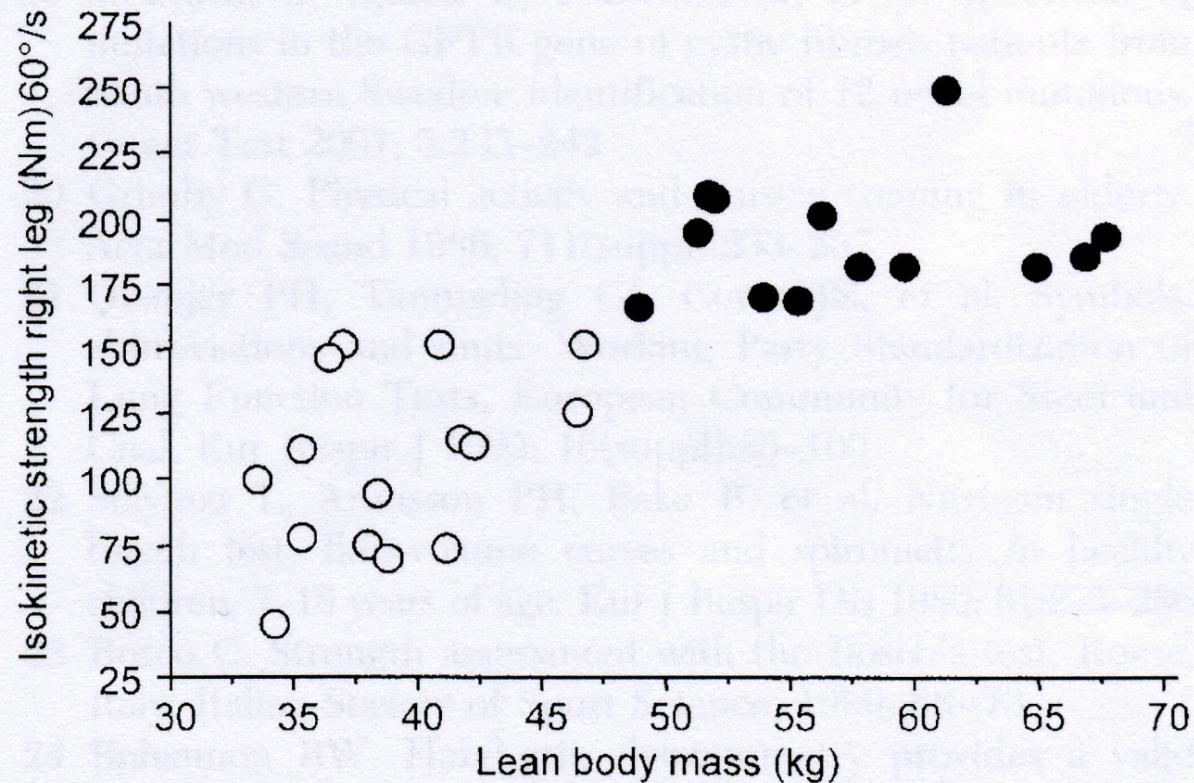
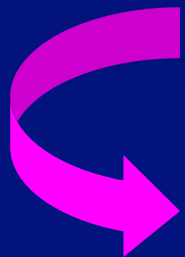


FIGURE 1. Isokinetic strength of the right leg (Nm [newton-meters]) at 60°/s in patients with CF (n = 28) in relation to lean body mass ($r = 0.800$; $p < 0.0001$). ○, women; ●, men.

Conclusion

- Peu de différences concernant la fonction musculaire
- Malgré des valeurs relatives plus faibles chez CF
- Différences non reliées :
 - ⇒ à la fonction pulmonaire
 - ⇒ À la fonction pancréatique

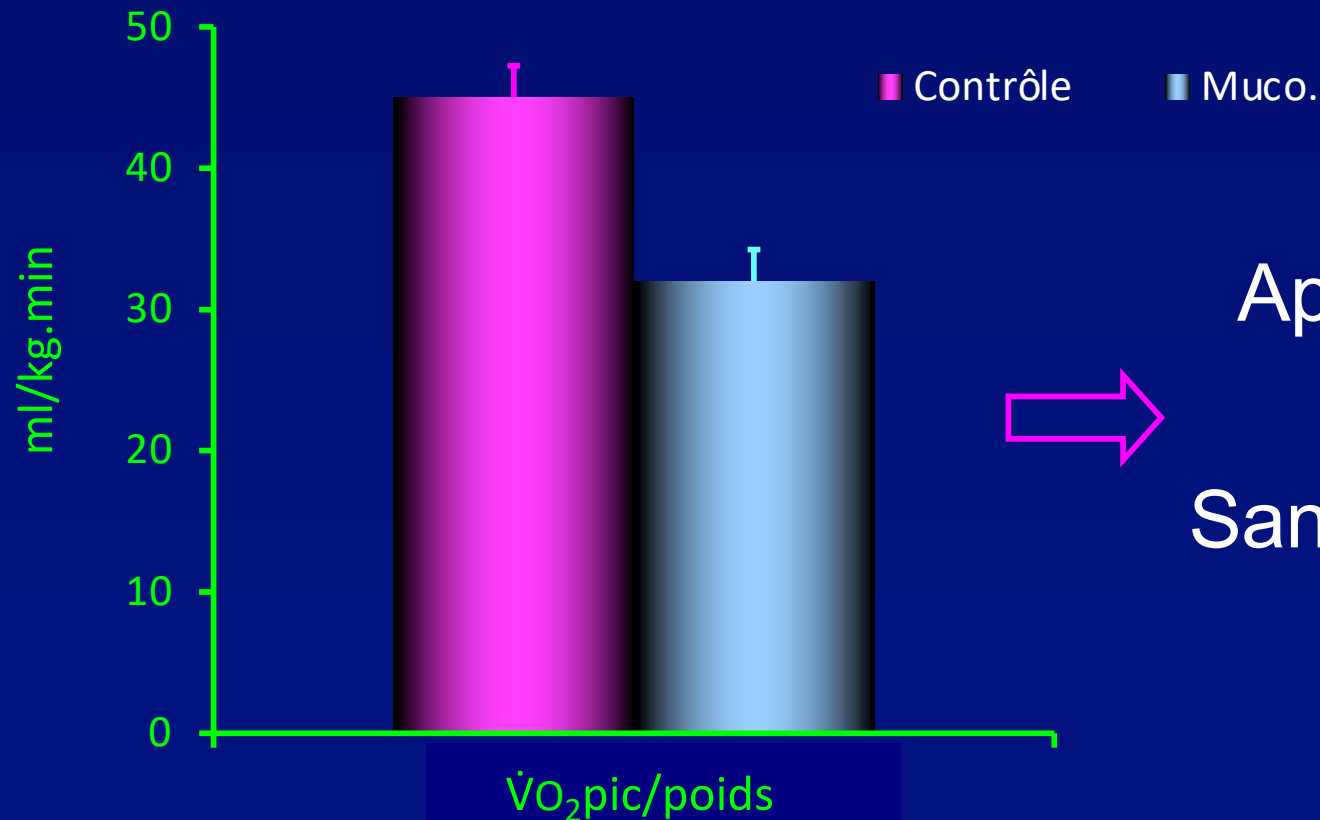


Existe-t-il une anomalie métabolique
Du muscle strié squelettique ?

Moser et al. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in Cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*, 2000, 162: 1823-27.

- Hypothèse :

⇒ Faible performance musculaire liée à la taille du muscle plutôt qu' à un pb intrinsèque musculaire



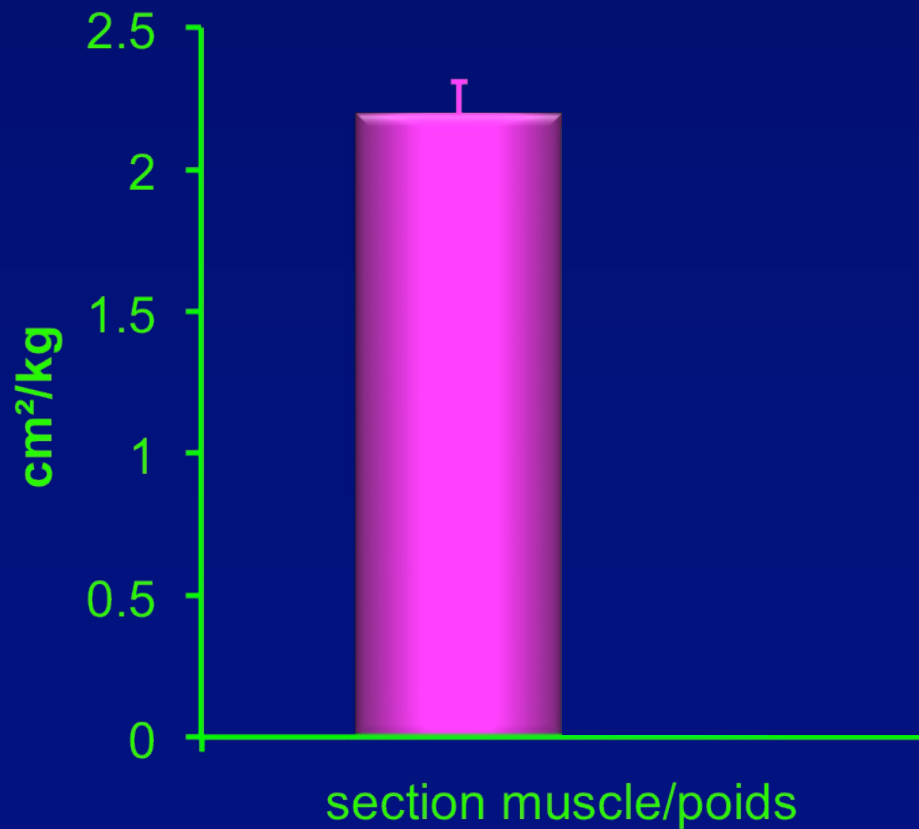
⇒ Aptitude physique
aérobie ↘
Sans rapport avec le
poids du sujet

- Parallèlement:

- ⇒ Même IMC

- ⇒ Section musculaire \searrow chez CF (64 ± 4 vs 72 ± 2 cm²)

POURTANT

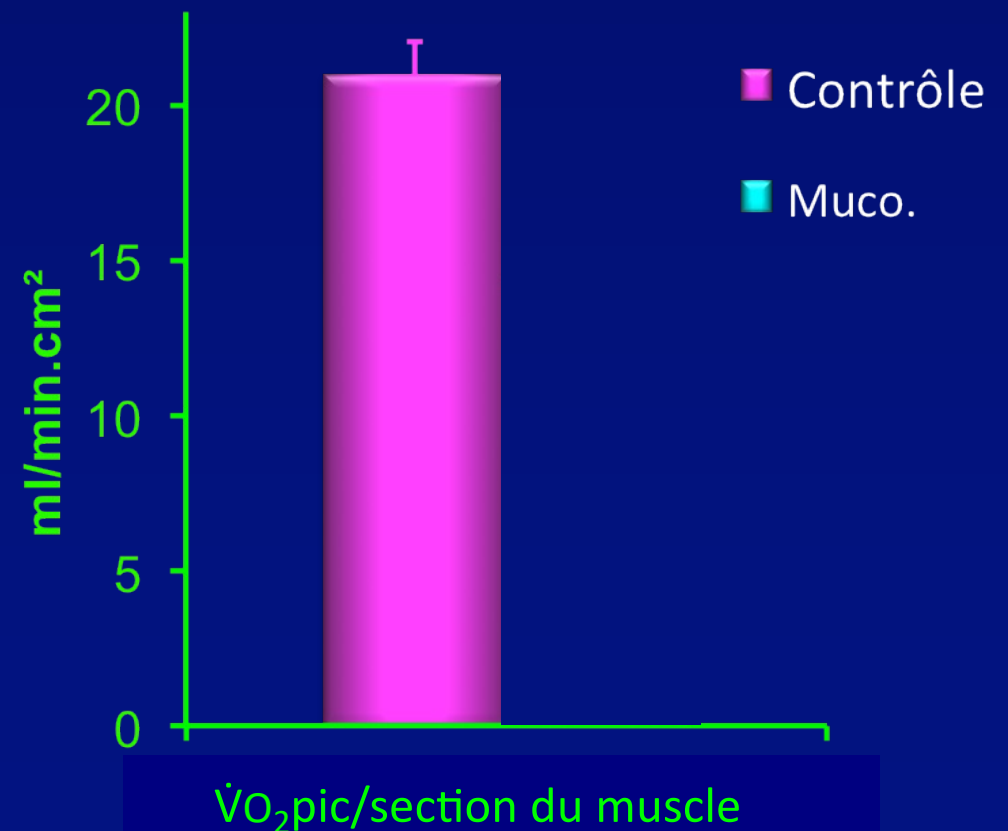
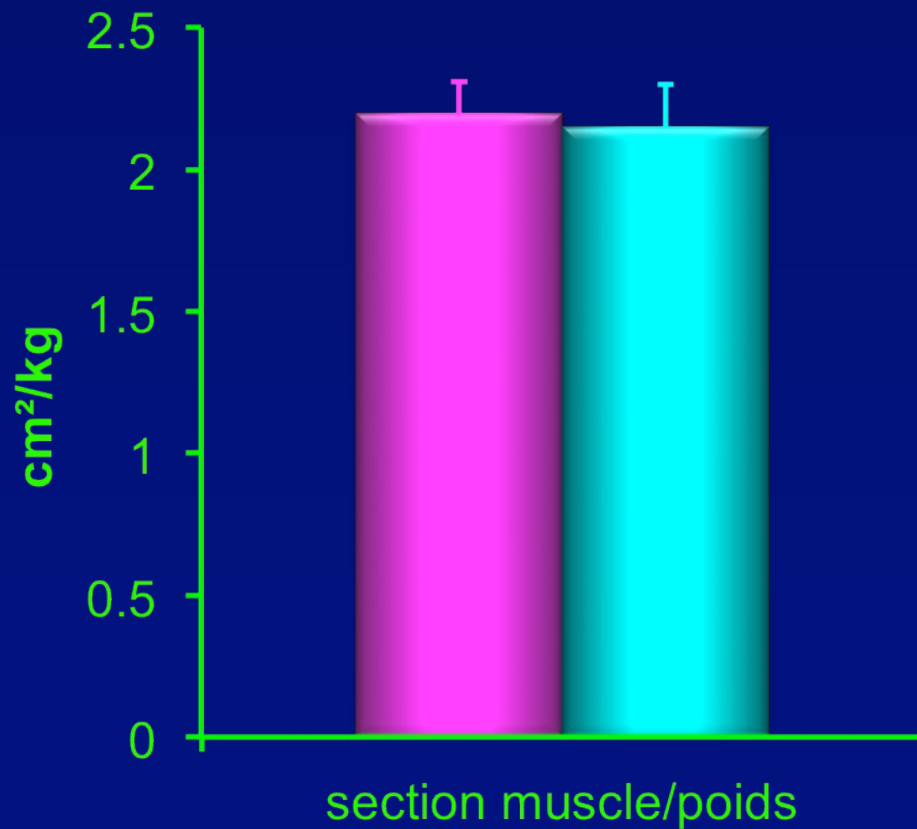


- Parallèlement:

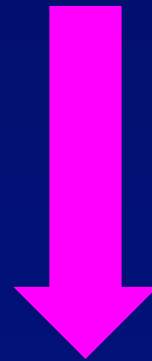
- ⇒ Même IMC

- ⇒ Section musculaire \searrow chez CF (64 ± 4 vs 72 ± 2 cm²)

POURTANT



L'aptitude physique aérobie est diminuée
même si
normalisée par la surface de section du muscle



La masse musculaire n'est pas explicative
des altérations cardiorespiratoires ($\dot{V}O_2\text{max}$)

Adaptations sous maximales

- Intérêt:

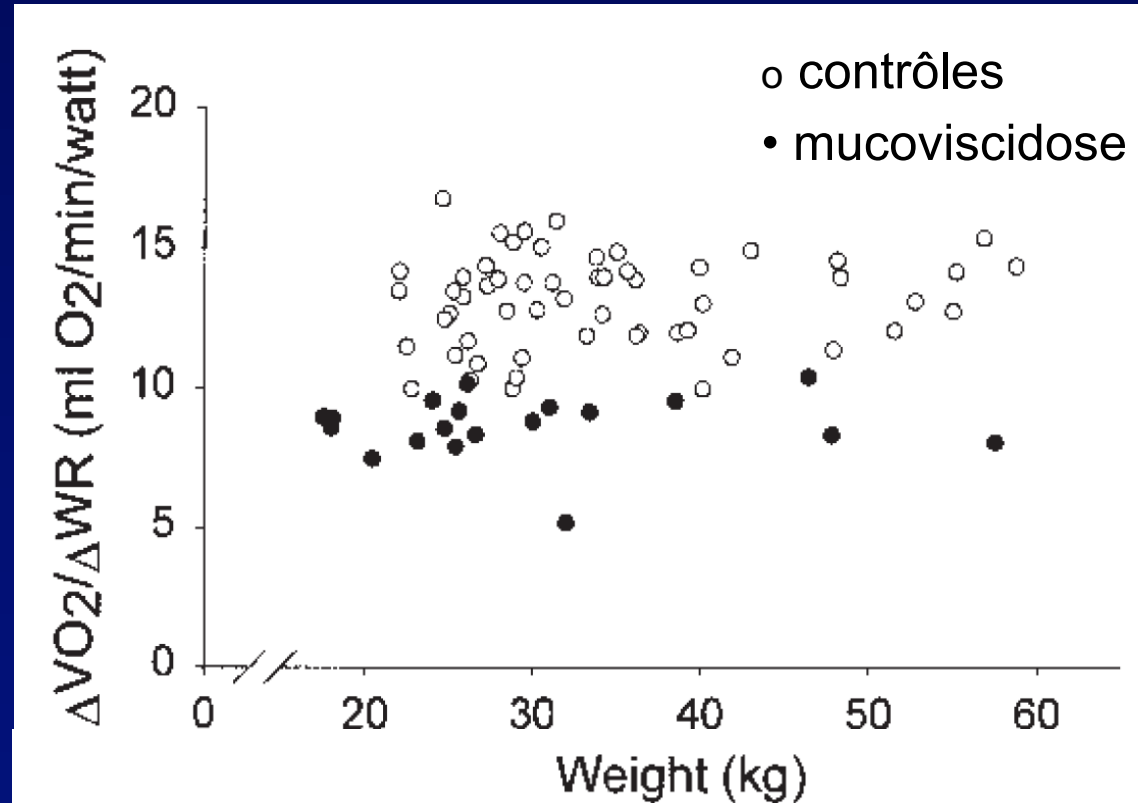
- ⇒ Dynamique des réponses cardiorespiratoires
- ⇒ Indépendantes de la volonté

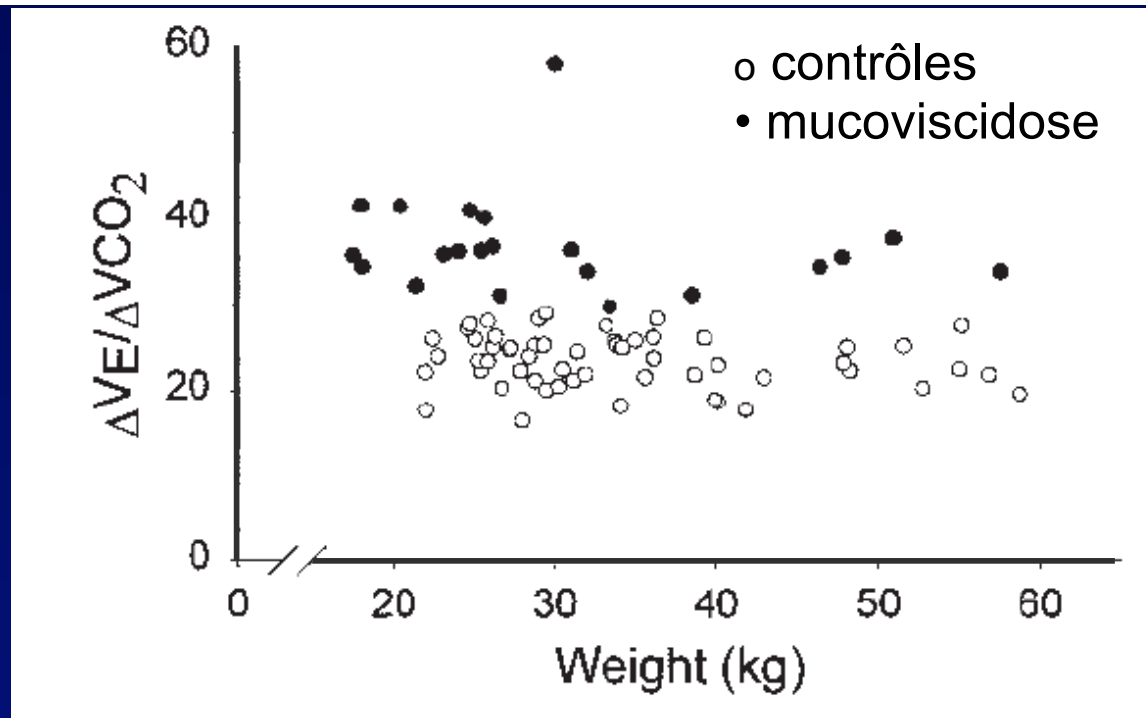
- Constat:

- ⇒ \searrow Coût en O_2 , \forall poids

- Interprétation:

- ⇒ meilleur rendement? Peu probable
- ⇒ altération du métabolisme oxydatif
 - soutenu par de nombreux travaux, impact majeur anaérobie
 - impacts musculaires des médiateurs de l'inflammation





- Constat:

- ⇒ chez CF, hyperventilation excessive

- Interprétation:

- ⇒ $\dot{V}_E = [863 \cdot PaCO_2^{-1} \cdot (1-VD/VT)^{-1}] \cdot \dot{V}_{CO_2}$

- ⇒ donc soit $VD/VT \nearrow$ (espace mort ventilatoire)

- ⇒ soit chémosensibilité artérielle au CO_2 altérée

- ⇒ Les deux ont été démontrés (Pianosi, 1996 et Coates, 1988)

Conclusion

Hypothèse de travail invalidée

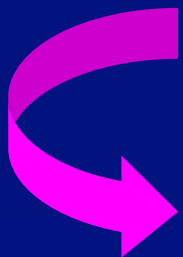
Il existe bien une anomalie dans le métabolisme musculaire oxydatif

Anomalies du système oxydatif

- Importances multiples, car épreuve effort utilisée à la fois pour :
 - ⇒ Diagnostic
 - ⇒ Évaluation des traitements
 - ⇒ Ajustements des procédures de réhabilitation par l'exercice
- Pourtant les exercices maximaux ($\dot{V}O_2\text{pic}$):
 - ⇒ Problèmes d'acceptance
 - ⇒ Risques relatifs d'accidents
 - ⇒ Problèmes liés à la motivation de sujets
 - ✓ Maximalité des tests non certaine
 - ✓ Interprétation des données maximales discutables

Utilisation de tests sous-maximaux...

- Plus coûteux en temps, mais moins difficiles chez les sujets gravement malades
- Approche ++ de la capacité de transport de l'oxygène:
 - ⇒ Pas d'atteinte des facteurs limitant de l'exo. maximal
- De plus, des travaux ont identifiés des cinétiques de $\dot{V}O_2$ altérées chez CF:
 - ⇒ Indépendamment de l'aptitude physique aérobie
 - ⇒ Surtout chez CF avec atteintes pulmonaires modérées à sévères



Expliqué par mauvaise utilisation de l' O_2
ou fourniture insuffisante de l' O_2 ?

Kusenbach et al. Effects of hyperoxia on O₂ uptake kinetics in CF patients as determined by pseudo-random binary sequence exercise. Eur J Appl Physiol, 1999, 79: 192-6.

- Sujets CF :

- ⇒ Âge moyen: 20 ans

- ⇒ Fonction respiratoire diminuée

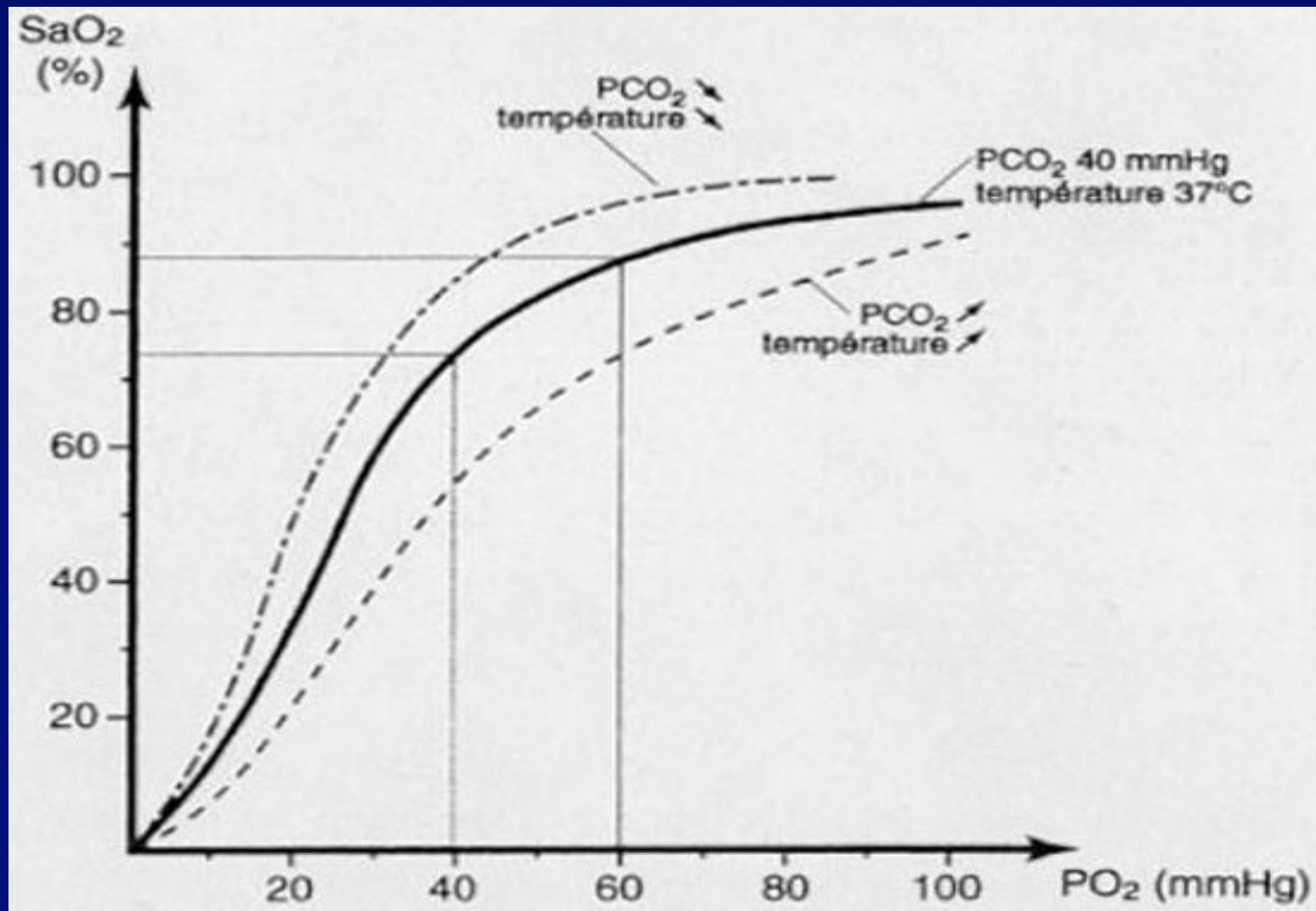
- ⇒ Saturation en O₂ basse mais dans les limites de la normale – pas forcément prédictive d'une absence de baisse de la PaO₂ pendant l'effort

Courbe de dissociation de l'hémoglobine

Rappel: $SaO_2 = \text{????}$

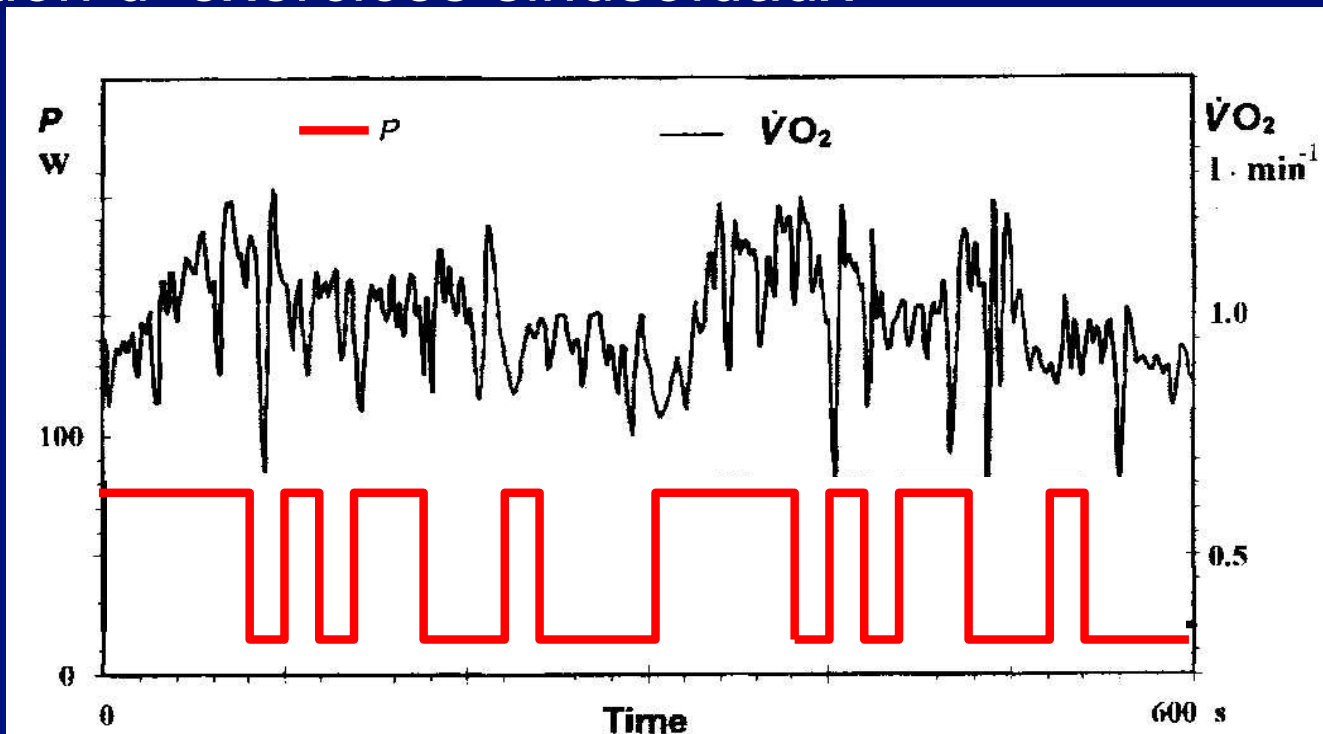
Courbe de dissociation de l'hémoglobine

Rappel: SaO₂ = quantité d'oxygène fixée sur l'hémoglobine des GR

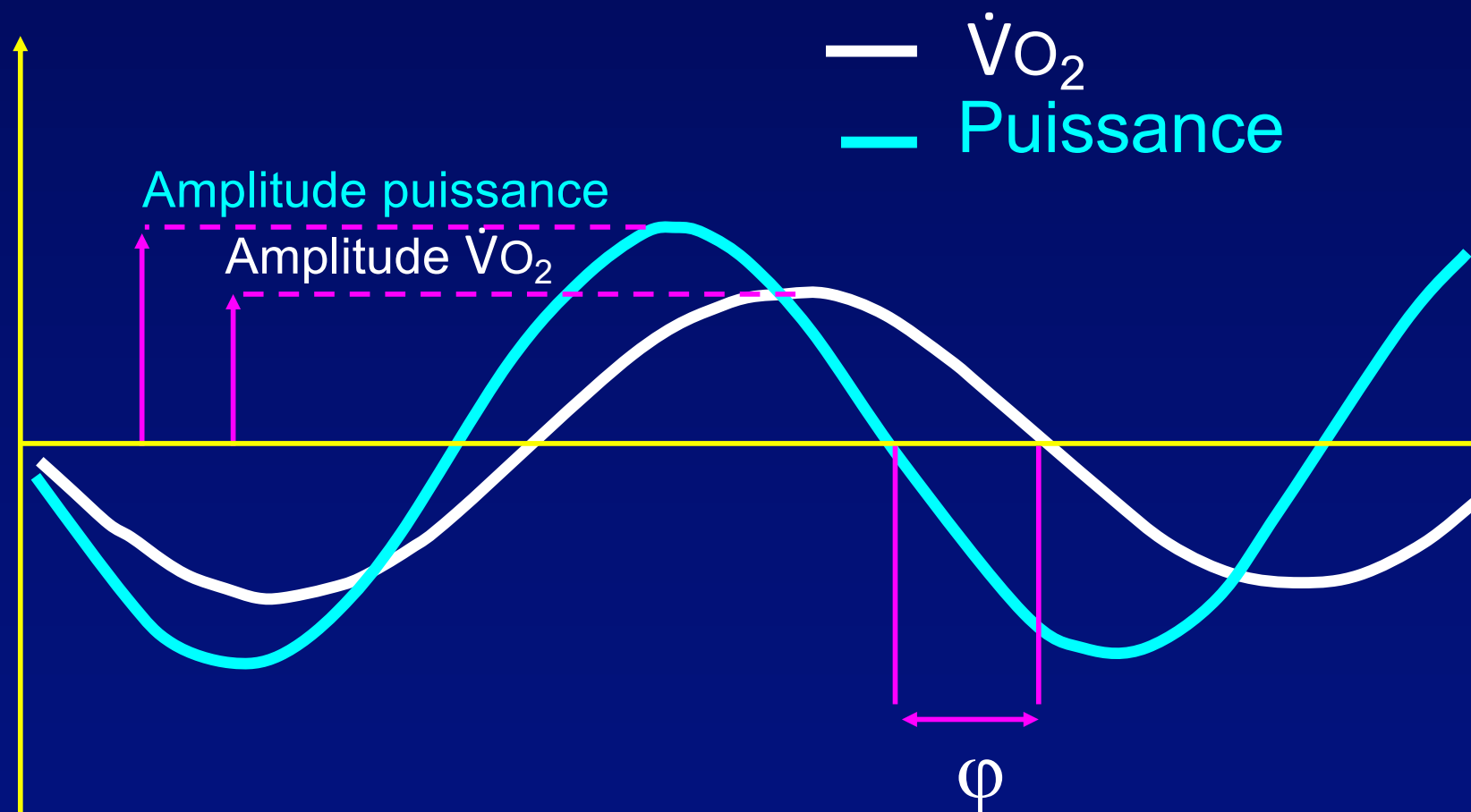


Kusenbach et al. Effects of hyperoxia on O₂ uptake kinetics in CF patients as determined by pseudo-random binary sequence exercise. Eur J Appl Physiol, 1999, 79: 192-6.

- Sujets CF :
 - ⇒ Âge moyen: 20 ans
 - ⇒ Fonction respiratoire diminuée
 - ⇒ Saturation en O₂ basse mais dans les limites de la normale
- Utilisation d'exercices sinusoïdaux



Traitement des données

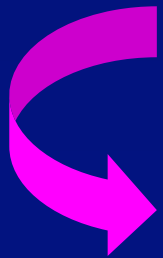


Une bonne performance aérobie est caractérisée par :

- un ratio d'amplitude (RA; $\dot{V}O_2$ /puissance) élevé
- un décalage de phase (φ) court (capacité d'ajuster sa $\dot{V}O_2$ à la demande imposée par changement de puissance)

Résultats...

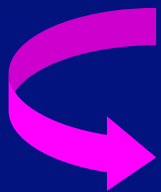
- Chez les CF:
 - ⇒ Le RA est plus bas que sujets contrôles
 - ⇒ A basses fréquences de changements :
 - ✓ Les CF ont un φ largement supérieur
- En hyperoxie (F_{iO_2} 0,40):
 - ⇒ Faible influence sur RA chez CF
 - ⇒ Pas d'effets sur φ dans les 2 groupes



Résultats en faveur d'une perturbation de l'utilisation périphérique de l' O_2 !

Autres résultats en faveur d'une perturbation du métabolisme oxydatif chez CF

- Efficacité de la resynthèse de l'ATP réduite:
 - ⇒ Phase rapide de récupération de $\dot{V}O_2$ après EE plus lente Pouliou et al. Chest 2001, 119: 1073-78
- Performance des petites masses musculaires
 - ↘ De Meer et al., Thorax, 1995, 50: 980-3
 - ⇒ 4 charges sous maximales en % de FMV
 - ⇒ Suivi cinétiques ATP, ADP, Pi et pH par RMN₃₁



Confirmation altération du métabolisme oxydatif... et impact +++ de l'âge

Erickson et al. Skeletal muscle oxidative capacity in patients with cystic fibrosis. *Exp Physiol*, 2015, 100.5: 545-552

- 13 CF âgés entre 7 et 42 ans comparés à sujets sains de mêmes âges
- Suivi de la ré-oxygénation musculaire par NIRS après des séries de trains de stimulations électriques musculaires suivies d'occlusions artérielles
- Calcul d'une constante de temps comme index de capacité oxydative musculaire

Rate Constant (1/min)

3.0

2.5

2.0

1.5

1.0

0.5

0.0

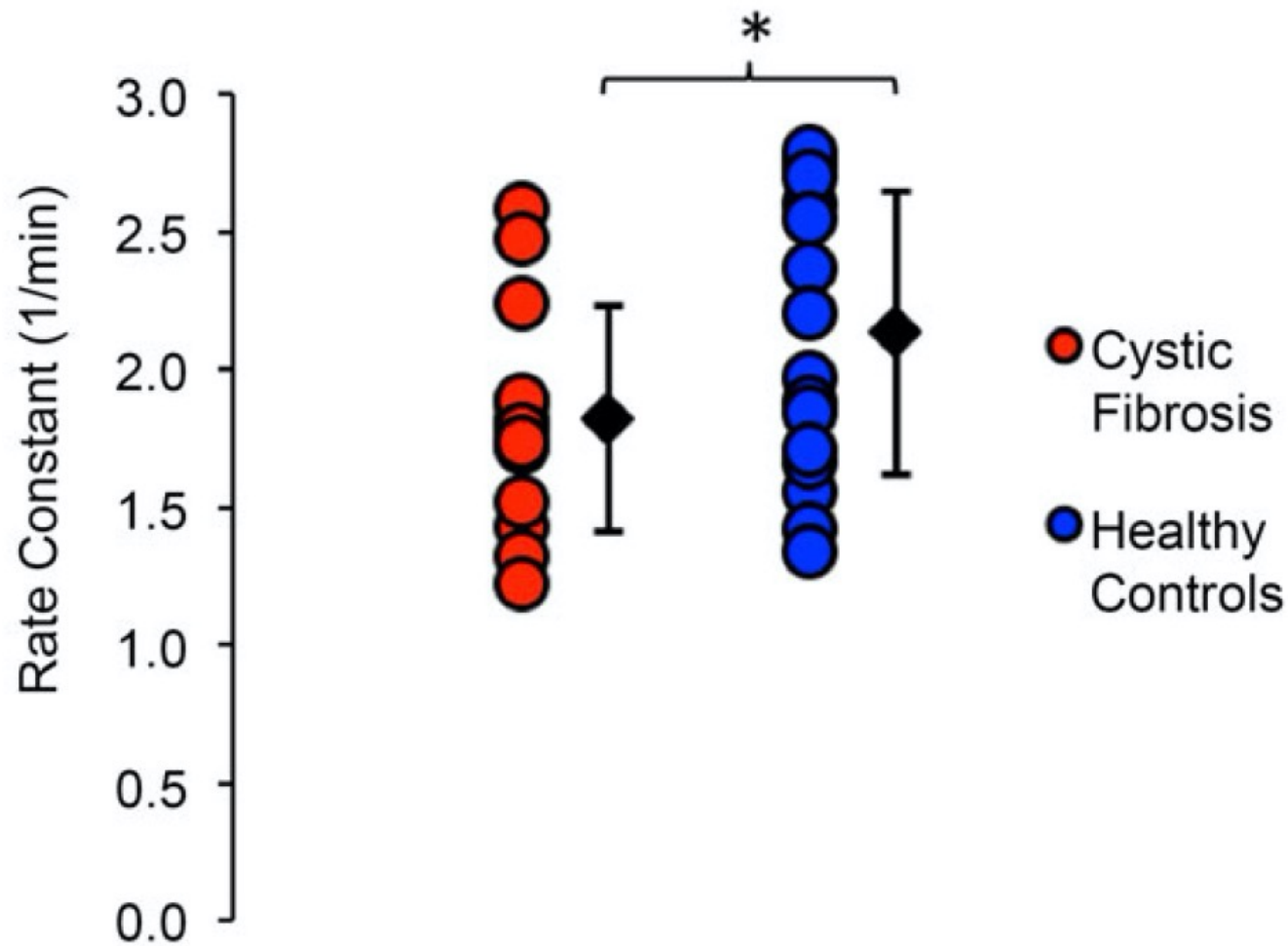
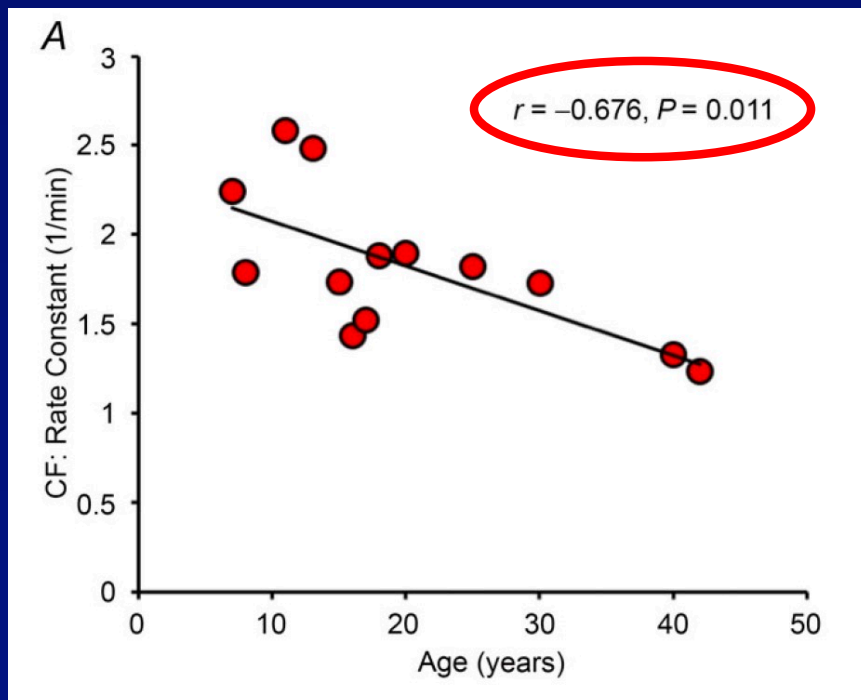


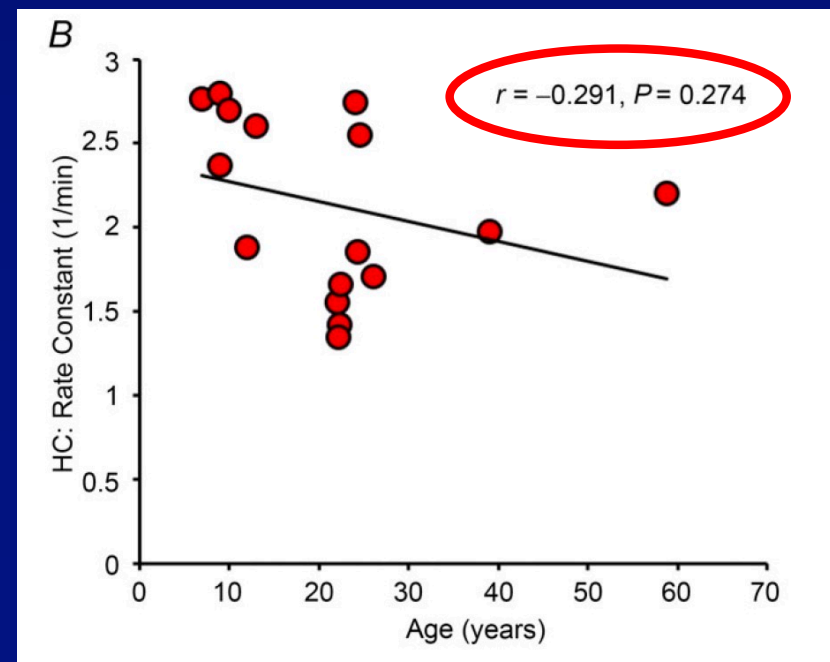
Figure 2. Individual data and mean difference in the rate constant ($\text{mus}\dot{V}_{\text{O}_2 \text{max}}$) between patients with cystic fibrosis and healthy control subjects.

*Significant ($P = 0.021$) difference between groups.

- Confirmation d'une capacité oxydative musculaire dégradée chez CF (constante de ré-oxygénation diminuée)...
- ... et relation linéaire significative entre ce taux et l'âge, **UNIQUEMENT CHEZ LES SUJETS CF** (cadran A)



Non existant chez sujets sains →



Importance du métabolisme oxydatif

- CF \Rightarrow atteinte de l'appareil respiratoire
- Impliquant à terme le décès
- La chute du VEMS est donc un prédicteur pertinent de la mortalité
- Parallèlement, aptitude physique pas superposable au VEMS :
 - \Rightarrow 1997: Moorcroft (Chest) montre que $\dot{V}O_2$ pic reste stable pendant une phase de chute du VEMS
- Apt. Physique aérobie = adaptations intégrées cardiovasculaires, pulmonaires et musculaires



Le métabolisme oxydatif est-il impliqué dans l'évolution de la mortalité ?

Pianosì et al. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*, 2005, 60: 50-54.

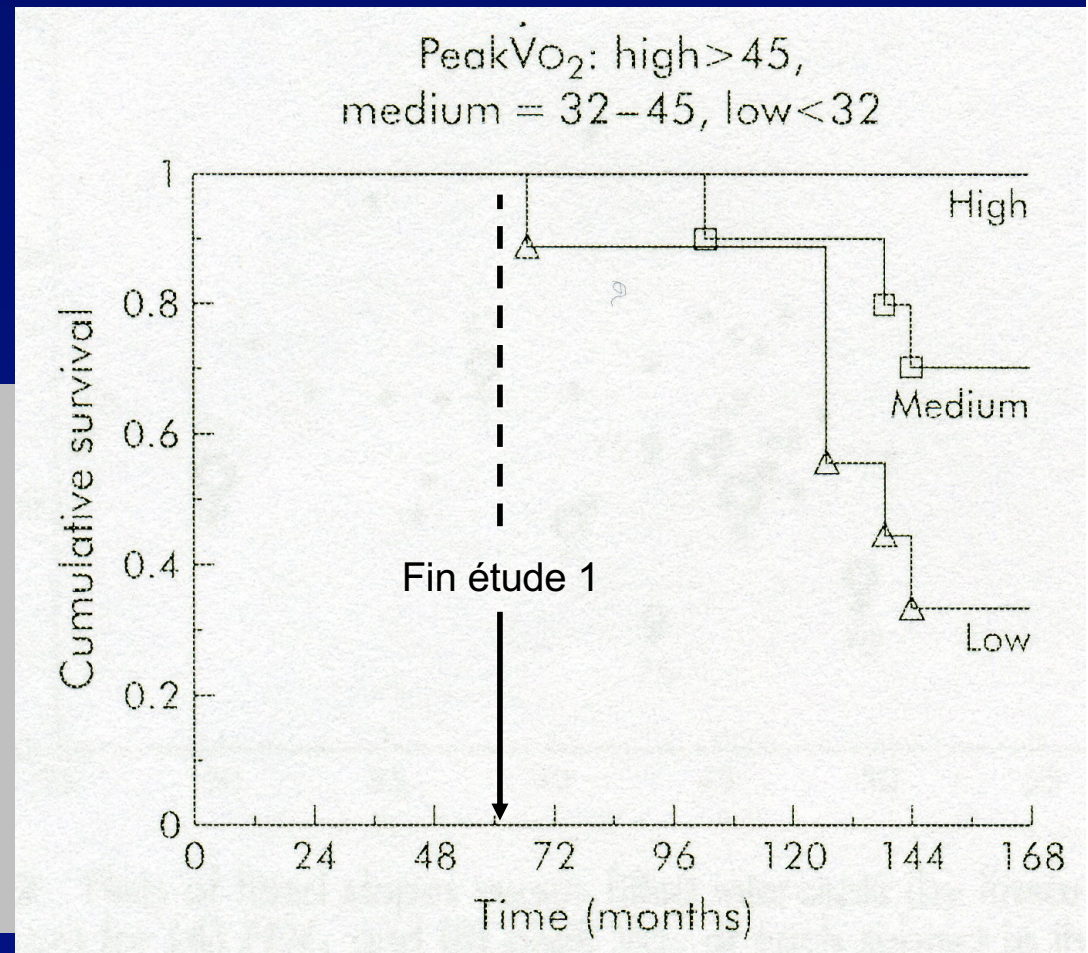
- Suivi de 28 sujets âgés entre 8 et 17 ans
- Évaluation annuelle de :
 - ⇒ Fonction respiratoire (spirométrie-VEMS)
 - ⇒ Aptitude physique aérobie (épreuve effort- $\dot{V}O_2\text{pic}$)
- Etude 1 = suivi pd 5 ans :
 - ⇒ déterminer la cinétique de chute VEMS et $\dot{V}O_2\text{pic}$
- Suivi sur 8 ans supplémentaires :
 - ⇒ Calcul des taux de survie sur 3 gpes établis en fonction de $\dot{V}O_2\text{pic}$ restante en fin d'étude 1:
 - ✓ $\dot{V}O_2\text{pic} > 45$ ml/kg.min (groupe High)
 - ✓ $\dot{V}O_2\text{pic}$ entre 32 et 45 ml/kg.min (groupe Medium)
 - ✓ $\dot{V}O_2\text{pic} < 32$ ml/kg.min (groupe low)

Résultats...

- $\dot{V}O_2$ pic chute chez 70% des patients
- Déclin annuel moyen de 2 ml/kg.min
- $\dot{V}O_2$ pic initiale non prédictive de la mortalité
- La mortalité est \nearrow de façon brutale chez les CF ayant les $\dot{V}O_2$ pic les plus basses à la fin de l'étude 1

• $\dot{V}O_2$ pic fin de suivi: fort prédicteur de mortalité

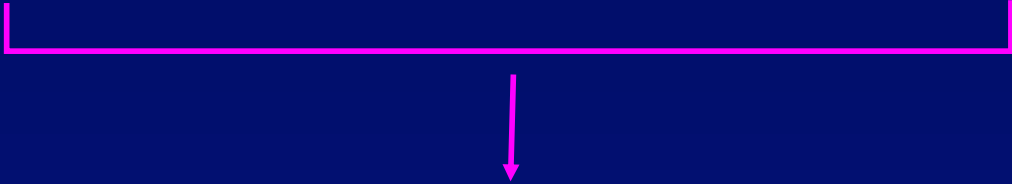
- ⇒ Si < 32 ml/kg.min:
forte \nearrow de mortalité sur 8 dernières années
- ⇒ Si > 45 ml/kg.min:
aucun décès en 13 ans



Conclusion...

La vitesse de chute de $\dot{V}O_2$ pic
Prédictive de mortalité

La vitesse de chute de $\dot{V}O_2$ pic
Indépendante de valeur initiale



Les CF ayant une $\dot{V}O_2$ pic
élevée vivront plus longtemps

- VEMS:
 - ⇒ marqueur de la sévérité de l'atteinte pulmonaire
- Mais $\dot{V}O_2$ pic :
 - ⇒ conditionnée par bcp d'autres facteurs
 - ⇒ Ex1: \searrow activité suite aux infections pulm. Répétées
 - ⇒ Ex2: impact de l'inflammation systémique sur f° musculaire



La lutte contre chute $\dot{V}O_2$ pic est fondamentale

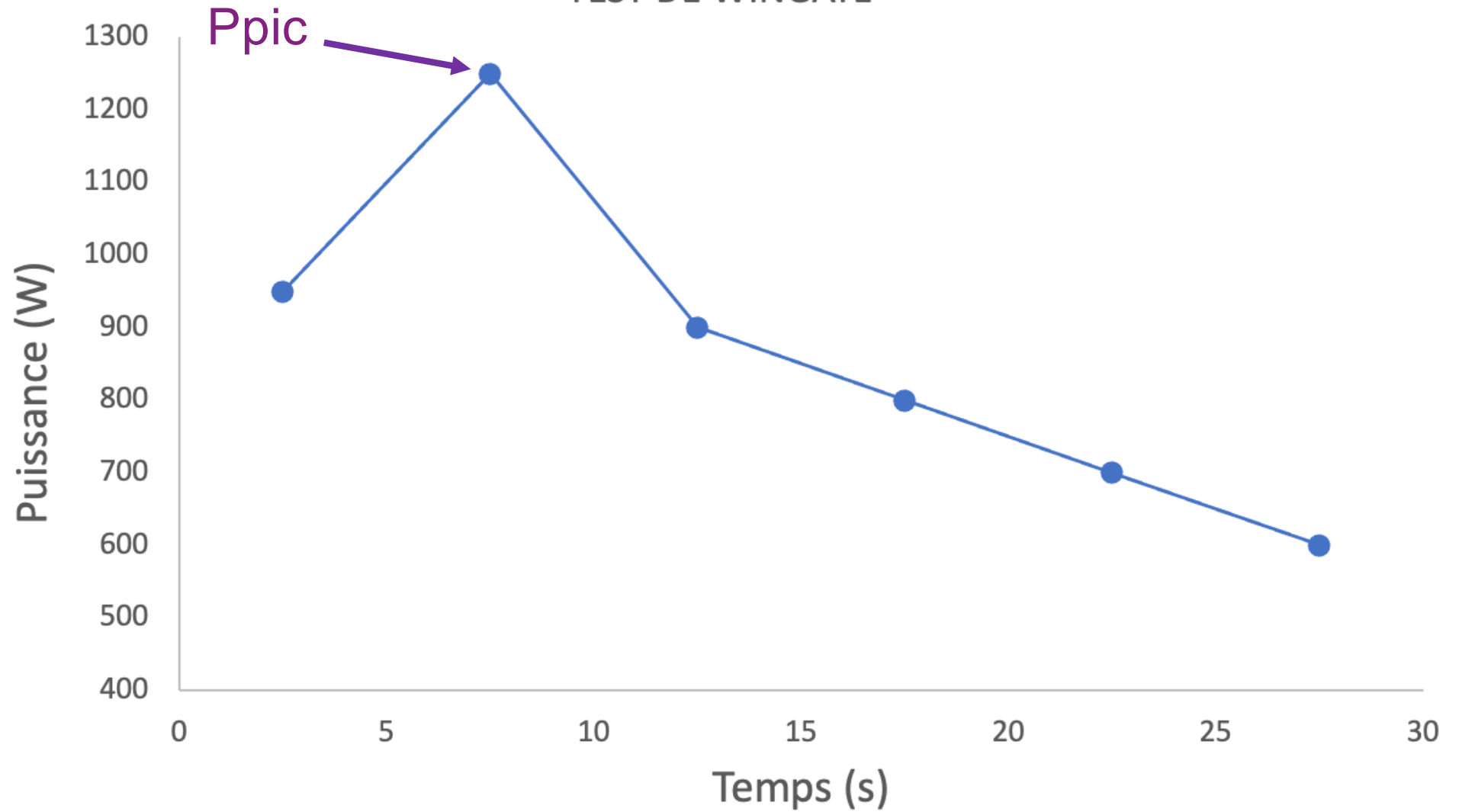
Métabolisme anaérobie

- La nature de l'activité spontanée des enfants implique:
 - ⇒ Le métabolisme oxydatif
 - ⇒ Mais aussi métabolisme anaérobie

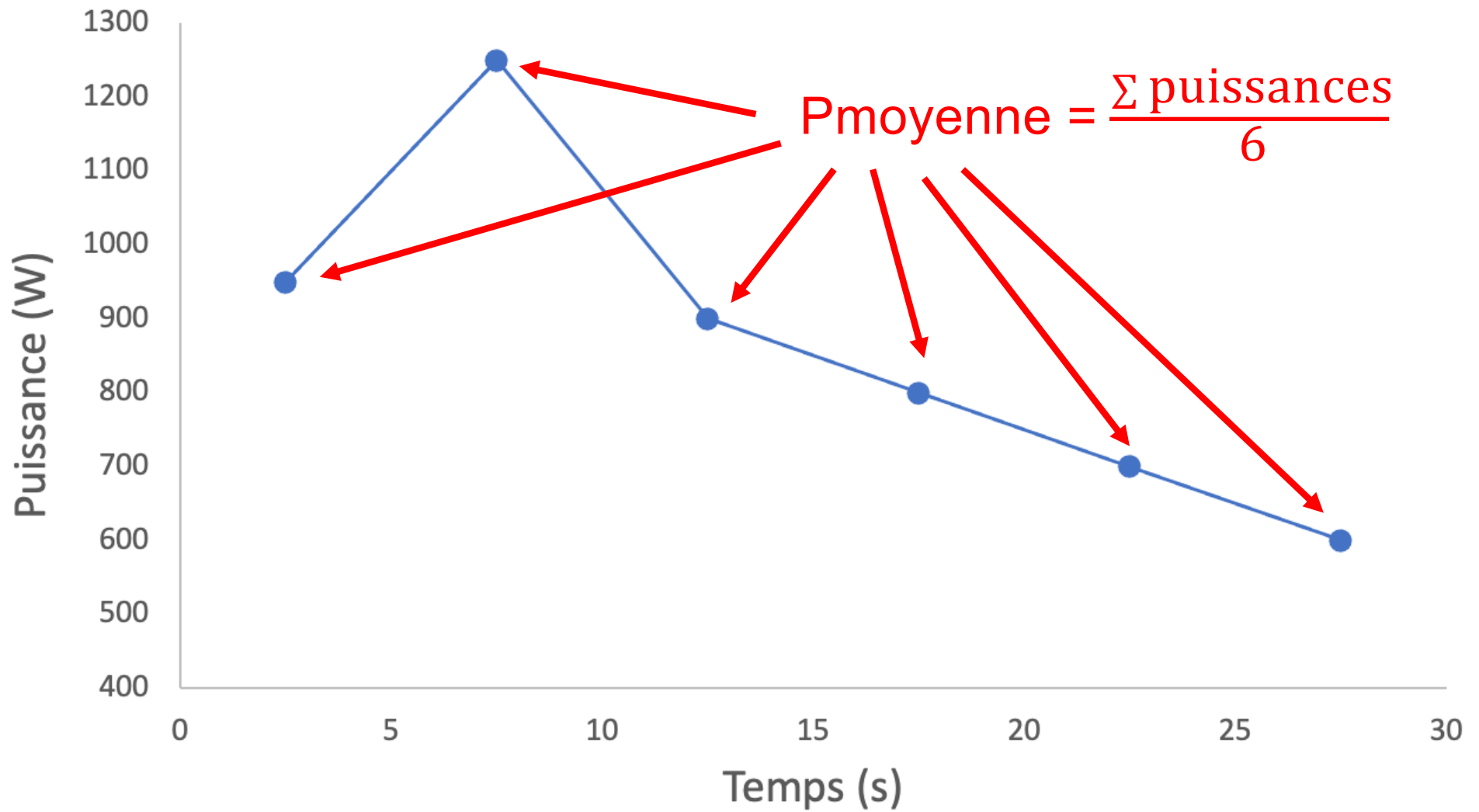


Évaluer la tolérance à l'exercice implique donc de connaître aussi les capacités adaptatives aux exercices anaérobie

TEST DE WINGATE



TEST DE WINGATE



Boas et al. Energy metabolism during anaerobic exercise in children with cystic fibrosis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1999, 31: 1242-9.

- Utilisation du test de Wingate (WanT), car:
 - ⇒ Mesure de la capacité anaérobie
 - ⇒ Mais forte participation du métabolisme aérobie
- Possibilité de connaître:
 - ⇒ L' aptitude physique anaérobie
 - ✓ PP: puissance pic
 - ✓ MP: puissance moyenne
 - ⇒ Les parts respectives des différents métabolismes dans la resynthèse de l' ATP

Résultats...

Variables	contrôles	CF
Puissance pic (PP), en W		
PP/kg, en W/kg		
Puissance moyenne (MP), en W		
MP/kg, en W/kg		
$\dot{V}O_{2WA_{nT}}/\dot{V}O_{2pic}$		

Résultats...

Variables	contrôles	CF
Puissance pic (PP), en W	323	
PP/kg, en W/kg	6,9	
Puissance moyenne (MP), en W	243	
MP/kg, en W/kg	5,2	
$\dot{V}O_{2WA_{nT}}/\dot{V}O_{2pic}$	1,06	

Résultats...

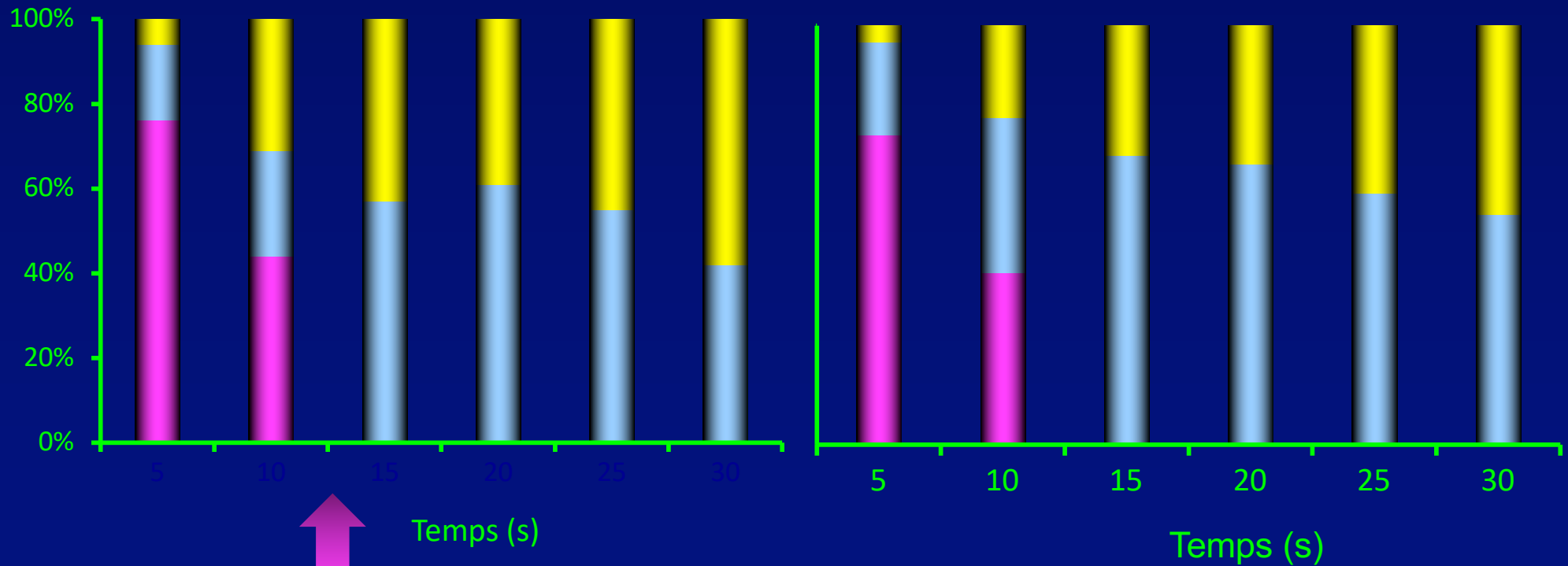
Variables	contrôles	CF
Puissance pic (PP), en W	323	280
PP/kg, en W/kg	6,9	7,5
Puissance moyenne (MP), en W	243	213
MP/kg, en W/kg	5,2	5,8
$\dot{V}O_{2WAN}T/\dot{V}O_{2pic}$	1,06	0,92 *

* : différence significative à 0,05

Résultats... contributions relatives systèmes énergétiques

Mucoviscidose

- Phosphorylation oxydative
- Glycolyse anaérobie
- ATP/CrP



Sujets contrôles

Contribution métabolisme anaérobie + importante chez CF

3. L'altération de l'aptitude physique est-elle univoque chez CF ?

- Origine mucovisc. = mutation du gène CF
- Plusieurs mutations ont été identifiées
- Avec des répercussions diverses



Retrouve-t-on ces différences dans la tolérance à l'exercice ?

Selvadurai et al. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2002, 165: 762-5.

Classification des mutations

- Classe I:
 - ⇒ Altération de la synthèse (production) de CFTR
- Classe II:
 - ⇒ Dégradation de la CFTR qui ne peut atteindre son site d'action
 - ⇒ Mutation la plus connue ($\Delta F508$) = classe II
- Classe III à V:
 - ⇒ Atteinte du site cible, mais défaut de fonctionnement

Résultats

- Aptitude physique aérobie ($\dot{V}O_2\text{pic}$ en ml/kg.min):
 - ⇒ Classe I: 29
 - ⇒ Classe II: 32
 - ⇒ Classe III: 44
 - ⇒ Classes IV et V: > 54

- Aptitude physique anaérobie ($P\text{pic}$ en W.kg⁻¹):
 - ⇒ Classe I: 9.6
 - ⇒ Classe II: 9.5
 - ⇒ Classe III: 10.6
 - ⇒ Classes IV et V: > 11.5

Conclusion

- Les aptitudes physiques dépendent grandement du type de mutation,
- la mutation $\Delta F508$ étant parmi les plus délétères du pdv de la tolérance à l'effort
- Sans que ceci soit relié à la fonction pulmonaire de repos (VEMS)

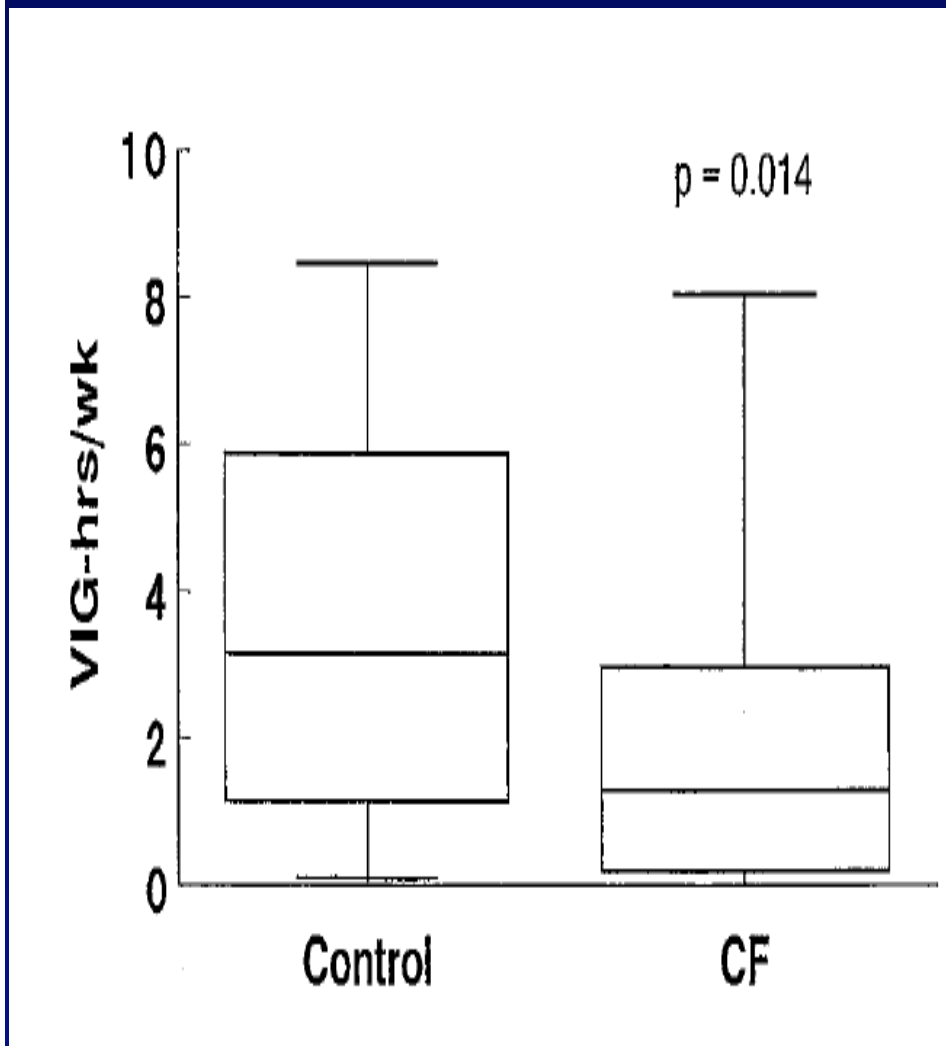
- A prendre en compte dans la gestion et la préparation des programmes

- Individualisation impérieuse

CONCLUSION GENERALE

- La mucoviscidose \Rightarrow profondes perturbations du métabolisme aérobie
- Ces perturbations engagent le pronostic vital et la qualité de vie
- Les altérations de l'aptitude physique dépendent du génotype
- La fonction respiratoire:
 - \Rightarrow Est un facteur de sévérité des conséquences de la pathologie
 - \Rightarrow Est peu reliée aux désordres adaptatifs à l'exercice
- Lutte contre détérioration de l'aptitude physique aérobie:
 - \Rightarrow Est un enjeu fondamental dans la mucoviscidose
 - \Rightarrow Demande une individualisation précise sur la base de l'aptitude physique réelle des sujets.

Nixon P. et al. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 33, 2001, 30-5.



- Enfants (11 ans) en bonne santé relative
- Les CF s'impliquent moins dans des activités physiques « vigoureuses » (> 6 METs), malgré une bonne fonction pulmonaire et un bon statut nutritionnel.
- En conséquence:
 $\dot{V}O_2\text{max} \searrow$ (36 vs 41 mL/kg.min)



« Higher fitness levels in turn may promote participation in more vigorous activities and subsequently help to maintain aerobic fitness, which may ultimately have an impact on survival ».