

**Titre:** Impact de la prématurité et de la dysplasie broncho-pulmonaire sur les échanges gazeux et la fonction cardio-pulmonaire au décours d'un exercice maximal chez de jeunes adultes  
**Title:**

**Auteur:** Jacques Delfrate  
**Author:**

**Date:** 2017

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Delfrate, J. (2017). Impact de la prématurité et de la dysplasie broncho-pulmonaire sur les échanges gazeux et la fonction cardio-pulmonaire au décours d'un exercice maximal chez de jeunes adultes [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/2554/>  
**Citation:**

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/2554/>  
**PolyPublie URL:**

**Directeurs de recherche:** Delphine Périé-Curnier, Daniel Curnier, & Thuy Mai Luu  
**Advisors:**

**Programme:** Génie biomédical  
**Program:**

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

IMPACT DE LA PRÉMATURITÉ ET DE LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE SUR  
LES ÉCHANGES GAZEUX ET LA FONCTION CARDIO-PULMONAIRE AU DÉCOURS  
D'UN EXERCICE MAXIMAL CHEZ DE JEUNES ADULTES

JACQUES DELFRATE

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES  
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

AVRIL 2017

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

IMPACT DE LA PRÉMATURITÉ ET DE LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE SUR  
LES ÉCHANGES GAZEUX ET LA FONCTION CARDIO-PULMONAIRE AU DÉCOURS  
D'UN EXERCICE MAXIMAL CHEZ DE JEUNES ADULTES

présenté par : DELFRATE Jacques

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. YAHIA L'Hocine, Ph. D., président

Mme PÉRIÉ-CURNIER Delphine, Doctorat, membre et directrice de recherche

M. CURNIER Daniel, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

Mme LUU Mai Thuy, M.D., membre et codirectrice de recherche

M. JOLICOEUR Mario, Ph. D., membre

## REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements tout d'abord à toute l'équipe du projet HAPI pour leur participation et les conseils qu'ils ont su me prodiguer. Je voudrais aussi remercier les membres du personnel du CHU Sainte-Justine qui m'ont aidé dans la réalisation de ce projet.

En particulier, merci au Dr. Anne-Monique Nuyt de l'accueil qui m'a été réservé au sein de son laboratoire ainsi que de m'avoir accepté en tant qu'étudiant dans son équipe ; de plus, je voudrais dire un grand merci au Dr. Thuy Mai Luu pour le temps qu'elle a pu me consacrer et toute l'expertise qu'elle a su m'apporter tout au long de ces deux années. Enfin, je tiens bien sûr à remercier mes directeurs, Dr. Daniel Curnier (Université de Montréal) et la professeure Delphine Périé-Curnier (Polytechnique Montréal) qui ont su m'encadrer, me soutenir et m'aider tout au long de cette maîtrise.

## RÉSUMÉ

Introduction : La naissance prématurité cause généralement un arrêt ou une altération du développement cardiovasculaire et pulmonaire, entraînant ainsi une diminution de la capacité à l'exercice lors d'un effort physique à l'âge adulte.

Objectif : Cette étude a pour objectif de comparer la capacité aérobie et le modèle respiratoire lors d'un effort physique, entre une population de jeunes adultes nés prématurés, avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire, et une population contrôle, née à terme.

Méthode : 142 jeunes adultes (18-29 ans) ont passé un test de fonction pulmonaire forcée (spirométrie) et un test physique cardiopulmonaire lors d'un effort sur ergomètre. Parmi les 142 sujets, 71 sont nés prématurément, c'est-à-dire avant 29 semaines de gestation, dont 24 avec une dysplasie broncho-pulmonaire et 47 sans dysplasie. Une analyse par ANOVA à 3 facteurs a été choisie pour comparer la consommation d'oxygène maximal ( $VO_{2pic}$ ), la courbe d'efficacité d'absorption d'oxygène (OUES), la courbe d'efficacité ventilatoire ( $Ve-VCO_2$ ) et le modèle respiratoire, entre ces trois groupes.

Résultats : Au repos, les participants nés prématurés avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire, ont montré une limitation du flux respiratoire en comparaison au groupe contrôle ( $p < 0.05$ ). Au pic de l'effort, seuls les prématurés avec une dysplasie broncho-pulmonaire ont montré une diminution de la capacité à l'exercice ( $VO_{2pic}$ ) absolue, prédite et relative à la masse corporelle sèche par rapport au groupe contrôle, ainsi qu'une plus petite charge maximale atteinte ( $p < 0.05$ ). L'indice OUES s'est montré diminué chez l'ensemble de la population prématuré en comparaison au groupe contrôle ( $p < 0.05$ ). Par contre, la réponse ventilatoire à la production de dioxyde de carbone (courbe  $Ve-VCO_2$ ) a été similaire entre les groupes. Enfin, les participants avec une dysplasie broncho-pulmonaire ont révélé un modèle respiratoire atypique pendant l'effort, montrant ainsi une incapacité à augmenter leur volume respiratoire courant.

Conclusion : Les jeunes adultes nés prématurément, spécialement ceux ayant développé une dysplasie broncho-pulmonaire, présentent une capacité aérobie diminuée et un modèle ventilatoire anormal, en comparaison aux sujets contrôles nés à terme. Une compréhension des mécanismes sous-jacents et limitants lors d'un effort chez cette population est essentielle, pour pouvoir créer des modèles d'entraînements et de réadaptations efficaces.

**Mots clefs** : Capacité à l'exercice, naissance prématurée, dysplasie broncho-pulmonaire, flux respiratoire

## ABSTRACT

Rationale: Preterm birth, especially when complicated by bronchopulmonary dysplasia, alters cardiovascular and pulmonary development with lasting effects in adulthood. How this may impair aerobic exercise capacity remain unclear.

Objectives: To compare aerobic exercise capacity and breathing pattern during exercise between young adults born very preterm with and without bronchopulmonary dysplasia, and term controls.

Methods: We assessed 142 young adults (18-29 years), including 71 born  $\leq 29$  weeks' gestational age with (n=24) or without (n=47) bronchopulmonary dysplasia and 71 born at term using forced spirometry and cardiopulmonary exercise testing on a cycle ergometer. One-way ANOVA were used to compare peak O<sub>2</sub> consumption, the O<sub>2</sub> uptake efficiency slope, ventilatory efficiency, and breathing pattern across the three groups.

Main results: At rest, preterm participants with and without bronchopulmonary dysplasia displayed airflow limitation compared to term controls ( $p < 0.05$ ). At peak effort, only those with bronchopulmonary dysplasia, compared to terms, displayed lower absolute, predicted, and relative to lean body mass O<sub>2</sub> consumption and achieved lower workloads ( $p < 0.05$ ). However, O<sub>2</sub> uptake efficiency during exercise was reduced in all preterm participants, regardless of bronchopulmonary dysplasia status ( $p < 0.05$ ). Ventilatory response to carbon dioxide production was similar across groups. Bronchopulmonary dysplasia was associated with an atypical breathing pattern characterized by an inability to increase tidal volume with increasing effort.

Conclusion: Adults born very preterm, especially with bronchopulmonary dysplasia, had impaired O<sub>2</sub> uptake during exercise and a breathing pattern that differed from that of term controls. Understanding the mechanisms leading to exercise limitation is important to design effective exercise training programs.

**Keywords:** exercise capacity; preterm birth; bronchopulmonary dysplasia, airways



## TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT .....	VI
TABLES DES MATIÈRES .....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XIII
LISTE DES ANNEXES .....	XV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
2.1 La prématurité .....	4
2.2 Troubles Pulmonaires.....	5
2.3 Troubles cardiaques.....	7
2.4 Exercice.....	7
2.5 Objectif & Hypothèses .....	9
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE.....	11
3.1 Population.....	11
3.2 Tests de fonction pulmonaire .....	12
3.3 Détermination du seuil ventilatoire .....	14
3.4 Exercice physique maximal .....	17
3.5 OUES & Efficacité Ventilatoire.....	19

3.6	Analyses Statistiques.....	21
CHAPITRE 4	ARTICLE 1: IMPACT OF PRETERM BIRTH AND BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ON GAS EXCHANGE DURING EXERCISE IN ADULTHOOD.....	23
4.1	Abstract .....	26
4.2	Introduction .....	27
4.3	Methods .....	28
4.4	Results .....	29
4.5	Discussion .....	31
CHAPITRE 5	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	51
CHAPITRE 6	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	56
CHAPITRE 7	PROTOCOLE DE TESTS ET D'ANALYSE .....	57
7.1	Protocole des tests .....	57
7.1.1	Test de fonction pulmonaire.....	57
7.1.2	Test d'effort physique .....	61
7.2	Automatisation des outils .....	66
7.2.2	Macro .....	67
BIBLIOGRAPHIE	.....	72
ANNEXES	.....	788

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude .....	11
Table 2: Study population characteristics .....	45
Table 3: Comparison of pulmonary function tests between groups.....	47
Table 4: Cardiopulmonary variables at baseline and at peak effort .....	48
Table 5: Cardiopulmonary variables at ventilatory anaerobic threshold .....	50
Tableau 6: Résumé des critères d'évaluation inter- et intra- manoeuvres .....	59
Tableau 7: Table Protocole ergomètre détaillé .....	65

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Spiromètre utilisé lors des tests .....	13
Figure 2: Exemple de courbe EFR pour un cas normal et un cas avec obstruction .....	14
Figure 3 : Exemple Courbe MVV .....	14
Figure 4 : Représentation de $\dot{V}O_2$ en fonction du $\dot{V}CO_2$ . Anaerobic Threshold représente le seuil ventilatoire.....	15
Figure 5 : Exemple courbe équivalent respiratoire, la ligne représente le point d'inflexion correspondant au seuil ventilatoire.....	16
Figure 6 : Courbe $P_{et}O_2$ & $P_{et}CO_2$ , la ligne représente le point d'inflexion correspondant au seuil ventilatoire.....	17
Figure 7 : Représentation graphique d'un protocole de $\dot{V}O_{2max}$ en rampe .....	18
Figure 8 : Efficacité Ventilatoire. Relation entre la ventilation pulmonaire ( $V_E$ ) en fonction du dioxyde de carbone expiré ( $\dot{V}CO_2$ ) tout au long de l'effort à partir de la fin de l'échauffement. Le participant prématuré n'a pas de DBP. Prématuré comme contrôle ont 24 ans, pèsent 94 kg et mesurent 177 cm. ....	20
Figure 9 : Relation entre l'oxygène absorbé ( $\dot{V}O_2$ ) et le logarithme de la ventilation pulmonaire ( $\log(V_E)$ ) tout au long de l'effort à partir de la fin de l'échauffement. Le participant prématuré n'a pas de DBP. Prématuré et contrôle ont 24 ans, pèsent 94 kg et mesurent 177 cm. ....	21
Figure 10: A) Respiratory rate as a function of pulmonary ventilation ( $V_E$ ).....	43
Figure 10: B) Tidal volume ( $V_T$ ) as a function of pulmonary ventilation ( $V_E$ ).....	43
Figure 10: C) Tidal volume ( $V_T$ ) as a function of respiratory rate.....	44
Figure 11 : Critères d'acceptabilité et répétabilité. CVF : Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiré Maximal lors de la première Seconde .....	60
Figure 12 : Brassard .....	61

Figure 13 : Masque utilisé pendant test à l'effort .....	62
Figure 14 : Placement électrodes électrocardiogrammes .....	63
Figure 15 : Échelle de Borg utilisée en laboratoire .....	65
Figure 16 : Fichier Excel généré pour chaque test $VO_{2max}$ .....	68
Figure 17 : Exemple code moyenne de la colonne C .....	68
Figure 18 : Code pour afficher courbe des Équivalents respiratoires .....	69
Figure 19: Exemple $V_e$ en fonction de $VCO_2$ .....	70
Figure 20 : Exemple Index OUES.....	70

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

La liste des sigles et abréviations ci-dessous présente, dans l'ordre alphabétique, les sigles et abréviations utilisés dans le mémoire ainsi que leur signification.

CPT	Capacité Pulmonaire Totale (L)
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle (L)
CT	Tomodensitométrie
CVF	Capacité Vital Forcée (L)
DEM <sub>25-75</sub>	Débit Expiré Moyen entre 25 et 75 % de la CVF (L/min)
DEP	Débit Expiratoire de Pointe (L/min)
DBP	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DEP	Débit Expiratoire de Pointe (L/min)
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EqCO <sub>2</sub>	Équivalent Respiratoire du CO <sub>2</sub> (%)
EqO <sub>2</sub>	Équivalent Respiratoire de l'O <sub>2</sub> (%)
fR	Fréquence Respiratoire (cycle/min)
HAPI	<i>Health of Adults Preterm Investigation</i>
IMC	Indice de Masse Corporelle
IUGR	Restriction de grossesse intra-utérine
MVV	Ventilation Volontaire Maximal (L/min)
OUES	Courbe Efficacité Absorption d'Oxygène ( <i>Oxygen Uptake Efficiency Slope</i> )
PaO <sub>2</sub>	Pression alvéolaire en oxygène
PetCO <sub>2</sub>	Pression partielle de CO <sub>2</sub> en fin d'expiration (mmHg)

PetO <sub>2</sub>	Pression partielle d'O <sub>2</sub> en fin d'expiration (mmHg)
RER	Quotient d'échanges gazeux respiratoires
SV	Seuil Ventilatoire
VCO <sub>2</sub>	Volume CO <sub>2</sub> produit expiré (L/min)
V <sub>D</sub>	Espace mort (L)
V <sub>e</sub>	Ventilation pulmonaire (L/min)
VO <sub>2</sub>	Volume d'O <sub>2</sub> inspiré (L/min)
VO <sub>2pic</sub>	Volume d'O <sub>2</sub> au pic de l'exercice (L/min)
VO <sub>2max</sub>	Volume d'O <sub>2</sub> au max de l'effort (L/min)
V <sub>T</sub>	Volume courant (L)
VEMS	Volume Expiré Maximal à la première Seconde
VEMS/CVF	Coefficient de Tiffeneau (%)

**LISTE DES ANNEXES**

Annexe A – Protocole de nettoyage du matériel à l’effort.....	78
Annexe B – Formulaire de huet .....	81
Annexe C – Formulaire du minnesota .....	84



## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet HAPI : Health of Adults Preterm Investigation, qui s'intéresse à la santé métabolique, pulmonaire, cardiovasculaire et osseuse de jeunes adultes nés prématurés. Elle comporte aussi un volet sur la nutrition et la qualité de vie (CHU Sainte-Justine, depuis 2014).

La naissance prématurée (< 29 semaines de grossesses) se déroule à un moment critique de la croissance pulmonaire et est associée à un ralentissement voir une interruption du développement alvéolaire et vasculaire (1). Cela a un impact important sur la fonction du poumon ainsi que sa structure sur le long terme (2). En effet, les individus nés prématurément, avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), la pneumopathie chronique du prématuré, souffrent de syndromes récurrents tels que l'obstruction pulmonaire de l'enfance à l'âge adulte. La littérature rapporte une limitation du débit d'air dans les voies respiratoires proximales et distales, ainsi qu'une réduction des échanges gazeux au niveau alvéolaire (3, 4). La naissance prématurée est aussi associée à une altération de la forme et de la taille du cœur (5), avec un changement structurel des macro-vasculaires et une déficience lors de l'angiogenèse entraînant une raréfaction capillaire (6). Ensemble, ces troubles du développement pulmonaire et cardiocirculatoire peuvent avoir un réel impact sur la fonction cardiopulmonaire et la capacité à l'exercice chez des individus nés prématurément. en effet, cet ensemble d'altérations, qui n'induit pas de modifications symptomatiques au repos, pourrait s'exprimer lorsque le corps est soumis au stress d'un exercice physique.

Alors que les études les plus anciennes n'ont montré aucune différence significative au niveau de la capacité cardiopulmonaire, entre des groupes de participants nés prématurés et de sujets contrôles nés à terme, les résultats les plus récents suggèrent qu'il existe une diminution de la capacité à l'exercice chez les individus nés prématurément. La capacité à l'exercice est définie par la consommation d'oxygène au pic de l'effort ( $VO_{2pic}$ ). Les enfants et adultes de ces études montrent que la diminution de consommation d'oxygène au pic de l'effort est d'autant plus diminuée si le patient présente une dysplasie broncho-pulmonaire (7-10). Les sujets nés prématurément ont aussi montré une dyspnée, légère ou sévère, ainsi qu'un déconditionnement musculaire pendant l'exercice (7, 9). Une dyspnée se traduit par une difficulté respiratoire. En

pratique, cela peut limiter la capacité à atteindre un effort maximal au cours d'un test physique cardiopulmonaire (11).

Comme alternative à la mesure de  $\text{VO}_{2\text{pic}}$  classique dont l'atteinte peut être altérée, un indice de la fonction cardiopulmonaire obtenue à exercice sous-maximal a été développé, le OUES (Oxygen Uptake efficiency Slope ou « Courbe d'efficacité d'absorption en oxygène »). Cette mesure est exprimée comme le taux d'augmentation de l'absorption d'oxygène en réponse à la ventilation pulmonaire minute ( $V_e$ ) au cours d'un effort progressif et substantiellement en corrélation avec le  $\text{VO}_2$  maximal ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) (12). Le  $\text{VO}_{2\text{max}}$  est atteint lorsque la courbe d' $\text{O}_2$  présente un plateau alors que le sujet possède la capacité nécessaire à continuer l'effort alors que la difficulté continue d'augmenter. Le plateau d' $\text{O}_2$  est présent dans les tests à l'effort généralement chez les populations d'athlètes ou tout du moins entraînées. Dans notre cas d'étude, nous parlerons de  $\text{VO}_2 \text{ pic}$  ( $\text{VO}_{2\text{pic}}$ ). L'index OUES reflète finalement la capacité fonctionnelle des organes impliqués dans l'extraction, l'apport ainsi que la consommation de l'oxygène (5-7, 13). Ces organes sont les cœurs, les vaisseaux sanguins et les muscles squelettiques, lesquels peuvent être impactés par la naissance prématurée. Finalement, cet indice est un reflet de la chaîne de l'oxygène au court de l'effort. L'indice OUES s'est montré réduit chez des patients atteints de pathologie cardiaque, maladie pulmonaire et d'hypertension pulmonaire (14-16).

Les mécanismes sous-jacents touchés de la capacité à l'exercice chez cette population sont en train de livrer leurs secrets, mais des zones d'ombres persistent. Malgré une capacité de diffusion pulmonaire diminuée pour le monoxyde de carbone (DLCO) au repos chez de jeunes adultes nés prématurés en comparaison à des sujets nés à terme, il n'existe aucune preuve de diminution de l'efficacité pulmonaire d'échange gazeux pendant l'exercice dû à la naissance prématurée (17). Cependant deux études ont montré que les individus nés prématurément présentaient une altération de l'amplitude de modification du volume courant ( $V_T$ ) mesuré durant l'effort, comparé à des sujets nés à terme (8, 9). Cela s'est avéré d'autant plus marqué chez les patients avec une dysplasie broncho-pulmonaire, menant à la dyspnée.

Dans cette étude, nous avons examiné la capacité aérobie au pic et à un effort sous-maximal chez de jeunes adultes nés prématurés (<29 semaines de grossesses), avec et sans DBP, en les comparant à des sujets contrôles nés à terme. Nous avons aussi analysé le modèle respiratoire

pendant l'exercice. Nous avons supposé que ces mesures cardiopulmonaires seraient réduites pour les adultes prématurés en comparaison à des contrôles, avec une réduction plus marquée pour les patients avec une DBP. De plus, nous avons supposé que l'adaptation à l'effort ventilatoire serait marquée entre ces deux groupes avec une différence plus flagrante pour les sujets avec DBP.

Le mémoire sera présenté de la façon suivante. Tout d'abord une revue de littérature présentant la naissance prématurée a été faite, ainsi que les impacts de cette dernière sur la fonction pulmonaire et cardiovasculaire. Dans cette revue est aussi présenté le principe du test de fonction pulmonaire et du test lors d'un exercice physique. Enfin les objectifs et hypothèses posés au début de cette étude ont été rappelés. Le chapitre qui vient ensuite présente la méthodologie du projet, c'est-à-dire la population analysée, comment les tests de fonction pulmonaire et à l'effort ont été réalisés, et la façon dont les seuils ventilatoires ont été déterminés. Et enfin, est présentée dans ce chapitre l'approche quant à la détermination des différents indices clinique utilisée dans l'article et l'analyse statistique. Le quatrième chapitre présente l'article tel qu'il a été soumis à la revue « American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ». Le chapitre suivant, Discussion, sert de rappel aux éléments principaux de l'article, et présente les points complémentaires qui ne sont pas dans l'article. Dans le chapitre 6 est présentés les découvertes, la conclusion, mais aussi les recommandations, à la fois cliniques, mais aussi d'un point de vue recherche, c'est-à-dire ce qui aurait pu permettre l'amélioration du projet et des résultats. Enfin, le dernier chapitre sert de complément à la méthodologie. Il y est présenté les protocoles de tests et d'analyse en détail.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1 La prématurité

Des études épidémiologiques ont montré qu'un faible poids de naissance influence l'apparition de pathologies chroniques à long terme (pathologies cardio-vasculaires, hypertension, diabète...). La première étude s'est intéressée à une population née pendant la famine qui a touché Amsterdam durant la Seconde Guerre mondiale (18, 19). En effet, les auteurs ont montré que les nouveau-nés dont la mère a été exposée à la famine durant la grossesse ont un plus faible poids de naissance et sont plus sensibles aux maladies cardiovasculaires et métaboliques. Un petit poids de naissance peut être la conséquence d'une naissance à terme avec retard de croissance intra-utérine (RCIU), défini comme une croissance inférieure au 10<sup>e</sup> percentile, ou d'une naissance prématurée avec ou sans RCIU (20). De nombreuses études ont montré depuis un lien entre un environnement périnatal délétère et l'apparition de pathologies chroniques. Ce concept est appelé origine développementale de la santé ou « developmental origins of health and disease » (*DOHaD*).

La prématurité se définit comme une naissance survenant avant 27 semaines d'aménorrhée. On distingue trois sous-catégories : la prématurité moyenne (entre la 32<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> semaine), la grande prématurité (entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine) et la prématurité extrême (< 28 semaines). Approximativement 10 % des naissances dans le monde sont prématurées (21). Au Canada, chaque année, 9 % des naissances sont prématurées et 1.5 % sont considérées comme « extrêmement » prématurées, c'est-à-dire survenant avant 27 semaines de grossesse.

Au cours des trente dernières années, le taux de survie des enfants nés prématurément a nettement augmenté grâce aux avancées à la fois médicales et technologiques en néonatalogie. Les moyens utilisés pour permettre la survie des prématurés (22) incluent entre autres l'injection de surfactant qui agit comme tensioactif recouvrant la membrane alvéolaire, nécessaire à la respiration normale, la prise de stéroïdes anténataux donnés aux mères pour aider le fœtus à développer son système pulmonaire et enfin l'utilisation d'appareils d'aide respiratoire postnatale. À la naissance, il y a également une nette augmentation de la pression en oxygène dans les alvéoles pulmonaires ( $P_{O_2}$ ) dès les premières inspirations (23). Un bébé né à terme a les enzymes antioxydantes nécessaires pour contrer cette augmentation. Les enfants nés prématurément quant à eux auront des

défenses trop immatures pour contrer cette agression. Il y a alors un débalancement entre enzymes antioxydantes et augmentation de la  $P_{O_2}$  en faveur d'un stress oxydatif. L'ensemble de ces événements associés à un apport nutritionnel postnatal perturbé (24) pourrait donc créer un environnement postnatal délétère et s'inscrire dans la théorie du DOHaD. Différentes études ont en effet montré que cette population peut présenter des troubles neuromoteurs, cognitifs, sensoriels ou musculaires (13, 25-27), mais également une obstruction des voies respiratoires et un développement alvéolaire perturbé (1); la pathologie pulmonaire chronique la plus répandue étant la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Il est également établi que la prématurité est associée à un risque augmenté d'hypertension artérielle (20). Les premières générations de survivants nés prématurés n'atteignent qu'aujourd'hui l'âge adulte. Il y a donc un manque de recul sur les conséquences de la prématurité et tout particulièrement sur les effets d'une naissance prématurée seule (au-delà de l'impact du faible poids à la naissance et du RCIU), sur le développement et la santé à long terme. De plus, notre laboratoire a récemment montré que les femmes nées prématurément, particulièrement si la naissance avait eu lieu avant 32 semaines de gestation, sont plus à risque d'accoucher avant terme (28). Il devient donc important de caractériser cette population et les éventuels risques qu'elle encourt.

## 2.2 Troubles Pulmonaires

Le système respiratoire transporte l'air à l'intérieur du poumon *via* les bronches (voies aériennes) où les échanges gazeux vont s'opérer au niveau des sacs alvéolaires. Ces échanges comprennent à la fois l'oxygénation du sang et la sortie du gaz carbonique ( $CO_2$ ). Le surfactant quant à lui lubrifie l'intérieur des alvéoles, facilitant ainsi l'ouverture des alvéoles, et prévient leur affaissement.

Comme nous l'avons vu, l'impact de la naissance prématurée sur les poumons est important (29). En effet, les études sur ce sujet rapportent une persistance de symptômes respiratoires durant l'enfance (30-34), avec une fonction pulmonaire diminuée (32, 33) et une résistance accrue du flux respiratoire (31). Ces séquelles pulmonaires s'inscrivent également sur le long terme. Ainsi, Aukland *et al.* rapportent des radiographies anormales de la cage thoracique (35) et des études par

tomodensitométrie (CT) suggèrent que l'altération alvéolaire persiste à l'âge adulte. D'autres études ont aussi montré une diminution de la fonction pulmonaire (36, 37) et des échanges gazeux au repos chez des adultes nés prématurés (17). Des maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) ont également été observées (38). Les MPOC sont caractérisées par un essoufflement, une toux chronique et une production accrue de crachat qui limitent l'activité et réduisent la qualité de vie. Elles regroupent plusieurs maladies, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Les MPOC sont la 4<sup>e</sup> cause de décès au Canada et restent difficiles à soigner.

La naissance prématurée semble donc altérer à la fois la fonction, mais aussi la structure même du poumon. En effet, les poumons sont dans les derniers organes à arriver à maturité en fin de grossesse. Bien que les bronches soient formées dès la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse, le surfactant permettant une bonne respiration n'est présent dans les poumons en quantité suffisante qu'entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de gestation. Une naissance prématurée entraîne alors une altération pulmonaire avec notamment une quantité diminuée d'alvéoles et donc une capacité d'absorption d'O<sub>2</sub> amoindrie. De plus ces perturbations développementales (diminution de la quantité d'alvéoles et de surfactant) rigidifient les poumons, rendant la respiration plus difficile. Nous avons également vu qu'elle était intimement liée à des troubles de la fonction cardiaque. Les jeunes enfants nés prématurément ont alors un risque significativement plus important de développer des maladies associées aux fonctions cardiovasculaire et respiratoire, le risque le plus important étant la dysplasie broncho-pulmonaire (DPB) (9). Elle se définit par un besoin en oxygène O<sub>2</sub> à 36 semaines pour les enfants nés avant 32 semaines de grossesse et par un apport entre 28 et 56 jours d'O<sub>2</sub> pour ceux nés après 32 semaines. La DBP est une maladie pulmonaire chronique associée à des difficultés respiratoires chroniques. La DBP se classe en 3 catégories en fonction de la concentration en oxygène apportée : légère (21 % d'O<sub>2</sub>), modérée (<30 % d'O<sub>2</sub>) ou sévère (>30 % d'O<sub>2</sub>). Elle touche 41 % des enfants nés avant 27 semaines de gestations.

Il est donc nécessaire de supplémenter les prématurés souffrant de DBP en O<sub>2</sub>. Cependant ces fortes concentrations d'O<sub>2</sub> associées à l'immatunité des enzymes antioxydantes seront à l'origine d'un stress oxydatif qui peut avoir des conséquences délétères à court et long terme dans le poumon. La DBP s'avère être la cause d'atteinte fonctionnelle et structurelle du poumon jusqu'à l'âge adulte chez les nés prématurément (7).

## 2.3 Troubles cardiaques

Une des conséquences de la naissance prématurée est l'augmentation du volume du myocarde. Chez l'homme, il y a prolifération active des cardiomyocytes jusqu'à 36 semaines de grossesse après lesquelles il y a hypertrophie myocardique (39). Chez le prématuré, la naissance arrive avant la fin de la prolifération de ces cellules, le développement cardiaque est donc susceptible d'être affecté (20). En effet, dès le plus jeune âge, les prématurés montrent des troubles cardiaques (40, 41). À quelques mois seulement, les bébés prématurés présentent une légèrement augmentation du ventricule gauche (42) avec une dysfonction de la pression systolique et diastolique dans ce même ventricule (41). Vers l'âge de 5 ans, ils ont une épaisseur du septum ventriculaire supérieure à celle d'enfants de même âge nés à terme. Ils présentent aussi un diamètre de la cavité du ventricule gauche inférieur. Cliniquement, cela représente une hypertrophie cardiaque prématurée (43). Ces perturbations semblent perdurer à l'âge adulte. En effet, chez des adultes entre 20 et 39 ans nés prématurés, une forme altérée du cœur a pu être observée, associée à une atteinte des fonctions systolique et diastolique (5).

## 2.4 Exercice

Au repos, nous inspirons environ 0.5 L d'air, mais juste 350 ml parviennent aux alvéoles. Il y a donc un espace mort. C'est la ventilation dite alvéolaire qui va être directement impliquée dans les échanges gazeux avec les capillaires.

Durant un exercice physique d'intensité croissante ou incrémentale, la ventilation évolue de manière linéaire en fonction des besoins : l'oxygénation des muscles est suffisante. À partir d'une certaine intensité, la ventilation décroche : c'est le premier seuil d'adaptation ventilatoire (SV). L'augmentation de la production d'acide lactique, et donc d'ions  $H^+$ , est modérée et tamponnée par les bicarbonates sanguins ( $HCO_3^-$ ). Il en résulte une augmentation de la production de  $CO_2$ , ce qui stimule le débit ventilatoire. Cliniquement, le SV sert de référence pour réentraîner certains patients atteints de pathologies (insuffisance cardiaque, obésité, maladie pulmonaire). Il s'en suit un second seuil, dit de désadaptation de la ventilation, caractérisé par un nouveau décrochage de la ventilation et une hyperventilation très importante. L'espace mort étant constant, durant un effort physique,

pour augmenter la ventilation alvéolaire et permettre un apport approprié en  $O_2$ , il faut donc augmenter le volume courant, qui représente l'amplitude du mouvement respiratoire et non la fréquence. Cependant, le volume courant ne peut augmenter que jusqu'à 50 % de la capacité vitale (apparition au 2<sup>e</sup> seuil), au-delà, c'est la fréquence respiratoire qui accélère.

Les poumons étant gravement affectés de l'enfance jusqu'à l'âge adulte (7, 9, 29), différentes études ont utilisé l'activité physique pour solliciter le système cardio-respiratoire de façon intense et analyser l'impact de la prématurée sur les échanges gazeux. Smith *et al.* ont montré une diminution de la capacité à l'exercice durant l'enfance chez les prématurés comparés aux sujets nés à terme (44). Ils suggèrent que cette diminution serait due à la DBP. Deux autres études ont cependant mis l'accent sur l'éventuelle implication d'une dyspnée sur la capacité à l'exercice diminué chez cette population. Une dyspnée se définit par une difficulté respiratoire légère ou sévère (8, 36). Elle serait due à une contrainte sur l'amplitude du volume courant, qui est le volume d'air inspiré et expiré à chaque mouvement respiratoire normal. Cela entraîne donc une difficulté respiratoire. Cependant d'autres études ont prouvé qu'il n'y avait aucune différence de capacité à l'exercice entre ces deux populations (11, 17, 45). La littérature sur la capacité physique et la consommation maximale d'oxygène chez les adultes nés prématurément est donc peu abondante et assez controversée, malgré un risque important d'atteintes des fonctions cardiovasculaires et pulmonaires.

La capacité maximale lors d'un exercice se définit comme la capacité aérobie maximale de l'aptitude physique d'un individu. Elle représente la plus haute concentration d' $O_2$  qu'un individu peut consommer tout en utilisant le métabolisme aérobie pour produire de l'énergie pendant un exercice physique (46, 47). Elle reflète donc la consommation d' $O_2$  maximale atteignable et s'écrit  $VO_{2peak}$  pour une population normale ou  $VO_{2max}$  dans une population d'athlètes. Wassermann, précurseur dans le domaine de la physiologie de l'exercice et son interprétation clinique, a défini le  $VO_2$  comme standard de l'aptitude physique d'un individu (48).

La plupart des études retrouvées dans la littérature relèvent les mesures classiques comme le  $VO_2$ , le volume de dioxygène produit ( $VCO_2$ ), le volume courant ( $V_T$ ), la fréquence respiratoire (fR) et le ratio d'échange respiratoire (RER,  $VCO_2 / VO_2$ ). Ici, nous avons mesuré en plus différents



paramètres cardiaques comme la tension systolique et diastolique ou encore le rythme cardiaque. Pour chaque patient le seuil ventilatoire (SV) a aussi été déterminé puis étudié (49-51).

## 2.5 Objectif & Hypothèses

Les méthodes de soins néonataux permettant la survie des enfants prématurés étant relativement récentes, la médecine fait aujourd'hui face à un nouveau type de population sur laquelle il existe très peu de recul à l'âge adulte (13).

Comme expliqué, en plus de trouble cardiaque, un jeune né prématurément est soumis à une haute dose en O<sub>2</sub> par thérapie, ce qui entraîne une maladie pulmonaire chronique, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) (52). Malgré les avancées continues en soins périnataux, la DBP reste le principal défi de la prématurité. Elle peut être limitante voir dangereuse et il existe un manque de traitement efficace (53-55). Ces anomalies peuvent persister au-delà de l'enfance compromettant la structure du poumon ainsi que sa fonction (4, 56). Nous avons donc décidé d'analyser la fonction pulmonaire chez de jeunes adultes nés prématurés (<29 semaines de gestation) lors d'un effort maximal.

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle la naissance prématurée aurait un impact sur les échanges gazeux et la capacité à l'exercice, avec une diminution plus marquée chez les sujets atteints de DBP. Nous supposons qu'une limitation du flux respiratoire pourrait contribuer à différencier une population de jeunes adultes nés prématurés et un groupe contrôle de jeunes adultes nés à terme.

Les moyens actuels nous permettent d'analyser en détail les échanges gazeux, les rythmes cardiaques et la pression artérielle lors d'un exercice intense. « Défier » cette population avec et sans DBP, et la comparer à une population pairée et née à terme va nous permettre de mettre en avant des limitations cliniques qui pourraient ne pas être détectables au repos.

Le but de ce volet du projet HAPI (« Health of Adult Preterm Investigation ») est de déterminer la capacité cardio-pulmonaire des jeunes adultes nés prématurément. Les maladies pulmonaires étant un facteur de risque important chez cette population, il était essentiel de mener cette étude.

En nous appuyant sur la littérature et avec une méthodologie plus précise, nous allons pouvoir détailler les caractéristiques de cette population au travers du défi par l'exercice physique et ainsi mieux la décrire.

## CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

### 3.1 Population

Pendant la période d'août 2014 à juin 2016, soixante et onze jeunes adultes nés avant 29 semaines de grossesse et 71 jeunes adultes nés à terme ont passé des tests de fonction pulmonaire et un test d'effort physique maximal. C'est deux groupes ont été appariés par âge, sexe, race, statut social économique et à savoir s'il fume ou non. C'est généralement un membre de l'entourage, ami ou cousin qui a accompagné chacun des sujets nés prématurément. Les caractéristiques néonatales et physiques sont résumées dans la table 1. La naissance de la population prématurée a eu lieu entre 1987 et 1994.

La DBP se caractérise par en besoin en O<sub>2</sub> après 36 semaines, âge post-menstruel. L'historique médical de chaque patient a été analysé à part pour tous les participants, prématurés comme contrôles.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude

	Prématurés avec DPB	Prématurés sans DPB	Termes
	N=24	N=47	N=71
<b>Caractéristiques néonatales</b>			
Âge de gestation, semaines	26.7 ± 1.5	27.4 ± 1.4	39.5 ± 1.1
Poids à la naissance, g	808 ± 161	1045 ± 239	3348 ± 374
Sexe masculin, n (%)	13 (54)	19 (40)	30 (42)
Stéroïdes anténataux, n/N (%)	9/20 (45)	16/41 (39)	-
Surfactant, n/N (%)	17/24 (71)	12/42 (29)	-
Stéroïdes postnataux, n/N (%)	12/22 (55)	7/41 (17)	-
Lésions cérébrales sévères, n/N (%)	1/24 (4)	1/43 (2)	-
Jour médian d'hospitalisation (IQR)	112 (95, 132)	70 (60, 85)	-
<b>Caractéristiques actuelles</b>			
Âge lors de l'évaluation, ans	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 2

Taille, cm	165 ± 9	167 ± 9	171 ± 9
Poids, kg	61 ± 13	64 ± 12	69 ± 15
Indice de masse corporelle, kg.m <sup>-2</sup>	22.6 ± 4.0	22.8 ± 3.4	23.3 ± 4.6
Masse corporelle sèche, kg	40.7 ± 15.5	42.7 ± 11.5	44.3 ± 12.9
Fumeur, n (%)	7/24 (22)	11/47(24)	17/71 (23)
Asthme, n (%)	13 (54)‡	18 (38)*	7 (10)
Besoin de bronchodilatateurs, n (%)	4 (25)‡	9 (19)*	3 (4)

En plus des tests présentés dans la section suivante, tous les sujets ont rempli deux formulaires. Le premier est le formulaire Minnesota (57) qui permet de déterminer le niveau et la fréquence des activités physiques ainsi que le temps de transport moyen, d'activité sédentaire et le nombre d'heures de sommeil. Ces informations ont été utilisées pour calculer ces différents éléments du quotidien des participants, et ceux sur les trois derniers mois. Le second formulaire est le formulaire de Huet (58), présenté en annexe. Ce formulaire est rempli par le participant avant les tests et permet de déterminer un protocole personnalisé pour le test physique sur ergomètre.

## 3.2 Tests de fonction pulmonaire

Les tests de fonction pulmonaire ont été effectués en suivant les « Guidelines of European Respiratory Society » (59, 60). La machine utilisée est le Compact Unit Stress, Jeager - CareFusion Oxycon Pro spiromètre (York Linda, CA, Figure 1).



Figure 1 : Spiromètre utilisé lors des tests

Les paramètres mesurés sont le volume forcé expiré maximal à la première seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le débit expiré moyen entre 25 et 75 % de la CVF ( $DEM_{25-75}$ ) et le débit expiratoire de pointe (DEP). Pour chaque test, avoir aux moins trois courbes (EFR) similaires était le critère de validité. L'index de Tiffeneau a été calculé comme le ratio du VEMS par la CVF. Il permet de caractériser s'il existe une atteinte des voies respiratoires comme une obstruction ou une limitation. La figure 3 ci-après montre un exemple de courbe « normale » et avec obstruction des voies respiratoire lors d'un test de fonction pulmonaire ou aussi appelé EFR (Exploration Fonctionnelle Respiratoire). Il est intéressant de noter que la courbe avec obstruction est « diminuée ».

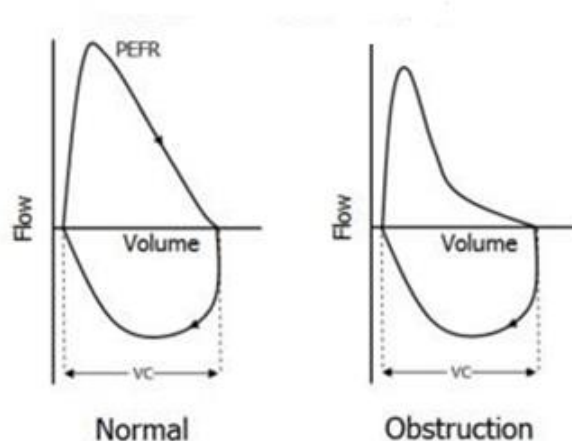


Figure 2: Exemple de courbe EFR pour un cas normal et un cas avec obstruction

La ventilation volontaire maximale a aussi été mesurée. Ce paramètre représente l'état dynamique et forcé de la ventilation pulmonaire. Cet exercice n'est fait qu'au maximum à deux reprises. Un exemple courbe MVV est présenté ci-après.

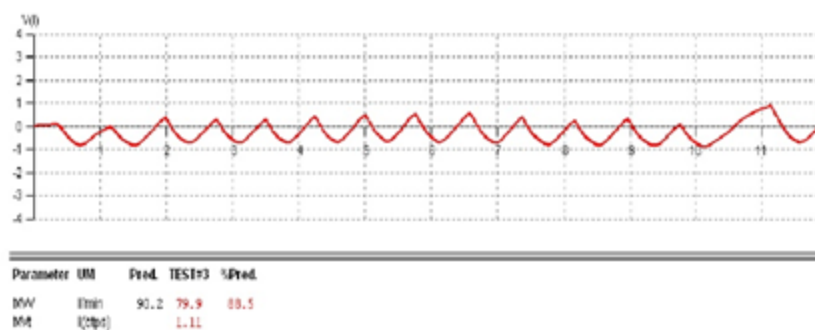


Figure 3 : Exemple Courbe MVV

### 3.3 Détermination du seuil ventilatoire

Physiologiquement, le seuil ventilatoire représente la zone d'adaptation de l'organisme d'un effort modéré à intense (49). Cette méthode étant graphique, il est conseillé dans la littérature d'utiliser trois méthodes distinctes pour chaque participant. Il faut aussi que toutes les analyses

soient faites deux fois et ensuite comparées. Tout d'abord la méthode « V-Slope » a été utilisée. Présentée par Beaver et al. (50), cette courbe représente le  $\text{VCO}_2$  en fonction du  $\text{VO}_2$ . Le seuil ventilatoire se situe au point d'inflexion, représentant le moment où le  $\text{VCO}_2$  augmente plus rapidement que le  $\text{VO}_2$  (SV sur la Figure 4).

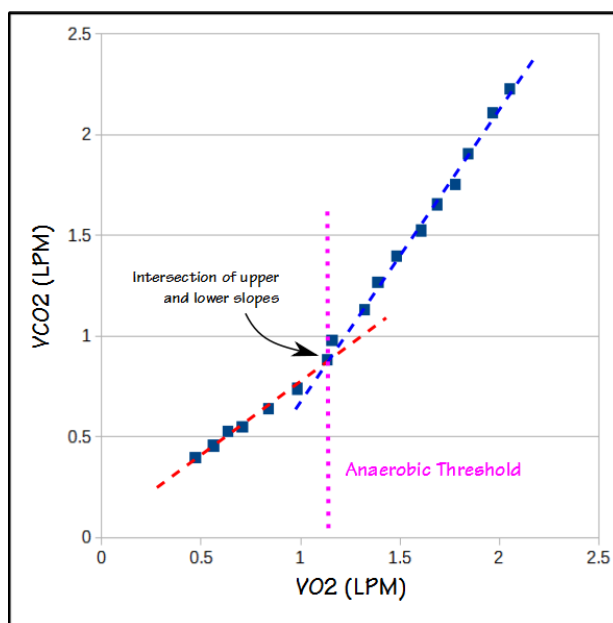


Figure 4 : Représentation de  $\text{VO}_2$  en fonction du  $\text{VCO}_2$ . Anaerobic Threshold représente le seuil ventilatoire

Comme expliqué par Binder et al., cela ne suffit pas pour déterminer le SV (51). On peut aussi le repérer facilement par le changement de pente de la relation  $\text{Ve}/\text{VO}_2$  (Équivalent respiratoire en  $\text{O}_2$ ). Cependant, ce changement de pente n'étant pas toujours évident à détecter, on peut l'amplifier en traçant sur un même graphique les deux équivalents respiratoires  $\text{EqO}_2$  ( $\text{Ve}/\text{VO}_2$ ) et  $\text{EqCO}_2$  ( $\text{Ve}/\text{VCO}_2$ ) en fonction de la puissance ou du temps (Figure 5). Dans ce cas, SV correspond à la zone dans laquelle  $\text{EqO}_2$  augmente alors qu' $\text{EqCO}_2$  reste stable.

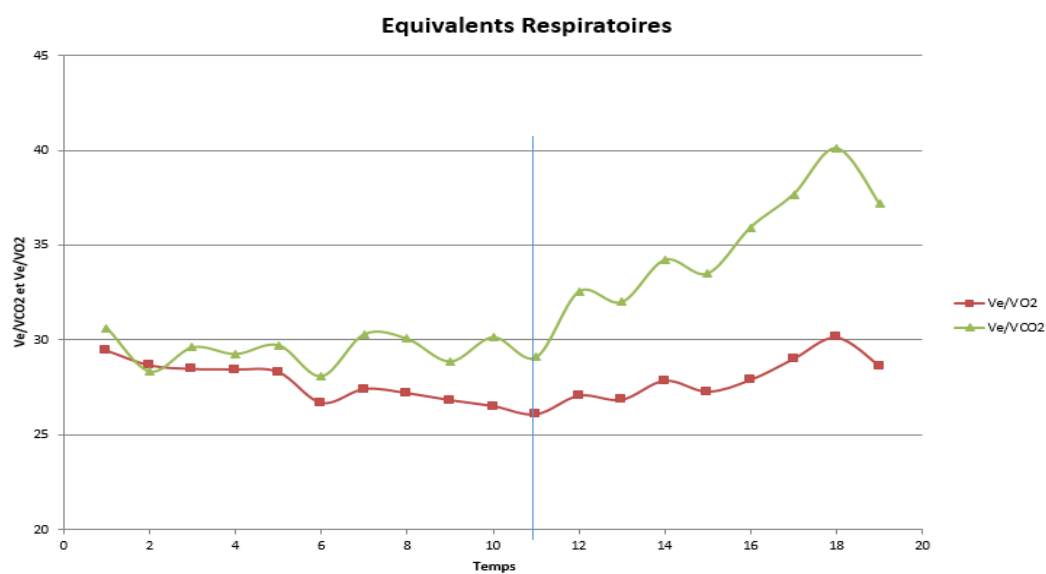


Figure 5 : Exemple courbe équivalent respiratoire, la ligne représente le point d'inflexion correspondant au seuil ventilatoire

En cas de doute, les critères complémentaires représentant l'hyperventilation ont été utilisés tels que la chute de la pression partielle en  $CO_2$  en fin d'expiration ( $PetCO_2$ ) et l'augmentation de la pression partielle en  $O_2$  en fin d'expiration ( $PetO_2$ ) (Figure 6).



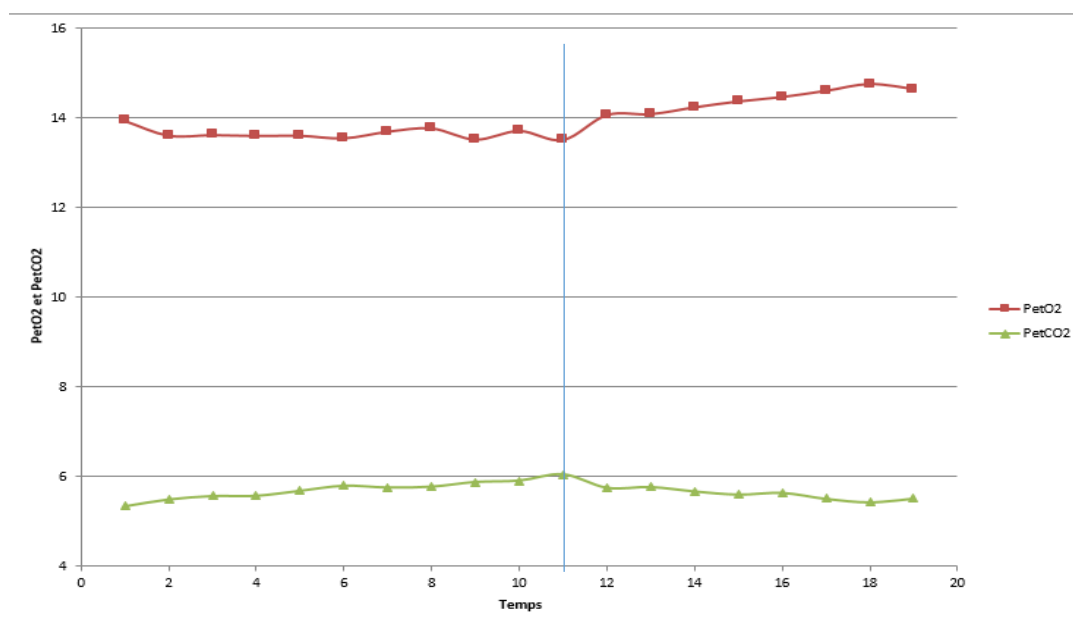


Figure 6 : Courbe PetO2 & PetCO2, la ligne représente le point d'inflexion correspondant au seuil ventilatoire

Ces méthodes de détermination du seuil ventilatoire sont donc des méthodes graphiques. Deux personnes analysent ces données séparément puis se concertent pour vérifier. Si les deux personnes n'arrivent pas à se mettre d'accord sur la détermination d'un seuil, une tierce personne vient faire les analyses graphiques.

### 3.4 Exercice physique maximal

La capacité maximale à l'exercice a été mesurée pour tous les participants sur ergomètre. Le rythme cardiaque et la pression sanguine ont été relevés pendant l'effort en utilisant le « CaseOperator System » G.E., et le Tango M2 (SunTech medical, Wuxi, Chine). La respiration a été mesurée grâce à un masque sur lequel sont accrochés la turbine et l'analyseur de gaz.

Chaque test commence par trois minutes au repos durant lesquelles il est demandé au participant de ne pas parler et de ne pas bouger. Ensuite 3 minutes d'échauffement à 20 % de leur puissance théorique maximale calculée par le questionnaire de Huet (58) sont effectuées. Après cette période, la charge de l'ergomètre augmente toutes les minutes de 10, 15, 20 ou 25 Watts

suivant les résultats du questionnaire de Huet. Quand le pic  $VO_2$  est atteint, le patient effectue trois minutes de récupération active à 20 % de la charge maximale théorique. Enfin, il effectue 3 minutes de repos assis sans bouger. La récupération est essentielle pour éviter le choc vagal. La fréquence de pédalage moyenne exigée du sujet sur ergomètre est d'environ 70 rotations par minute. Leur sentiment de difficulté de l'exercice a été relevé toutes les deux minutes durant le test grâce à l'échelle de Borg (61). La représentation graphique du protocole est donnée sur la figure ci-après (Figure 7). Les critères de validité du test étaient avoir un rythme cardiaque supérieur à 90 % de la valeur théorique ( $220 - \text{âge}$ ) et un ratio d'échange respiratoire supérieur à 1.1. Les tests étaient poussés jusqu'à l'incapacité du sujet à poursuivre l'effort.

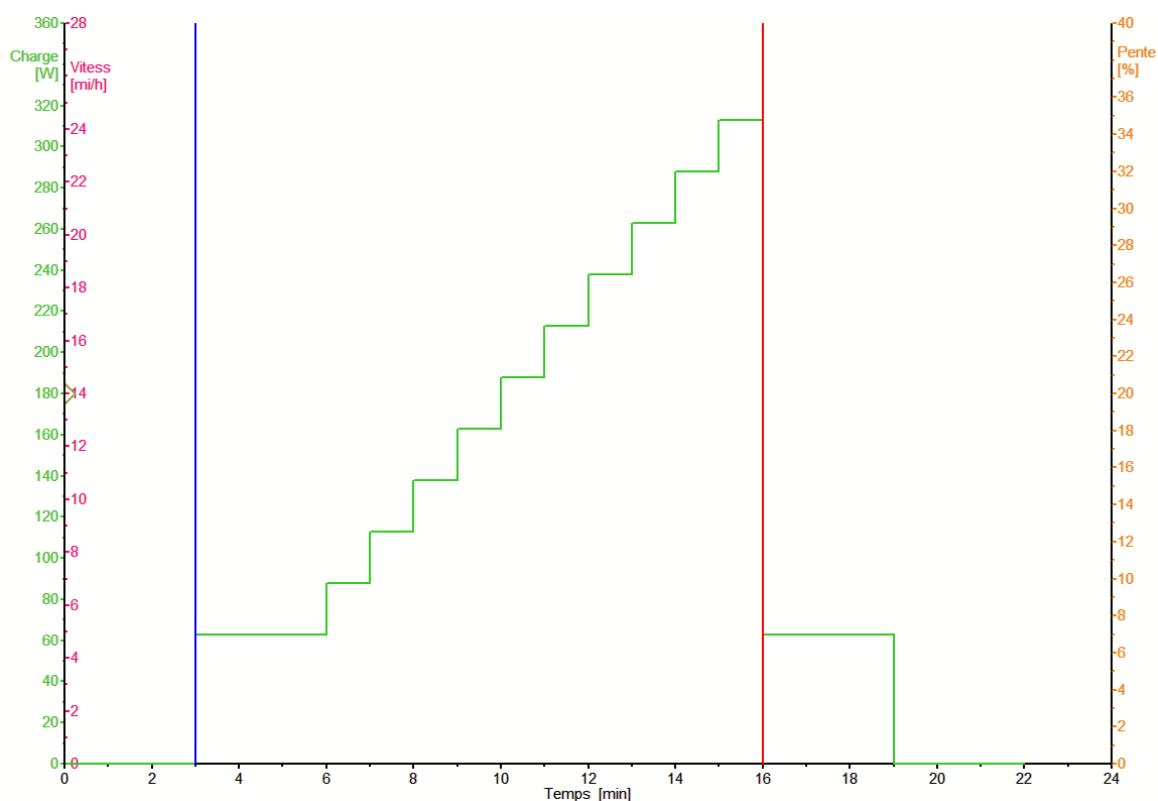


Figure 7 : Représentation graphique d'un protocole de  $VO_{2max}$  en rampe

Les variables d'échanges gazeux ont été mesurées et calculées « respiration par respiration ». Le  $VO_2$  pic est la moyenne du  $VO_2$  relevé sur les 40 secondes qui précèdent la phase de récupération. Les autres paramètres mesurés durant le test sont le  $VCO_2$  expiré, le rythme cardiaque, la pression artérielle, le volume courant, la ventilation pulmonaire, la fréquence

respiratoire et la charge de l'ergomètre. Le RER est calculé par la machine comme le ratio de  $\text{VCO}_2$  par  $\text{VO}_2$ .

Comme présenté dans le Chapitre 2 Revue de la littérature, l'index OUES et l'« efficacité ventilatoire » ont été déterminés. De plus, la ventilation pulmonaire a été analysée en traçant trois courbes (Voir Chapitre 4 Article, Figure1). La première courbe présente le  $\text{V}_T$  en fonction de  $\text{V}_E$  et la seconde la BF en fonction de  $\text{V}_E$ . La dernière courbe représente le pattern respiratoire. Il est la représentation de  $\text{V}_T$  en fonction de BF. Le  $\text{VO}_2$  pic théorique a été calculé d'après les équations de *Wasserman et al.*. Ces équations prennent en compte le poids, la taille, l'âge et le sexe du participant (48). Physiologiquement, le ratio  $\text{VO}_2/\text{W}$  permet d'analyser le volume d'oxygène musculaire requis en réponse à l'augmentation de la charge. La réserve ventilatoire a été calculée grâce à la MVV mesurée pendant les tests de fonction pulmonaire et le  $\text{V}_E$  au maximum de l'effort.

### 3.5 OUES & Efficacité Ventilatoire

Un approfondissement des connaissances est nécessaire à la bonne compréhension du système cardio-pulmonaire dans la population née prématurément. Nous avons donc décidé de nous concentrer sur ce système en analysant l'efficacité ventilatoire (62) et d'absorption/redistribution de l' $\text{O}_2$  par l'organisme (14). La première mesure s'est montrée extrêmement utile quant à l'analyse de la prévalence des pathologies pulmonaires et leur degré de sévérité (63-65). La seconde mesure : l'*Oxygen Uptake Efficiency Slope* (OUES), plus récente, est plus impliquée dans l'évaluation de la fonction cardio-respiratoire (12). Ces analyses sont absolument indispensables à une analyse complète du système cardio-pulmonaire d'un individu.

La courbe représentant l'évolution de la ventilation pulmonaire ( $\text{V}_E$ ) en fonction du dioxyde de carbone expiré ( $\text{VCO}_2$ ) est communément appelée « efficacité ventilatoire ». Chez un patient sein, plus le  $\text{VCO}_2$  augmente, plus la ventilation pulmonaire augmente et ce de manière linéaire pour répondre à un des besoins primaires de l'organisme à l'effort : l'élimination du  $\text{CO}_2$  métabolique (46). Cet outil a été proposé par le laboratoire de Wassermann K. (48). Il est utilisé lors d'un effort chez des patients avec des maladies cardiaques ou pulmonaires (48, 63-65).

L'efficacité ventilatoire représente finalement la quantité de ventilation nécessaire à l'élimination du  $\text{CO}_2$  métabolique produit.

Mathématiquement, la relation entre la ventilation  $V_e$  et le  $\text{CO}_2$  expiré est déterminée par la pression artérielle en  $\text{CO}_2$  et le ratio espace mort – volume courant ( $V_D/V_T$ ). Un exemple de courbe est présenté sur la figure 1 ci-après. Une paire de participants associés pour l'âge, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) a été choisie.

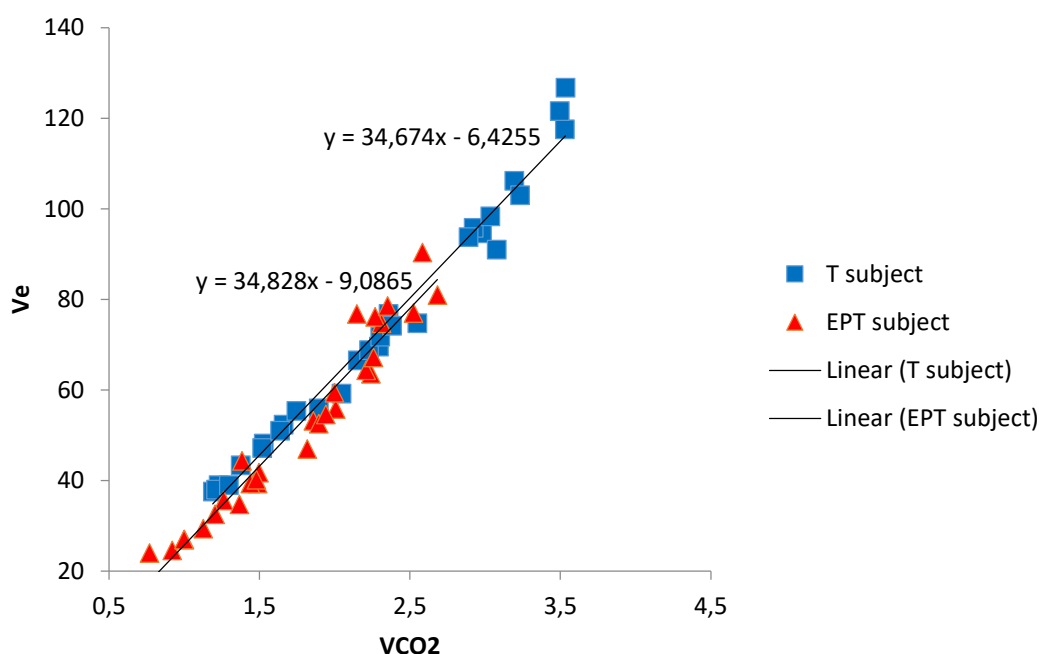


Figure 8 : Efficacité Ventilatoire. Relation entre la ventilation pulmonaire ( $V_e$ ) en fonction du dioxyde de carbone expiré ( $V_{\text{CO}_2}$ ) tout au long de l'effort à partir de la fin de l'échauffement. Le participant prématuré n'a pas de DBP. Prématuré comme contrôle ont 24 ans, pèsent 94 kg et mesurent 177 cm.

Le OUES, traduit en français par Courbe d'Efficacité en Absorption d'Oxygène, est un indice de performance à l'exercice (12, 14). Son avantage est qu'il ne requiert qu'un exercice sous-maximal. Cette courbe est la représentation linéaire de l'évolution du  $\text{VO}_2$  en fonction du  $V_e$  tout au long de l'effort.

Classiquement, lorsque le  $\text{VO}_2$  est tracé en fonction de la ventilation pulmonaire, la courbe a un décours logarithmique. Pour pallier à ce problème, la littérature propose deux solutions : soit

tracer  $VO_2$  en fonction de  $Ve$ , mais sur une échelle logarithme, soit calculer le logarithme de la ventilation pulmonaire ce qui revient à tracer  $VO_2$  en fonction du  $\log(Ve)$  (14). Physiologiquement, le OUES intègre les fonctions cardiovasculaire, musculo-squelettique et respiratoire en une seule formule (51). L'indice OUES est en grande partie influencé par l'espace mort et l'acidose lactique induits par l'exercice.

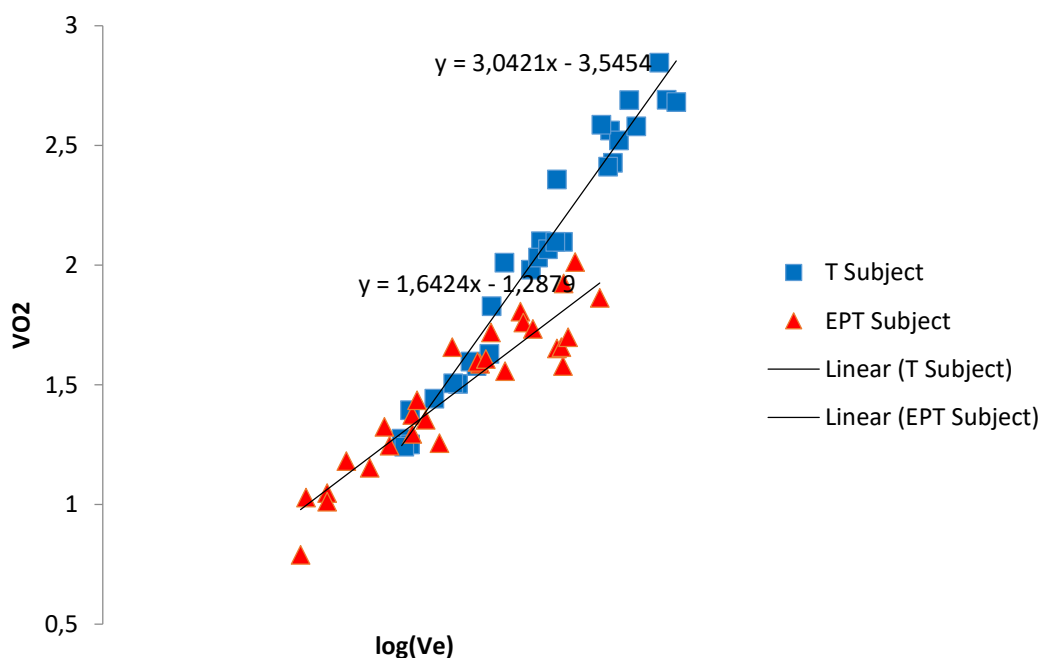


Figure 9 : Relation entre l'oxygène absorbé ( $VO_2$ ) et le logarithme de la ventilation pulmonaire ( $\log(Ve)$ ) tout au long de l'effort à partir de la fin de l'échauffement. Le participant prématuré n'a pas de DBP. Prématuré et contrôle ont 24 ans, pèsent 94 kg et mesurent 177 cm.

### 3.6 Analyses Statistiques

Les résultats sont exprimés en Moyenne  $\pm$  Écart Type. Des tests paramétriques et non paramétriques ont été effectués suivant la distribution des données obtenues pendant le test à l'effort et les tests de fonction pulmonaire. L'ANOVA et les t-tests ont été utilisés pour analyser les différences entre les trois groupes.

Tous les tests statistiques ont été réalisés dans le but de comparer la population prématurée avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire à la population contrôle née à terme. Une « p-value » inférieure à 0.05 avec un intervalle de confiance à 95 % a été considérée comme significative. Les analyses ont été faites sur SPSS IBM 21 (Chicago, IL).

## **CHAPITRE 4     ARTICLE 1: IMPACT OF PRETERM BIRTH AND BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ON GAS EXCHANGE DURING EXERCISE IN ADULthood**

Dans ce chapitre est présenté l'article tel qu'il a été soumis, en anglais, à la revue « American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ». Cette étude confirme l'impact de la prématurité, mais aussi de la dysplasie broncho-pulmonaire sur la capacité à l'exercice, à l'âge adulte. Plus important, cette étude ajoute des informations quant à l'adaptation du modèle respiratoire pendant un exercice physique incrémental. Nous avons comparé un groupe de jeunes adultes nés prématurément avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire et un groupe contrôle de jeunes adultes, pairée, et nés à terme. Certaines études sur le sujet existant déjà, nous avons décidé de mettre en avant des indices cliniques fiables et jamais utilisés chez cette population spécifique à l'âge adulte. Ces indices nous ont permis de raffiner les analyses existantes sur cette population, mais aussi d'obtenir des résultats plus détaillés que ce que l'on peut trouver aujourd'hui dans la littérature, à propos de l'adaptation physiologique de l'organisme à un effort physique intense, pour une population de jeunes adultes nés prématurés, avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire.

La contribution de l'étudiant à cet article est de 80%. L'étudiant a réalisé de façon autonome tous les tests de spirométrie et d'effort physique. Il a classé et analysé les résultats obtenus suivant une méthodologie précise.

### **Impact of Preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on gas exchange during exercise in adulthood**

Jacques Delfrate MSc Eng<sup>1,2</sup>, Daniel Curnier PhD<sup>1,3</sup>, Delphine Perie PhD<sup>1,2</sup>, Motohiko Adomi<sup>4</sup>, Jennifer S. Landry MD MSc<sup>5</sup>, Sze Man Tse MD<sup>1,5</sup>, Anne-Monique Nuyt MD<sup>1,6</sup>, Thuy M. Luu MD MSc<sup>1,6</sup>

Authors from: 1CHU Sainte-Justine Research Center, University of Montreal, Montreal, Canada;  
2Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montreal, Montreal, Canada;

3Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Canada; 4 Department of Medicine, University Tsukuba, Tsukuba, Japan, 5Department of Medicine, McGill University Health Center, Montreal, Canada; 6Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada

Corresponding author: Thuy Mai Luu, MD MSc, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, H3T 1C5 Canada.

E-mail: thuy.mai.luu@umontreal.ca. Phone: 514-345 4931 (ext 6642). Fax: 514-345-4822

Authors' contributions to the study:

Conception and design: DC, JSL, AMN, TML

Data collection and analysis: JD, DC, DP, MA, TML

Data interpretation: JD, DC, JSL, SMT, AMN, TML

Manuscript drafting: JD, TML

Manuscript revision and final approval: JD, DC, DP, MA, JSL, SMT, AMN, TML

Accountable for manuscript integrity: JD, DC, DPC, MA, JSL, SMT, AMN, TML

Funding source: Supported in whole or in part by the Canadian Institute for Health Research (CIHR 133572), and the Fonds de Recherche en Santé Québec.

Running head: Impaired exercise capacity in adults born preterm

At a glance commentary:



*Scientific Knowledge on the Subject:* Very preterm birth and bronchopulmonary dysplasia alter pulmonary and cardiovascular development. Studies examining how this may impact on aerobic exercise capacity in adulthood remain scarce.

*What This Study Adds to the Field:* This study uses multiple clinical indices to detail physiological adaptation during exercise in young adults born very preterm. Very preterm birth, but most importantly bronchopulmonary dysplasia, are associated with impaired O<sub>2</sub> extraction and use along with atypical breathing pattern during exercise, which provide insights into the mechanisms leading to exercise limitation in this population.

## 4.1 Abstract

Rationale: Preterm birth, especially when complicated by bronchopulmonary dysplasia, alters cardiovascular and pulmonary development with lasting effects in adulthood. How this may impair aerobic exercise capacity remain unclear.

Objectives: To compare aerobic exercise capacity and breathing pattern during exercise between young adults born very preterm with and without bronchopulmonary dysplasia, and term controls.

Methods: We assessed 142 young adults (18-29 years), including 71 born  $\leq 29$  weeks' gestational age with (n=24) or without (n=47) bronchopulmonary dysplasia and 71 born at term using forced spirometry and cardiopulmonary exercise testing on a cycle ergometer. One-way ANOVA were used to compare peak O<sub>2</sub> consumption, the O<sub>2</sub> uptake efficiency slope, ventilatory efficiency, and breathing pattern across the three groups.

Main results: At rest, preterm participants with and without bronchopulmonary dysplasia displayed airflow limitation compared to term controls ( $p < 0.05$ ). At peak effort, only those with bronchopulmonary dysplasia, compared to terms, displayed lower absolute, predicted, and relative to lean body mass O<sub>2</sub> consumption and achieved lower workloads ( $p < 0.05$ ). However, O<sub>2</sub> uptake efficiency during exercise was reduced in all preterm participants, regardless of bronchopulmonary dysplasia status ( $p < 0.05$ ). Ventilatory response to carbon dioxide production was similar across groups. Bronchopulmonary dysplasia was associated with an atypical breathing pattern characterized by an inability to increase tidal volume with increasing effort.

Conclusion: Adults born very preterm, especially with bronchopulmonary dysplasia, had impaired O<sub>2</sub> uptake during exercise and a breathing pattern that differed from that of term controls. Understanding the mechanisms leading to exercise limitation is important to design effective exercise training programs.

Abstract word count: 250

Keywords: exercise capacity; preterm birth; bronchopulmonary dysplasia, airways

## 4.2 Introduction

Preterm birth occurs at a critical stage of lung development and can disrupt alveolar and vascular growth resulting in long-term respiratory morbidities (1). Indeed, individuals born preterm with or without bronchopulmonary dysplasia (BPD), the chronic lung disease of prematurity, suffer recurring symptoms of airway obstruction from childhood throughout adulthood (2). Studies report airflow limitation at the proximal and more distal airways along with reduced gas transfer at the alveoli level and emphysematous changes on chest imaging (2, 3). Preterm birth is also associated with altered cardiac size and geometry, structural changes of the macrovasculature and impaired angiogenesis leading to capillary rarefaction (4). Altogether, disturbances in pulmonary and cardiocirculatory development may significantly impact on aerobic exercise capacity in individuals born preterm, who are reportedly less physically active (5).

Most recent findings suggest decreased aerobic exercise capacity in young adults born preterm, as shown by reduced peak O<sub>2</sub> consumption (VO<sub>2peak</sub>) with greater impairment among those with BPD (6-8). Studies that have examined both gas exchange and breathing mechanics from submaximal effort to volitional exhaustion to characterize physiological adaptations throughout exercise are scarce. Farrell et al. observed gas exchange inefficiency with lower arterial oxygen tension in their preterm group, but results were mostly driven by 3 out of 14 preterm-born participants (9). Lovering et al. elegantly showed expiratory airflow limitation in very preterm ( $\leq 32$  weeks' gestational age) adults, but focused mostly on ventilatory measures (10). On a clinical standpoint, measuring VO<sub>2peak</sub> alone can be hindered by exercise-induced symptoms such as dyspnea and leg discomfort, which are more frequently reported by individuals born preterm (8, 10).

In this study, we examined aerobic exercise capacity at submaximal and peak effort in a cohort of young adults born preterm  $\leq 29$  weeks gestational age with and without BPD versus term-born controls. We further compared across groups breathing patterns throughout exercise. Beyond measurement of VO<sub>2peak</sub>, we calculated the Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES) which integrates not only O<sub>2</sub> consumption, but also minute ventilation (VE) during incremental exercise (11). This measure indicates how effectively oxygen is extracted and taken into the body as VE increases and thus reflects the functional capacity of several organ systems involved in O<sub>2</sub>

extraction, delivery and consumption namely the lungs, the heart, the vessels, and the skeletal muscles, all of which may be affected following preterm birth. We hypothesized that effort-dependent and -independent measures of aerobic exercise capacity would be reduced in preterm versus term born young adults, and more so in those with BPD. In addition, atypical ventilatory adaptations to exercise would be observed among preterm born individuals.

### 4.3 Methods

*Study population.* This cross-sectional observational study received approval from our Research Ethics Board and written consents were obtained. We enrolled 71 young adults (18-29 years) born  $\leq 29$  weeks gestational age between 1987-1997 and admitted to one of three main neonatal intensive care units in Montreal, Canada. As term controls, 71 adults matched on age, sex, and socioeconomic status were recruited among friends and siblings of the preterm group. We excluded individuals with severe neurocognitive impairment and pregnant women.

*Neonatal data and current health status.* Medical charts were reviewed for neonatal characteristics. BPD was defined as O<sub>2</sub> treatment at 36 weeks' post-menstrual age (12). Questionnaires on past medical history, smoking, and physical activity (13) were completed. Lean body mass was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (GE Healthcare, Chicago, IL).

*Pulmonary function tests.* Airflow was assessed at rest using Jaeger CareFusion Oxycon Pro Spirometer (Yorba Linda, CA) (14) to obtain forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and forced midexpiratory flow (FEF<sub>25-75</sub>). These were expressed as predicted value for age, sex, and height using Stanojevic equations (15).

*Cardiopulmonary exercise testing.* Exercise test was performed on a cycle ergometer at room air (Corrival, Lode, Netherlands). A ramped exercise protocol was used with workload increments selected based on participant's predicted peak power as per the Huet questionnaire such that VO<sub>2peak</sub> would be obtained in 10-12 minutes (16). Oxygen consumption (VO<sub>2</sub>), carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>) and ventilation parameters were measured breath by breath through a facemask connected to a gas analysis system (Jaeger CareFusion, Yorba Linda, CA). Borg scores were obtained every 2 minutes (17). Highest values recorded over the last 30 seconds were considered

peak values.  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  percent predicted was based on Wasserman and Hansen normalizing equations (18). Ventilatory threshold was determined by two independent observers (JD, MA) using the V-slope method and confirmed by examining graphical plots of respiratory exchange ratio ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ) and end-tidal  $\text{CO}_2$  and  $\text{O}_2$  concentrations (19). The dead space to tidal volume ratio was estimated from end-tidal  $\text{pCO}_2$  (20).

We derived additional parameters to examine gas exchange efficiency from submaximal to peak effort. The Oxygen Uptake Efficiency Slope, an effort-independent measure of respiratory, but predominantly cardiovascular function, was calculated using the following equation:  $\text{VO}_2 = a \cdot \log_{10} \text{VE} + b$ , where 'a', the slope of the equation, represents the OUES (11). A higher OUES (or steeper slope) indicates improved  $\text{O}_2$  extraction and use (21, 22). The ventilatory efficiency slope ( $\text{VE}-\text{VCO}_2$  slope) is the regression line of VE in relation to  $\text{VCO}_2$  and reflects ventilation-perfusion coupling within the pulmonary system (23). Finally, we assessed  $\text{VO}_2$  in relation to workload increment ( $\Delta \text{VO}_2/\Delta \text{W}$ ) during exercise (24).

*Statistical Analysis.* Descriptive statistics were summarized as means ( $\pm$  standard deviations) and proportions. Between-group comparisons were performed with one-way ANOVA and post-hoc Student's t-test with calculation of mean differences and 95% confidence intervals (CI). Proportions were contrasted by chi-square analysis. Significance was set at a p-value of  $<0.05$ . All analyses were carried with IBM SPSS 21 (Chicago, IL).

## 4.4 Results

*Study population characteristics.* The preterm group comprised of 24 participants with BPD and 47 without BPD. Neonatal characteristics and current health status are reported in Table 1. Participants born preterm were shorter and lighter compared to term controls. They were more likely to have received a diagnosis of asthma during their lifetime and to have used inhaled medication over the past year.

In general, young adults born preterm reported less physical activity regardless of BPD status (no BPD:  $44 \pm 43$  min/day, BPD:  $43 \pm 42$  min/day) than term peers ( $62 \pm 55$  min/day), although these were not statistically significantly different. Sedentary time was the same across

groups (term:  $4 \pm 3$  hours/day, no BPD:  $5 \pm 3$  hours/day, BPD  $5 \pm 3$  hours/day,) as well as sleep duration ( $8 \pm 2$  hours/night for all groups).

*Pulmonary function tests.* Although FEV1 percent predicted was within the normal range for majority of participants born preterm, values were generally lower than that of the term group, especially for those with BPD (Table 2). Indeed, over a quarter of young adults born preterm with BPD displayed mild airway obstruction (FEV1/FVC <80%). Reduced FEF25-75 percent predicted in the preterm population also suggested small airway dysfunction.

*Aerobic exercise capacity.* All 142 participants achieved a respiratory exchange ratio >1.1 and a maximal heart rate >90% predicted suggesting that peak effort was attained. At peak effort, main reason to stop cycling was leg discomfort in 80% versus 55% and dyspnea in 20% versus 35% of preterm and term participants, respectively.

VO<sub>2</sub>peak expressed in absolute (L/min) or predicted (%) values were reduced in the preterm group, regardless of BPD status (Table 3). When correcting for lean body mass, mean differences in VO<sub>2</sub> compared to term controls were -2.8 mL/kg of lean body mass/min (95% CI: -7.5, 0.5) for preterm individuals without BPD and -6.5 mL/kg of lean body mass/min (95% CI: -9.4, -1.0) for those with BPD, respectively. However, VO<sub>2</sub>peak relative to total body mass was not different across groups. Peak work load was lower in preterm participants but only statistically significantly different from terms in those with BPD (mean difference in BPD vs. term: -38; 95 % CI: -62, -14 Watts; mean difference in no BPD vs. term: -19; 95 % CI: -40, 1 Watts).

OUES was significantly reduced in preterm participants, with or without BPD, compared to term controls, even after correcting for body surface area (Table 3). VO<sub>2</sub> in relation to workload increment ( $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ ) was also significantly lower in young adults born preterm, especially with BPD. No difference across groups was detected with regards to the VE-VCO<sub>2</sub> slope. Finally, young adults born preterm reached ventilatory threshold more rapidly at a significantly lower predicted VO<sub>2</sub> and workload than their term counterparts (Table 4).

*Breathing pattern.* At baseline, preterm participants with BPD had higher respiratory rate, but lower tidal volume, thus resulting in a VE comparable to term controls (Table 3). However, at peak effort, minute ventilation was lower in young adults born preterm with or without BPD in comparison to term controls (Table 3). Breathing pattern during exercise was examined in relation

to absolute VE to facilitate comparison across groups given that young adults born preterm, especially with BPD, cycled at significantly lower workloads (Figure 1). For any given VE, respiratory rate was consistently higher in young adults born preterm with BPD (Figure 1A), while tidal volume remained lower in this group (Figure 1B). Relationship between respiratory rate and tidal volume during exercise is presented in (Figure 1C).

## 4.5 Discussion

Young adults born preterm, especially with a history of BPD, were less efficient in extracting and transporting O<sub>2</sub> from submaximal to peak effort. In addition, individuals born preterm with BPD had an atypical breathing pattern marked by an inability to increase tidal volume during exercise. Our results finally confirmed lower attainment in peak VO<sub>2</sub> and workloads in preterm born individuals, most of whom had preserved resting pulmonary function, albeit reduced in comparison to term controls. Our study brings important and new information on both gas exchange and ventilatory pattern throughout exercise in young adults born very preterm with varying degree of neonatal lung injury and is one of the largest conducted in this finely characterized population.

Exercise aerobic capacity and more specifically peak VO<sub>2</sub> is a strong predictor of quality of life and mortality (25). Individuals born preterm generally display lower VO<sub>2peak</sub> relative to total body weight compared to term peers, but often, this difference is only significant in the subgroup of patients with BPD (6-8, 10, 26-28). In contrast to other studies, we also adjusted VO<sub>2peak</sub> for lean body mass as it more closely matches skeletal muscle tissue which is predominantly involved during bicycling (29). Lower values were found in all preterm participants, but more so in those with BPD. Power output was also lower in the preterm group as reported by others (7, 9, 10). Finally, ventilatory threshold was reached at a much lower workload, suggesting some degree of deconditioning. Overall, our results pointed towards diminished exercise capacity following preterm birth, especially in the presence of BPD. This could be due in part to lower physical activity (5). In our study, preterm participants tended to report less daily physical activity than controls, but this was not objectified with accelerometry and should be recorded in future

research. Therefore, understanding mechanisms that limit exercise capacity is crucial to design targeted training programs that could improve cardiorespiratory fitness.

Despite evidence of airflow limitation at rest, ventilatory reserve was within the normal range in preterm-born individuals with and without BPD and comparable to the term group. However, this measure can be relatively insensitive to mild pulmonary disease (30). Furthermore, BPD is characterized not only by peripheral airway dysfunction, but also abnormal pulmonary vasculature (1). Our study is of interest for the detailed analyses of the relationship between gas exchange and ventilation throughout exercise, which allow a better examination of both cardiovascular and respiratory response to incremental effort.

We found significant reduction in the OUES and the  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$  ratio in the preterm group, regardless of BPD status. Both indices have been shown to be diminished with cardiac failure, pulmonary vascular disease, and mitochondrial myopathy (31-33), but to our knowledge, these measures have not yet been examined in preterm populations. The OUES is physiologically determined by development of metabolic acidosis, which is influenced by peripheral perfusion to skeletal muscles and physiological dead space, which occurs when pulmonary perfusion is not sufficient to match alveolar ventilation (11, 34). Lower OUES may be observed with disproportional increase in VE in relation to  $\text{VO}_2$  triggered by development of metabolic acidosis. The latter can occur with an earlier switch to glycolytic substrates such as seen in our preterm group who attained ventilatory threshold more rapidly, but also with lower peripheral perfusion which could lead to insufficient muscular oxygenation. The latter was not measured as part of this study, but could be hypothesized given more frequent complaint of leg discomfort among preterm-born population and reports of reduced muscle capillary density in experimental models of preterm birth conditions (35-37). Our data could also support to some extent uneven ventilation-perfusion in young adults born preterm with BPD compared to term controls as shown by greater physiological dead space to tidal volume ( $\text{VD}/\text{VT}$ ) ratio at rest and during exercise. Increased  $\text{VD}/\text{VT}$  ratio has also been observed in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and preserved FEV1 (38). The pathology of COPD, which overlaps somewhat with BPD, is characterized with enlarged alveoli and impaired pulmonary microvasculature which can lead to ventilation-perfusion mismatch (39). However, in contrast to COPD patients, we did not find any difference in the  $\text{VE}-\text{VCO}_2$  slope across our study groups. In other words, the ventilatory response



to increasing CO<sub>2</sub> was not exaggerated in the preterm group in comparison to term controls. Nevertheless, our patients were still relatively young and possibly in a silent pre-disease state.

We also observed altered breathing mechanics during incremental exercise in young adults born preterm, especially with BPD, which concurred with other reports (10, 40, 41). The breathing pattern during exercise can be analyzed by plotting tidal volume in relation to respiratory rate, which will yield a sigmoidal curve as seen in our term controls. In a healthy human subject, during the first phase of exercise at moderate effort, respiratory rate will initially increase while tidal volume will remain relatively constant (19). Then, with increasing effort, tidal volume will increase linearly with respiratory rate until ventilatory threshold is reached. Afterwards, during the third and last phase of exercise at higher intensity, increasing respiratory rates will limit the extent to which one can increase tidal volume (14, 42, 43). However, young adults born preterm appeared limited shortly after the onset of exercise in their ability to increase tidal volume to the same extent as term controls and exhibited a more rapid and shallow breathing during that second phase as a compensatory physiological mechanism. Lovering et al. have shown that young adults born preterm especially with BPD displayed ventilatory constraints to tidal volume expansion at lower workloads (10). In addition, patients with BPD exhibited significantly more expiratory air flow limitation at only 50% of VO<sub>2</sub>peak compared to term controls, resulting in higher end-expiratory lung volumes and therefore lower inspiratory reserve volumes.

Our study has some limitations. Participants born preterm only represented a small proportion of all preterm infants during this birth period resulting in possible selection bias towards healthier patients able to perform cardiopulmonary exercise testing. However, this would overall underestimate impairment in exercise capacity following preterm birth compared to the general population. Although we observed altered breathing patterns, we did not examine consequences on lung volumes during exercise. Blood gas sampling during exercise to refine assessment of gas exchange and obtain better estimates of physiological dead space was not performed. We did not measure peripheral muscular perfusion and oxidative capacity, which could provide more insights into the mechanisms of exercise impairment following preterm birth, especially since a significant proportion of participants complained of leg discomfort. Future studies examining the effect of training intervention should include these measures. Less than half of our preterm cohort was exposed to antenatal steroids and most likely had a form of BPD with greater amount of

inflammation and fibrosis. Though our findings may not apply to preterm children of same gestational age born during the modern era of neonatal medicine, it is still relevant to the growing population of preterm-born adults who may display a similar respiratory phenotype and contribute to the hidden burden of undiagnosed chronic lung disease.

In summary, preterm birth and more so BPD have a lasting impact on aerobic exercise capacity with reduced efficiency in O<sub>2</sub> exchange and use along with lower peak O<sub>2</sub> consumption. This could result from impaired peripheral perfusion and/or increased physiological dead space, but needs to be confirmed in the future with direct measurement. Young adults born preterm with BPD also displayed a unique pattern of early-onset rapid shallow breathing during exercise. Given that exercise capacity and OUES naturally decline with age, efforts to target physiological mechanisms amenable to adaptive change through training are warranted to improve overall health outcomes in this at-risk population.

Acknowledgement. We would like to thank our research coordinators, Anik Cloutier MSc and Valérie Orlando MSc, as well as all participants to this study.

## References

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1946-1955.
2. Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LP. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Chest* 2012; 141: 1554-1567.
3. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, Murray CP, Wilson A, Chambers DC. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008; 32: 321-328.
4. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link? *Current hypertension reports* 2016; 18: 28.
5. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Andersson S. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr* 2010; 157: 610-616, 616 e611.
6. Clemm HH, Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 537-545.
7. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 890-896.
8. Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, Megarry J, Nicholls P, Patterson C, Halliday HL, Shields MD, McGarvey L. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 1262-1270.

9. Farrell ET, Bates ML, Pegelow DF, Palta M, Eickhoff JC, O'Brien MJ, Eldridge MW. Pulmonary Gas Exchange and Exercise Capacity in Adults Born Preterm. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1130-1137.
10. Lovering AT, Elliott JE, Laurie SS, Beasley KM, Gust CE, Mangum TS, Gladstone IM, Duke JW. Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 1528-1537.
11. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1567-1572.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
13. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *Journal of clinical epidemiology* 1994; 47: 271-281.
14. Society AT. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167: 211.
15. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal* 2012; 40: 1324-1343.
16. Trivel D, Calmels P, Léger L, Busso T, Devillard X, Castells J, Denis C. Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Canadian journal of applied physiology* 2004; 29: 623-638.
17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med sci sports exerc* 1982; 14: 377-381.

18. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 1999.
19. Aguilaniu B, Wallaert B. EFX: de l'interprétation à la décision médicale. Éditions Margaux orange; 2015.
20. Zimmerman MI, Miller A, Brown LK, Bhuptani A, Sloane MF, Teirstein AS. Estimated vs actual values for dead space/tidal volume ratios during incremental exercise in patients evaluated for dyspnea. *Chest* 1994; 106: 131-136.
21. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 194-201.
22. Buys R, Coeckelberghs E, Vanhees L, Cornelissen VA. The oxygen uptake efficiency slope in 1411 Caucasian healthy men and women aged 20–60 years: reference values. *European journal of preventive cardiology* 2015; 22: 356-363.
23. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal* 2012; 33: 2917-2927.
24. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57: 140-145.
25. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama* 2009; 301: 2024-2035.

26. Kriemler S, Keller H, Saigal S, Bar-Or O. Aerobic and lung performance in premature children with and without chronic lung disease of prematurity. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2005; 15: 349-355.
27. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, Riley SP, Outerbridge EW. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155: 1925-1929.
28. MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Henderson L, Adatia I, Majaesic C, Lovering AT, Thompson RB, Nicholas D, Thebaud B, Stickland MK. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax* 2016; 71: 1012-1019.
29. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgraduate medicine* 2010; 122: 68-86.
30. Elbehairy AF, Guenette JA, Faisal A, Ciavaglia CE, Webb KA, Jensen D, Ramsook AH, Neder JA, O'Donnell DE. Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD. *European Respiratory Journal* 2016; 48: 694-705.
31. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. Exercise Testing to Evaluate Patients with Pulmonary Vascular Disease 1–3. *American Review of Respiratory Disease* 1984; 129: S93-S95.
32. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.
33. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-435.

34. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 194-201.
35. Nuyt Anne M. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clinical Science* 2008; 114: 1-17.
36. Yzydorczyk C, Comte B, Cambonie G, Lavoie J-C, Germain N, Shun YT, Wolff J, Deschepper C, Touyz RM, Lelièvre-Pegorier M. Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. *Hypertension* 2008; 52: 889-895.
37. Pladys P, Sennlaub F, Brault S, Checchin D, Lahaie I, Le NL, Bibeau K, Cambonie G, Abran D, Brochu M, Thibault G, Hardy P, Chemtob S, Nuyt AM. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1580-1588.
38. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, Neder JA, O'Donnell DE. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191: 1384-1394.
39. Jones JH, Zelt JT, Hirai DM, Diniz CV, Zaza A, O'Donnell DE, Neder JA. Emphysema on Thoracic CT and Exercise Ventilatory Inefficiency in Mild-to-Moderate COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016.
40. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, Stocks J. The EPICure study: Maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2009.

41. MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Hendson L, Adataia I, Majaesic C, Lovering AT, Thompson RB, Nicholas D, Thebaud B, Stickland MK. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax* 2016.
42. Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 1443-1448.
43. Péronnet F, Aguilaniu B. Ventilation pulmonaire et alvéolaire, échanges gazeux et gaz du sang à l'exercice en rampe. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012; 29: 1017-1034.



## Figure legends

**Figure 10: Comparison of breathing pattern during exercise between young adults born preterm with and without BPD and term controls.** Data are presented as mean  $\pm$  SD. A) Respiratory rate and B) Tidal volume ( $V_T$ ) as a function of pulmonary ventilation ( $V_E$ ) at rest and at 25, 50, 75, and 90% of  $VO_{2peak}$ . C)  $V_T$  as a function of respiratory rate at rest and 25, 50, 75, and 90% of  $VO_{2peak}$ . Preterm-born individuals with BPD display a different breathing pattern marked by lower  $V_T$  initially compensated by higher respiratory rate.

## Footnotes

**Table 2:** Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless specified otherwise.

PDA: patent ductus arteriosus, ROP: retinopathy of prematurity. Severe brain lesion is defined as grade 3-4 intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia. Severe ROP is defined as stage 3 and above or requiring laser treatment \*Comparison between term and preterm without BPD,  $p < 0.05$ . † Comparison between term and preterm with BPD,  $p < 0.05$ .

**Table 3:** Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless specified otherwise.

FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, FEF<sub>25-75</sub>: forced mid-expiratory flow, MMV: maximal voluntary ventilation. \*Comparison between term and preterm without BPD,  $p < 0.05$ . †Comparison between term and preterm with BPD,  $p < 0.05$ . ‡Comparison between preterm without BPD vs. BPD,  $p < 0.05$ .

**Table 4:** Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless specified otherwise.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure,  $V_E$ : pulmonary ventilation,  $VO_2$ : oxygen consumption, LBM: lean body mass,  $V_D/V_T$ : dead space-tidal volume ratio, OUES:

oxygen uptake efficiency slope, BSA: body surface area,  $\text{VCO}_2$ : carbon dioxide volume exhaled,  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ : oxygen uptake-work rate relationship. Ventilatory reserve is calculated as  $1 - (\text{V}_{\text{Epeak}}/\text{maximal voluntary ventilation})$ . \*Comparison between term and preterm without BPD,  $p < 0.05$ . †Comparison between term and preterm with BPD,  $p < 0.05$ . ‡Comparison between preterm without BPD vs. BPD,  $p < 0.05$ .

**Table 5:** Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless specified otherwise.

$\text{VT}_h$ : ventilatory threshold,  $\text{V}_E$ : pulmonary ventilation,  $\text{VO}_2$ : oxygen consumption. \*Comparison between term and preterm without BPD,  $p < 0.05$ . † Comparison between term and preterm with BPD,  $p < 0.05$ .

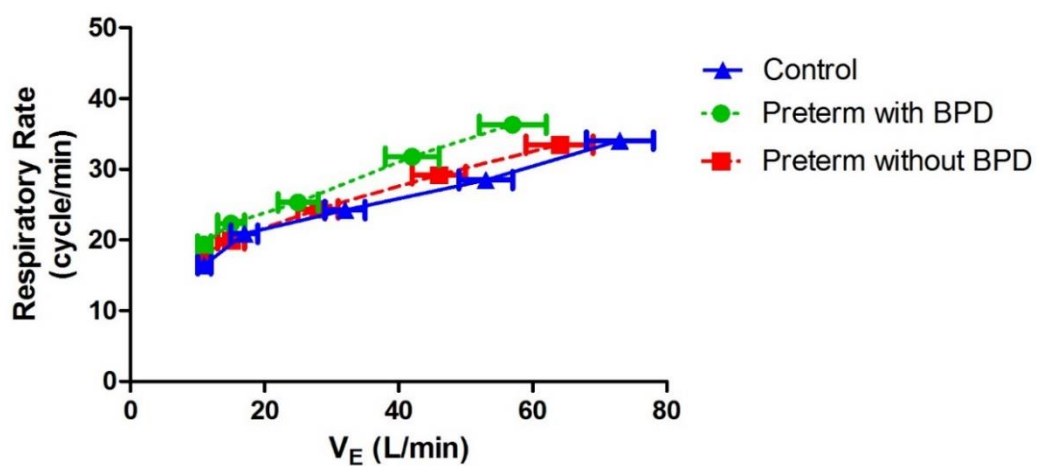


Figure 10: A) Respiratory rate as a function of pulmonary ventilation ( $V_E$ )

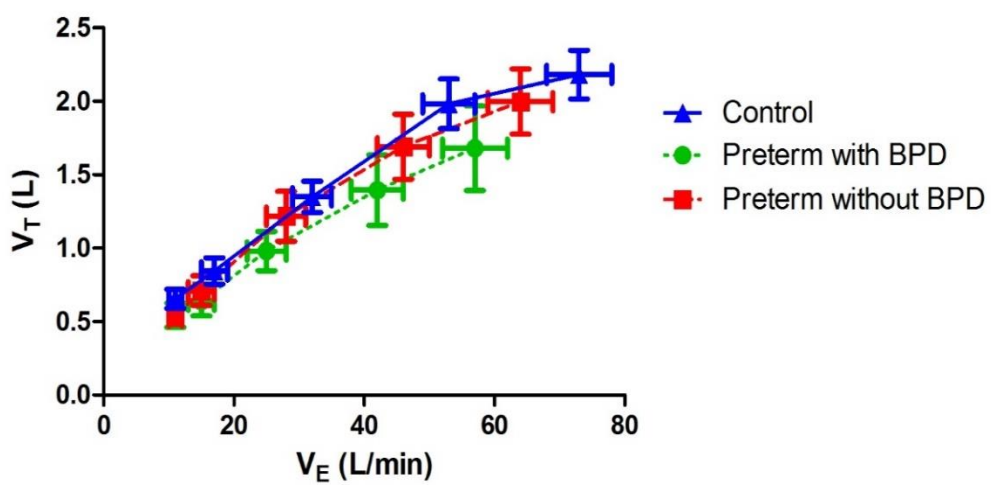


Figure 10: B) Tidal volume ( $V_T$ ) as a function of pulmonary ventilation ( $V_E$ )

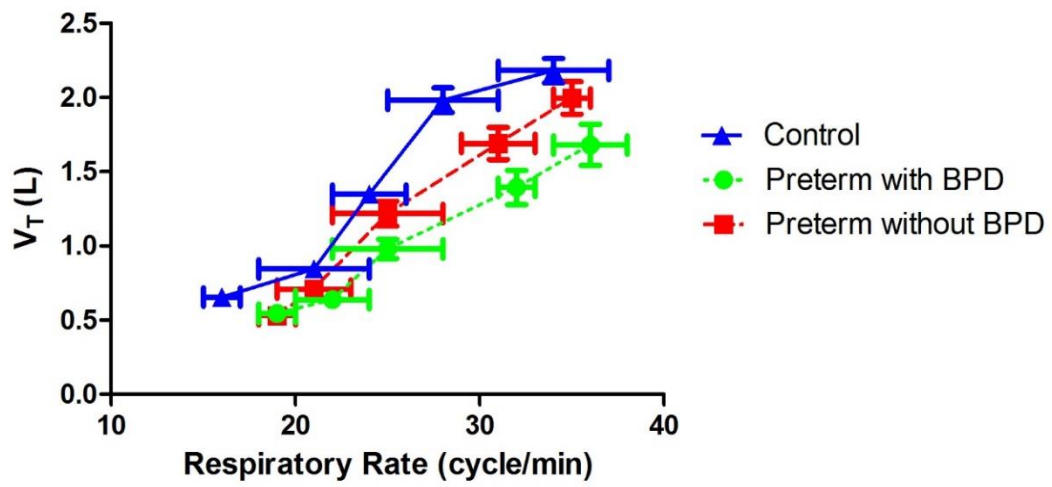


Figure 10: C) Tidal volume ( $V_T$ ) as a function of respiratory rate

Table 2: Study population characteristics

	<b>Preterm with BPD</b>	<b>Preterm without BPD</b>	<b>Term</b>
	N=24	N=47	N=71
<b>Neonatal characteristics</b>			
Gestational age, weeks	26.7 ± 1.5	27.4 ± 1.4	39.5 ± 1.1
Birthweight, g	808 ± 161	1045 ± 239	3348 ± 374
Male sex, n (%)	13 (54)	19 (40)	30 (42)
Antenatal steroids, n/N (%)	9/20 (45)	16/41(39)	-
Surfactant, n/N (%)	17/24 (71)	12/42 (29)	-
Median days of ventilation (IQR)	45 (27, 58)	14 (1, 32)	-
Median days of oxygen (IQR)	94 (67, 122)	24 (4, 52)	-
Postnatal steroids, n/N (%)	12/22(55)	7/41(17)	-
PDA n/N (%)	4/22 (18)	2/41 (5)	-
Late-onset sepsis, n/N (%)	3/22 (14)	7/42 (17)	-
Severe brain lesions, n/N (%)	1/24 (4)	1/43 (2)	-
Severe ROP, n/N (%)	2/24 (13)	1/46 (2)	-
Median days of hospitalization (IQR)	112 (95, 132)	70 (60, 85)	-
<b>Current health status</b>			
Age at assessment, years	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 2
Height, cm	165 ± 9	167 ± 9	171 ± 9
Weight, kg	61 ± 13	64 ± 12	69 ± 15

Body mass index, kg.m <sup>-2</sup>	23 ± 4	23 ± 3	23 ± 5
Lean body mass, kg	41 ± 16	43 ± 12	44 ± 13
Smoking, n (%)	7/24 (22)	11/47(24)	17/71 (23)
Asthma, n (%)	13 (54) <sup>†</sup>	18 (38)*	7 (10)
Inhaled bronchodilators, n (%)	4 (25) <sup>†</sup>	9 (19)*	3 (4)
Inhaled steroids, n (%)	5 (21) <sup>†</sup>	8 (17)	4 (6)

Table 3: Comparison of pulmonary function tests between groups

	<b>Preterm with BPD</b>	<b>Preterm without BPD</b>	<b>Term</b>	<b>Mean difference (95% CI) No BPD vs. Term</b>	<b>Mean difference (95% CI) BPD vs. Term</b>
	N=24	N=47	N=71		
FEV <sub>1</sub> , % predicted	84 ± 17†‡	96 ± 10*	104 ± 11	-8 (-14, -3)	-20 (-27, -13)
FVC, % predicted	96 ± 13†‡	105 ± 10	108 ± 12	-4 (-9, 2)	-13 (-20, -6)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	86 ± 13†	91 ± 10	95 ± 8	-4 (-8, 1)	-9 (-14, -3)
FEF <sub>25-75</sub> , % predicted	59 ± 24†‡	71 ± 17*	87 ± 18	-16 (-24, -8)	-28 (-39, -17)
FEV <sub>1</sub> <70 %, n (%)	5 (24)†‡	1 (2)	0	-	-
FEV <sub>1</sub> /FVC <80 %, n (%)	7 (29)†‡	3 (6)	1 (1)	-	-
MVV, L/min	109 ± 30†	120 ± 33*	137 ± 35	-8(-1, -32)	-10(-1, -39)

Table 4: Cardiopulmonary variables at baseline and at peak effort

	<b>Preterm with BPD</b>	<b>Preterm without BPD</b>	<b>Term</b>
	N=24	N=47	N=71
<b>Cardiovascular variables</b>			
Baseline heart rate, beats/min	92 ± 18 <sup>†</sup>	91 ± 17*	84 ± 14
Peak heart rate, beats/min	182 ± 11	184 ± 9	183 ± 11
Baseline SBP, mm Hg	119 ± 16	120 ± 16	117 ± 13
Peak SBP, mm Hg	179 ± 19	187 ± 21	186 ± 22
Baseline DBP, mm Hg	70 ± 16	70 ± 11	69 ± 11
Peak DBP, mm Hg	76 ± 31	71 ± 17	73 ± 15
<b>Ventilatory variables</b>			
Baseline respiratory rate, breaths/min	19 ± 4 <sup>†</sup>	18 ± 5	18 ± 5
Peak respiratory rate, breaths/min	40 ± 10	39 ± 8*	43 ± 9
Baseline tidal volume, L	0.5 ± 0.2 <sup>†</sup>	0.6 ± 0.2*	0.7 ± 0.2
Peak tidal volume, L	1.8 ± 0.6 <sup>†</sup>	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.6
Baseline V <sub>E</sub> , L/min	11 ± 2	10 ± 3	11 ± 4
Peak V <sub>E</sub> , L/min	71 ± 23 <sup>†</sup>	81 ± 23	89 ± 30
Ventilatory reserve, %	33 ± 15	33 ± 16	35 ± 14
<b>Effort-dependent measures of exercise capacity</b>			
Peak VO <sub>2</sub> , L/min	1.8 ± 0.5 <sup>†</sup>	2.0 ± 0.6*	2.3 ± 0.7
Peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	30.4 ± 8.8	32.0 ± 6.5	33.8 ± 9.8
Peak VO <sub>2</sub> , ml/kg LBM/min	44.5 ± 8.1 <sup>†</sup>	47.2 ± 7.0	50.0 ± 11.8



Peak $\text{VO}_2$ , predicted %	$77 \pm 15^+$	$84 \pm 14^*$	$92 \pm 23$
Maximal load, Watt	$155 \pm 45^+$	$174 \pm 48$	$193 \pm 52$
<b>Respiratory efficiency indices</b>			
Baseline $V_D/V_T$ ratio, %	$35 \pm 10^+$	$34 \pm 8^*$	$30 \pm 7$
Peak $V_D/V_T$ ratio, %	$16 \pm 3^{+\ddagger}$	$15 \pm 2$	$14 \pm 2$
OUES	$2.1 \pm 0.6^+$	$2.2 \pm 0.6^*$	$2.5 \pm 0.7$
OUES/BSA	$1.1 \pm 0.3^+$	$1.1 \pm 0.2^*$	$1.3 \pm 0.3$
$V_E\text{-VCO}_2$ slope	$32.0 \pm 4.6$	$32.9 \pm 5.9$	$31.9 \pm 5.3$
$\Delta\text{VO}_2/\Delta W$ , $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{W}^{-1}$	$8.6 \pm 1.7^+$	$8.9 \pm 1.6^*$	$9.7 \pm 1.5$

Table 5: Cardiopulmonary variables at ventilatory anaerobic threshold

	<b>Preterm with BPD</b>	<b>Preterm without BPD</b>	<b>Term</b>
	N=14	N=39	N=63
Time to reach VT <sub>h</sub> , min.	8.0 ± 1.0†	8.2 ± 1.5*	9.2 ± 1.5
Load, Watt	105 ± 35†	106 ± 37*	124 ± 37
Respiratory rate, breaths/min	28 ± 8	27 ± 7	26 ± 5
Tidal volume, L	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.6	1.8 ± 0.5
V <sub>E</sub> , L/min	41 ± 11	40 ± 12	45 ± 14
VO <sub>2</sub> , predicted %	59 ± 19	58 ± 11*	66 ± 17
Respiratory Exchange Ratio	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.08

## CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude a montré que de jeunes adultes nés prématurément avec et sans DBP ont un  $\text{VO}_2$  pic absolu significativement réduit par rapport à un groupe contrôle né à terme. La même significativité est retrouvée sur la charge maximale atteinte avec un même niveau d'effort sur l'échelle de Borg. Cependant une fois les résultats normalisés au poids, les jeunes adultes nés prématurés atteignent un niveau de capacité à l'exercice similaire aux contrôles, mais les valeurs restent plus faibles. Ce cas de figure s'est déjà présenté dans des études précédentes de la littérature. Il a aussi été montré que le  $\text{VO}_2$  mesuré sur tapis et vélo était significativement corrélé au poids. Cependant, l'utilisation de l'ergomètre est tout de même suggérée. En plus des ajustements classiques de  $\text{VO}_2$  pic qui existent dans la littérature, nous avons donc décidé d'analyser la consommation d'oxygène une fois normalisée à la masse corporelle maigre ( $\text{VO}_{2\text{LBM}}$ ). La masse corporelle sèche est la masse musculaire intervenant à l'effort (66). Cette comparaison nous a paru essentielle, puisque deux sujets avec un même poids n'ont pas nécessairement la même composition corporelle. Ici les adultes prématurés avec DBP ont montré une réduction significative du  $\text{VO}_{2\text{LBM}}$  comparé au groupe né à terme. La réduction chez les patients sans DBP n'apparaît pas comme significative, mais reste notablement réduite. Il faut noter que la division du groupe des adultes nés prématurés altère la puissance statistique de nos tests.

L'originalité de cette étude réside dans un premier temps dans l'analyse de l'influence de la DBP chez de jeunes adultes nés prématurés, en comparant cette population à la fois à de jeunes adultes nés prématurément sans dysplasie, mais aussi à des sujets contrôles nés à terme et ce lors d'un effort intense. Il est important de rappeler que l'utilisation de l'exercice physique a été choisie ici pour mettre nos sujets en état de stress de façon à faire ressortir au mieux les troubles cardiopulmonaires qui pourraient exister. L'utilisation d'index de rendement ventilatoire ainsi que l'analyse du modèle respiratoire pendant l'effort chez une population d'adultes nés prématurément que ce soit avec et sans DBP n'a jamais été fait dans la littérature à notre connaissance.

Comme décrit dans la littérature, les jeunes adultes nés prématurément ont montré une diminution de la fonction pulmonaire par rapport au groupe contrôle, et ceux avec ou sans DBP. Ici on ne peut pas parler d'obstruction respiratoire mais plutôt d'une limitation du flux respiratoire,

car le coefficient de Tiffeneau reste au-dessus de 90 % pour les sujets sans DBP. Cependant, soulignons que les patients prématurés avec dysplasie ont montré une réduction significative de la fonction pulmonaire en comparaison non seulement aux sujets nés à terme, mais aussi à leur « semblable » sans DBP. Il est normal de trouver une diminution de la fonction pulmonaire chez les adultes nés prématurément par rapport aux sujets contrôles. En effet, il a été montré que les propriétés des voies respiratoire et la quantité de bronchioles pulmonaires sont déterminées en partie par le temps de « gestation ». Les deux principaux déterminant du développement pulmonaire pendant la grossesse sont le développement fœtal et le temps de grossesse lui-même (62).

Le fait que le groupe des prématurés ait une fréquence cardiaque au repos plus haute pourrait confirmer les études parlant d'atteinte de la fonction cardiaque comme la perfusion sanguine (29, 63). Cependant, il est important de rappeler que les participants contrôles consacrent environ quinze minutes par jour de plus à pratiquer des activités physiques que l'ensemble des sujets prématurés. De fait, la pratique d'activité sportive ayant tendance à faire diminuer le rythme cardiaque au repos, il se peut que la fréquence cardiaque des prématurés ne soit pas haute. Celle des contrôles serait abaissée en réponse à un temps d'activité quotidienne plus important (42).

Pour analyser si la fonction pulmonaire était le facteur limitant à l'effort, nous avons regardé la réserve ventilatoire. Les recommandations cliniques suggèrent qu'une atteinte de la fonction pulmonaire est le facteur limitant lors d'un effort si cette réserve descend sous 20 % (66, 67). Malgré une diminution significative de la fonction et de la ventilation pulmonaire pour le groupe des prématurés avec et sans DBP par rapport au sujet contrôle tout au long de l'effort, ils ont montré une conservation de leur réserve ventilatoire. Elle est aux alentours de 30 % ce qui correspond parfaitement aux recommandations cliniques (67). Si la fonction pulmonaire avait été, seule, le facteur limitant de la capacité à l'exercice, alors cette valeur aurait dû diminuer en dessous de 20 % (27).

Au repos, les participants nés prématurément avec et sans DBP ont un ratio espace mort-volume courant significativement plus élevé que les sujets nés à terme. Physiologiquement, cela se traduit par une augmentation significative de l'air ventilé, c'est-à-dire inspiré et expiré, mais non perfusé (43) et donc non utilisé dans l'organisme.

Très peu d'information sur le seuil ventilatoire existe dans la littérature. C'est la zone durant laquelle tout le mécanisme d'adaptation à l'effort se met en marche. Dans notre cas, le  $\text{VO}_2$  au SV est d'environ 50-65% de la valeur prédite, ce qui suit les recommandations cliniques pour tous les participants (66). Cependant, les sujets prématurés avec et sans DBP atteignent le SV significativement plus tôt que les sujets du groupe contrôle, avec une capacité à l'exercice significativement plus faible. Ce résultat suggère une utilisation du substrat glycolytique précoce (67) et une hyperventilation diminuée contribuant à la régulation de l'équilibre acido-basique (47, 68). Cependant il est important de souligner qu'il y a hyperventilation pour éliminer le  $\text{CO}_2$  métaboliquement produit en réponse à l'augmentation de la charge (43, 67, 68). La charge au SV étant significativement plus faible pour les prématurés, il est normal de noter cette diminution de  $\text{VCO}_2$  et de ventilation pulmonaire.

Tracer la courbe de  $\text{Ve}$  en fonction du  $\text{VCO}_2$  permet de quantifier justement la ventilation pulmonaire requise à l'élimination du  $\text{VCO}_2$  métabolique (46). Comme expliqué dans la revue de littérature, cette relation est déterminée par la pression artérielle en  $\text{CO}_2$  et le ratio espace mort-volume courant. Ici il n'y a pas de différence au niveau de la réponse ventilatoire pulmonaire au  $\text{CO}_2$  expiré. Cela montre donc que tous les participants ont la même sensibilité au  $\text{VCO}_2$  ainsi que la même « efficacité ventilatoire ». Les participants à cette étude, prématurés comme contrôles, ont un coefficient linéaire de cette relation légèrement supérieur aux recommandations cliniques qui conseillent d'avoir un coefficient directeur strictement inférieur à 30 (66). Les sujets sont donc légèrement déconditionnés par un manque d'exercice et non pas par une pathologie pulmonaire ou vasculaire apparente. En effet, en comparaison à une population « saine » qui a subi un test de  $\text{VO}_2\text{max}$  sur ergomètre, l'ensemble des sujets, prématurés comme contrôles, apparaissent peu entraînés (68).

L'indice de l'efficacité d'absorption d'oxygène, OUES, a montré que la réserve cardio-pulmonaire n'est pas la même entre un sujet prématuré (avec et sans DBP) et un sujet né à terme. De plus, même lorsque le OUES est normalisé par la surface corporelle (BSA), la réduction entre jeunes adultes nés prématurés et sujets contrôles reste significative. Cet index a la particularité d'intégrer non seulement le versant inspiratoire de l'efficacité ventilatoire ( $\text{VO}_2$ ), mais aussi les fonctions cardiovasculaires et musculo-squelettiques (47). Pour atteindre un même niveau en  $\text{O}_2$ , les participants nés prématurément vont être obligés de ventiler significativement plus que les

sujets contrôles. En fait, plus le coefficient directeur est important, plus la courbe augmente rapidement et plus l'absorption en  $O_2$  se fait efficacement. *Hollenberg et al.* ont récemment montré que des sujets sans pathologie aux alentours d'une soixantaine d'années présentaient un index d'OUES d'environ 2 (47). Ici les sujets avec DBP ayant une réduction significative et une valeur d'index de 2.1 montrent clairement l'atteinte sous-maximale qui existe déjà chez cette population. Cela signifie qu'une fois arrivés à un âge plus avancé, les sujets avec DBP présenteront des risques pulmonaires plus importants. En comparaison à une large population sans pathologie, Buys et al. ont montré que pour une population de la même tranche d'âge que la nôtre (20-30ans), l'indice OUES doit être aux alentours de  $3.1 \pm 0.6$  et  $1.7 \pm 0.3$  lorsqu'il est normalisé (69). Ces résultats reflètent le manque de pratique d'activité physique chez la population de cette étude. Cependant, il est important de noter que le OUES peut augmenter avec l'entraînement (69). Cela laisse suggérer que cette atteinte sous-maximale pourrait être compensée par une augmentation du temps d'exercice physique quotidien.

Quand le volume courant est exprimé en fonction de la fréquence respiratoire, cela représente le patron ou encore le modèle respiratoire, c'est-à-dire la façon dont la ventilation pulmonaire est modulée tout au long de l'exercice (70). Cette modulation est en grande partie influencée par l'espace mort anatomique. Le volume d'air respiré par minute (ventilation pulmonaire) est directement proportionnel au produit du  $V_T$  par BF. Chez les sujets contrôle, ce patron apparaît comme une fonction sigmoïde que l'on peut diviser en trois parties. Tout d'abord, il y a la phase d'effort modérée durant laquelle le volume courant n'augmente que très peu alors qu'il y a une nette augmentation de la fréquence respiratoire. Ensuite, il y a une phase d'adaptation à l'effort qui correspond au seuil ventilatoire, SV, pendant laquelle le volume courant et la fréquence respiratoire augmentent linéairement. Enfin, c'est l'effort intense. La fréquence respiratoire se stabilise alors que l'amplitude du volume courant continue d'augmenter. Ce patron suit les résultats proposés par les études précédentes de la littérature (43, 46). En comparaison, la courbe représentative du modèle respiratoire paraît plus linéaire chez les participants prématurés avec et sans DBP, la différence étant plus marquée chez les sujets présentant une dysplasie broncho-pulmonaire. Une contrainte sur le volume courant est à noter avec une compensation par une fréquence respiratoire augmentée tout au long de l'exercice, pour les sujets prématurés par rapport aux sujets contrôles.

Cependant, au pic de l'effort, la fréquence respiratoire des participants nés à terme est plus haute que celle des jeunes adultes nés prématurément.

La force principale de cette étude a été la participation complète de tous les participants avec un haut taux de réussite sur l'ensemble des tests. Diviser notre population de jeunes adultes prématurés suivant la dysplasie broncho-pulmonaire nous a permis de mettre l'accent sur l'influence de cette dernière. Cependant nous avons diminué notre puissance statistique. Par contre, le fait que le sujet contrôle fasse parti de l'entourage du patient prématuré et soit apparié permet d'avoir une meilleure précision statistique que s'il avait été sélectionné au hasard.

Un autre point fort de cette étude a été l'intensité d'effort atteinte durant ces tests. Ici, nos deux groupes ont atteint un rythme cardiaque comparable supérieur à 90 % de la valeur prédite ( $220 - \text{âge}$ ) avec un RER supérieur à 1.2. Il a été montré que lorsque le RER est supérieur à 1.05, la variabilité test-retest était diminuée (65). C'est-à-dire que le test est fiable et même s'il devait être refait, les résultats seraient sensiblement les mêmes. Nous pouvons donc affirmer que tous les participants ont réalisé un effort intense et ont été un peu plus poussés que dans la littérature. C'est justement sur cette légère augmentation d'intensité de l'effort que les limitations sont les plus susceptibles d'apparaître. Il est donc essentiel de pousser les participants à la capacité maximale lors d'un test de  $\text{VO}_{2\text{max}}$ .

Un besoin d'approfondissement est donc encore nécessaire pour analyser cette différence d'adaptation du modèle respiratoire. Comme présenté dans la revue de littérature, en plus des échanges gazeux ont aussi été mesurés différents paramètres cardiaques grâce au PhysioFlow® (France) (70) tels que le volume du ventricule gauche en fin de diastole tout au long de l'effort ou encore le débit cardiaque. L'oxygénation du muscle pendant l'effort a aussi été mesurée par spectroscopie infrarouge (OxyMon, Artinis, Netherlands) (71). Grâce à ces données, nous pourrions être capables d'analyser l'ensemble de chaînes de l'oxygène de l' $\text{O}_2$  inspiré jusqu'à son utilisation dans le muscle (42), et ceux chez une population de jeunes adultes nés prématurément en comparaison à des sujets contrôles matchés nés à terme.

## CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Bien que les résultats des tests de fonction pulmonaire suivent les recommandations cliniques, les prématurés avec et sans DBP présentent une limitation du flux respiratoire par rapport aux sujets contrôles. Cette limitation semble plus marquée chez les sujets avec DBP. Pour certains participants ayant une dysplasie, il y a clairement obstruction des voies respiratoires. Cet impact précoce de la fonction pulmonaire chez la population de jeunes adultes nés prématurés peut avoir une influence sur la qualité de vie de ces participants plus tard. Comme les patients nés prématurés présentent déjà une atteinte des valeurs sous-maximales, il est normal qu'ils soient assujettis à un plus gros risque de maladie pulmonaire à un âge plus avancé.

Comme la capacité à l'exercice et l'index d'OUES diminuent avec l'âge, il est grandement recommandé à tous les enfants ou adultes nés prématurément de participer à des activités physiques et sportives. Cela leur permettra d'augmenter leur performance, leur adaptabilité aux efforts quotidiens ainsi que diminuer le risque de développer des maladies pulmonaires à un âge plus avancé.

Un nombre de participants égal au travers des trois groupes, prématurés avec DBP, prématurés sans DBP et sujets contrôles, aurait pu augmenter légèrement la puissance statistique des analyses. Cependant, notre cohorte faisant partie d'une des plus grandes étudiées à ce jour, sur cette population spécifique, nous ne doutons pas de la « qualité » des résultats. Ce projet a donc permis d'analyser en détail la fonction pulmonaire ainsi que l'impact de la prématurité qui pourraient finalement se refléter à un autre niveau du système cardiopulmonaire et cardiovasculaire. Il est donc essentiel de poursuivre par la suite les analyses grâce aux autres mesures prises pendant les tests (PhysioFlow® et NIRS). De cette façon nous serons capables d'analyser la chaîne de l'oxygène chez une population de jeunes adultes nés prématurément dans son intégralité. Cette dernière étant composée des poumons, du système cardiaque et de l'oxygénation musculaire.



## CHAPITRE 7 PROTOCOLE DE TESTS ET D'ANALYSE

### 7.1 Protocole des tests

#### 7.1.1 Test de fonction pulmonaire

La spirométrie a été utilisée pour déterminer les volumes et flots respiratoires suite à une expiration forcée afin de mettre en évidence des signes d'obstructions des voies respiratoires. La fonction pulmonaire a été mesurée à deux moments :

1. Conditions normales (avant le test d'effort physique et avant prise d'un bronchodilatateur),
2. Post-bronchodilatateur (après le test d'effort physique et 15 minutes après administration du bronchodilatateur).

La technique est réalisée selon les standards du American Thoracic Society (59, 72). Le participant est debout durant la procédure (annexe A).

#### Procédure de mesure de la Capacité Vitale Forcée

- La manœuvre de CVF se compose de trois phases distinctes : 1) inspiration maximale ; 2) une première expiration « explosive » et complète ; et 3) une nouvelle complète jusqu'à la fin du test.
- Une démonstration de la technique appropriée doit être effectuée.
- Le patient doit inspirer rapidement et à fond, l'embout buccal de l'appareil doit alors être mis en place (si ce n'est déjà fait) en s'assurant que les lèvres sont bien refermées dessus et que la langue ne vient pas l'obstruer.
- Il faut ensuite démarrer la manœuvre de CVF sans attendre. Des réductions de DEP et de VEMS sont observées lorsque l'inspiration qui précède immédiatement l'expiration forcée est lente et/ou lorsqu'il y a une pause à la capacité pulmonaire totale (CPT) trop longue. Par conséquent, il est important que l'inspiration soit rapide et que la pause inspiratoire soit la plus courte possible (au maximum 1-2 s). Le test part du principe que l'expiration forcée fait suite à une inspiration maximale, que le patient doit donc impérativement prendre avant de commencer la manœuvre de CVF.

- Il faut demander au patient d'expirer « violemment », et non pas simplement de souffler, et de vider ses poumons au maximum. Pendant la manœuvre, il faut encourager le patient avec un langage corporel approprié et des phrases telles que « continuez, encore, encore ».
- Il est particulièrement utile d'observer le patient de temps en temps pour repérer une détresse éventuelle, tout en observant le tracé ou l'affichage à l'écran pendant le test, pour obtenir un effort maximal. Si le patient se plaint d'étourdissements, il faut arrêter la manœuvre, car elle peut provoquer une syncope à cause d'une interruption prolongée du retour veineux au thorax.

*Procédure pour la manœuvre de réversibilité par bronchodilatateur*

- S'assurer que le participant n'a pris aucun bronchodilatateur dans les **4** dernières heures pour un **bêta-2-agoniste à courte action** (*Ventolin* - salbutamol, albuterol – *Bricanyl* - terbutaline) ou 12 heures pour un bêta-agoniste à longue action (*Serevent*, *Advair* – salmeterol – *Oxeze* -formoterol). Si c'est le cas, l'indiquer. Le test ne sera pas valide.
- S'assurer que le participant n'a pas fumé dans la dernière heure. Si c'est le cas, l'indiquer. Le test peut tout de même être réalisé.
- Administrer du **salbutamol 400 µg** par aérosol doseur avec chambre d'espaceur.
- Répéter la spirométrie après 15 minutes.

*Indices (variables) relevés (conditions normales, post-bronchodilatateur):*

- Plus haute Capacité vitale forcée (CVF) – en litre (L) et % prédit
- Plus haut Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS) – en L et % prédit
- Ratio VEMS/CVF
- Débit Expiratoire Maximal entre 25 % et 75 % de la CVF (DEM25-75) – en L et % prédit
- Débit Expiratoire de pointe (DEP) – en L et % prédit

Pour confirmer la validité des mesures, pour chaque test, les critères d'acceptabilité et de répétabilité rencontrés ont été vérifiés (voir tableau 12 et figure 12)

Évaluation intra-manœuvre
<p>Les spirogrammes individuels sont « acceptables » si :</p> <p><b>Ils ne comportent pas :</b></p> <p><b>d'artefacts [3]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toux pendant la première seconde de l'expiration ;</li> <li>- Fermeture de la glotte modifiant la mesure ;</li> <li>- Arrêt prématuré ;</li> <li>- Effort sub-optimal pendant toute la manœuvre ;</li> <li>- Fuite ;</li> <li>- Embout buccal obstrué.</li> </ul> <p><b>Ils indiquent un bon début</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume extrapolé &lt; 5 % de la CVF, ou 0,15 L si cette valeur est plus élevée</li> </ul> <p><b>Ils indiquent une expiration satisfaisante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée ≥ 6 s (3 s pour les enfants) ou un plateau dans la courbe volume-temps ou le patient ne peut pas ou ne doit pas continuer à expirer</li> </ul>
Évaluation inter-manœuvres
<p>Après avoir obtenu trois spirogrammes acceptables, effectuer les vérifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'écart entre les deux valeurs les plus élevées de la CVF ne doit pas dépasser 0,150 L</li> <li>- L'écart entre les deux valeurs les plus élevées du VEMS ne doit pas dépasser 0,150 L</li> <li>- Si ces deux critères sont remplis, le test peut être arrêté</li> <li>- Si ces deux critères ne sont pas remplis, poursuivre le test jusqu'à ce que</li> <li>- Les deux critères soient remplis avec l'analyse de spirogrammes acceptables supplémentaires ou</li> <li>- Au total huit tests ont été effectués (facultatif) ou</li> <li>- Le patient ne peut pas ou ne doit pas continuer</li> </ul> <p>Sauvegarder, au minimum, les trois manœuvres satisfaisantes</p>

Tableau 6 : Résumé des critères d'évaluation inter- et intra- manoeuvres

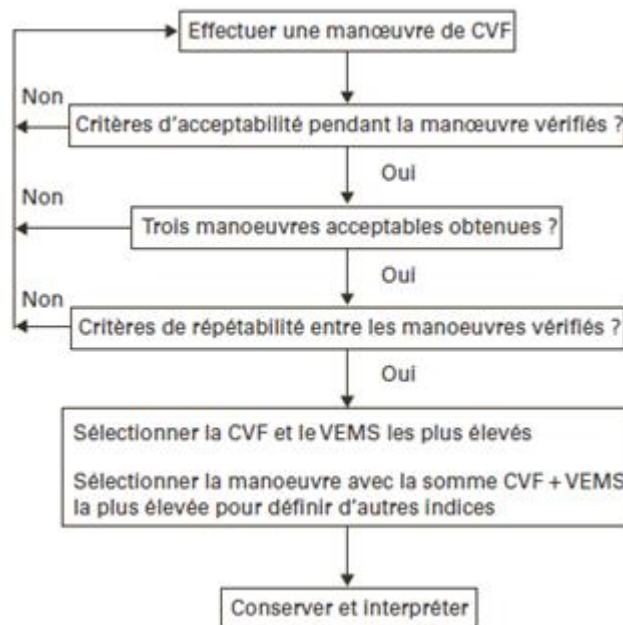


Figure 10 : Critères d'acceptabilité et répétabilité. CVF : Capacité Vitale Forcée ; VEMS : Volume Expiré Maximal lors de la première Seconde

En plus de la mesure de la Capacité maximale forcée, il faut faire une mesure de la Ventilation Volontaire Maximale par minute. Elle ne sera effectuée qu'une seule fois, et ce lors du test de la fonction pulmonaire pré- $\text{VO}_{2\text{max}}$ .

#### Procédure de mesure de la Ventilation Volontaire Maximale

- Lors de ce test, le sujet doit expirer et inspirer profondément pendant une quinzaine de secondes.
- Les inspirations et expirations doivent être les plus profondes et le plus rapides possible.
- Le test pourra être refait deux à trois fois maximum.
- Du fait que le test est éprouvant, il faut demander à chaque fois au patient comment il se sent (risque de vertige).
- Pour commencer, le technicien doit effectuer une démonstration appropriée de la technique.

- Toujours avec le même embout buccal que dans la procédure précédente, le patient devra respirer profondément et ceux de plus en plus rapidement. Le logiciel de mesure laisse un intervalle de 5 secondes pour permettre au sujet de prendre une inertie respiratoire.

## 7.1.2 Test d'effort physique

### 7.1.2.1 Matériel

Lors de chaque test d'effort, le participant doit être équipé de dix électrodes servant à relever l'électrocardiogramme. Leur placement est spécifié à la Figure 14. À cela sont ajoutés un brassard pour mesurer la pression artérielle (Fig. 12) et un masque pour évaluer le débit respiratoire pendant l'exercice. Le brassard doit être placé sur le bras gauche du participant. Il faut s'assurer que le capteur, en rouge sur la figure 12, soit bien situé sur l'artère (juste au-dessus du coude, paume vers le haut). Le masque, sur lequel est attaché le pneumotach, doit être placé de façon étanche autour de la bouche et du nez. Pour tester l'étanchéité, le patient place la paume de sa main sans pousser sur l'embout tout en expirant. Si une fuite d'air est présente, il faut remplacer le masque ou ajuster les sangles.



Figure 11 : Brassard



Figure 12 : Masque utilisé pendant test à l'effort

## 12-lead ECG Electrode Placement

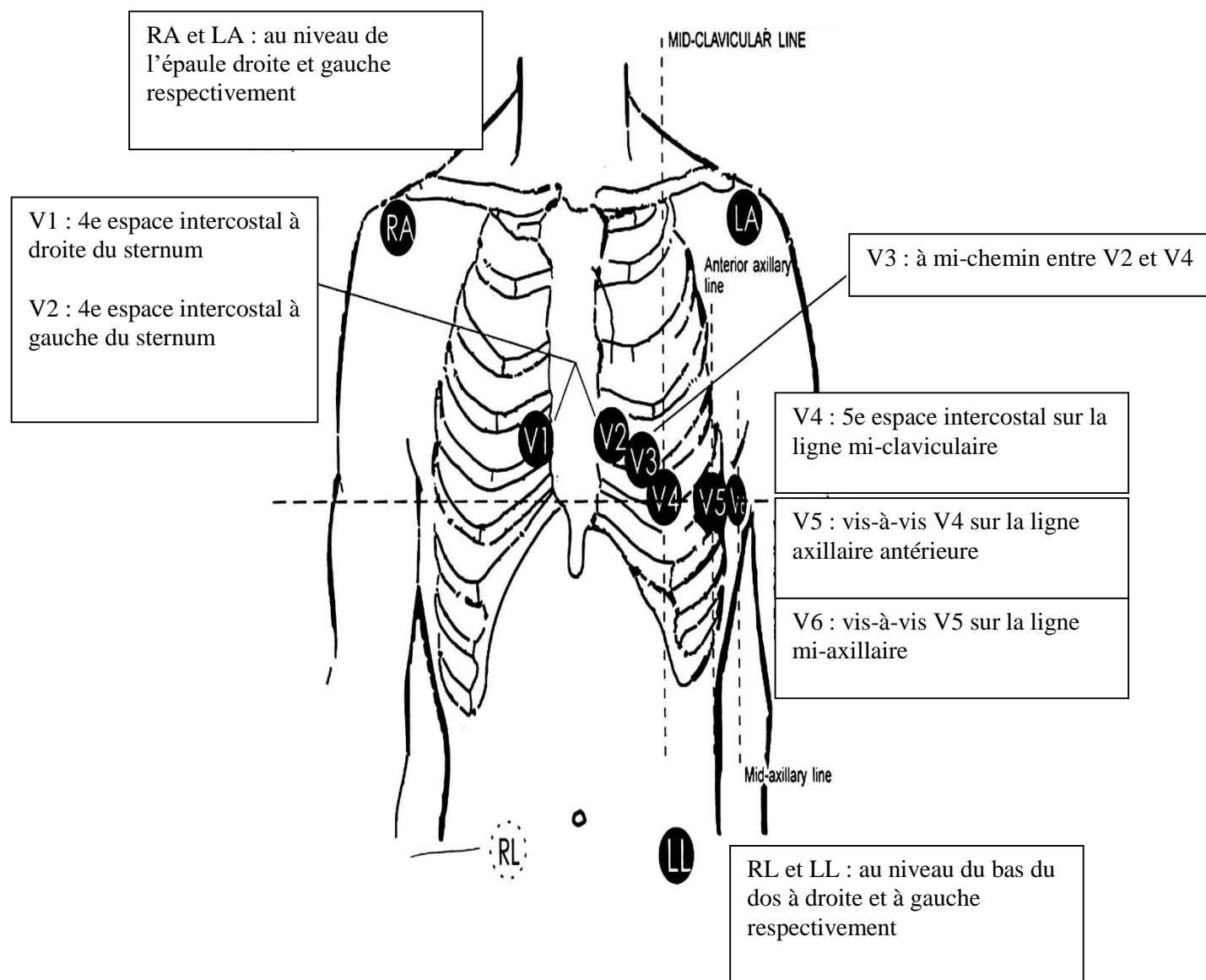


Figure 13 : Placement électrodes électrocardiogrammes

### 7.1.2.2 Explication du protocole

Avant de commencer le protocole de mesure, l'opérateur vérifie que le patient est équipé du matériel présenté dans la section précédente. Une fois prêt, le participant peut prendre place sur le vélo et régler la hauteur de la selle. La hauteur est correcte lorsque la jambe est tendue au moment où la pédale est au plus bas. Au préalable, chaque participant remplit le formulaire de Huet (58) (annexe A) qui permet de déterminer une  $VO_{2max}$  théorique relative en (ml/min/kg). D'après la formule suivante  $P_{théo} = (VO_{2maxthéo} * Poids - 250) / 10.3$ , on peut calculer une puissance maximale théorique associée au  $VO_{2max}$  théorique de chaque participant.

Le protocole « en rampe » se déroule comme suit, le participant reste assis trois minutes sans bouger ni parler pendant lequel on enregistre ses données respiratoire et cardiaque au repos. Ensuite le patient s'échauffe pendant 3 minutes à 20 % de sa puissance maximale théorique calculée. À la fin de l'échauffement, la charge augmente toutes les minutes pendant 10 paliers jusqu'à ce que la puissance maximale théorique soit atteinte. Tout au long du test, le sujet doit conserver une fréquence de pédalage de 70 tours par minute.

Les critères de validité des tests sont l'incapacité du participant à continuer l'effort, une fréquence cardiaque supérieure à 90 % de la valeur prédite, et un ratio d'échange respiratoire supérieur à 1.2. La fréquence cardiaque théorique est calculée suivant la formule  $FC_{théo} = 220 - \text{âge}$ .

Une fois le maximum atteint et les critères de validité remplis, le participant rentre dans une phase de récupération de six minutes. Pendant les trois premières minutes, la récupération est active puisque le sujet continue de pédaler à 20 % de sa puissance maximale théorique calculée. Les 3 dernières minutes de récupération sont passives, le participant ne bouge pas. Cette phase de récupération est essentielle dans le cadre de l'étude pour comparer nos groupes, mais aussi pour éviter un choc vagal ou un malaise après un effort intense.

Comme il est compliqué de personnaliser un protocole de test à chaque participant, quatre protocoles de charge pour l'ergomètre ont été créés. Tout au long du test, l'opérateur montre une échelle de Borg (Figure 8), échelle de perception d'effort de 0 et 10, importante pour savoir comment se sent le patient. Après chaque test et pour chaque participant, le matériel doit être impérativement nettoyé et désinfecté en suivant le protocole ci-dessous.



Palier (W)	Palier initial (W)	Palier max (W)	Durée de chaque palier (min)
10	25	125	1
15	37.5	187.5	1
20	50	250	1
25	62.5	312.5	1

Tableau 7 : Table Protocole ergomètre détaillé

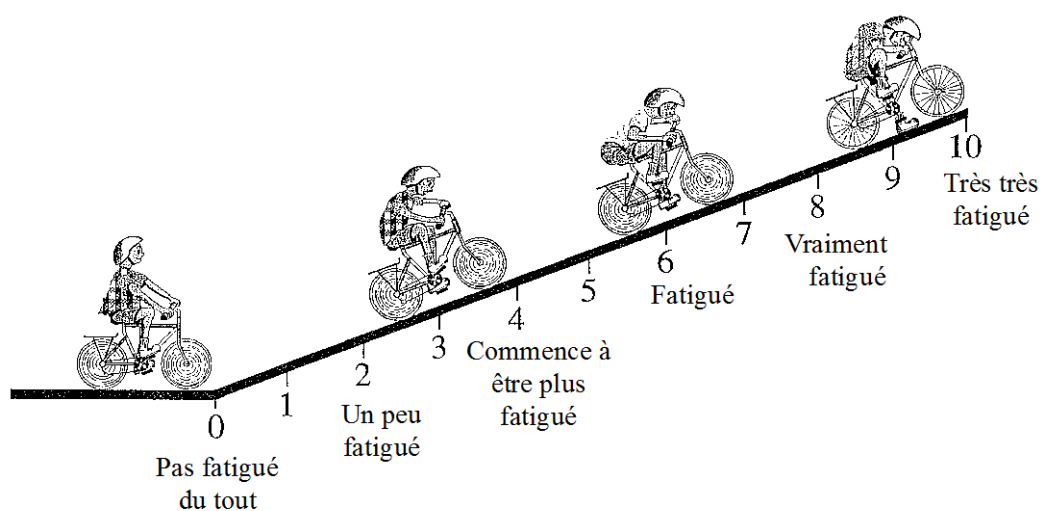


Figure 14 : Échelle de Borg utilisée en laboratoire

## 7.2 Automatisation des outils

Pour faciliter notre travail et laisser une pérennité autre que scientifique à notre approche, il nous est rapidement paru évident qu'il fallait automatiser les procédures d'analyse des données. Pour cela, une macro Excel simple d'utilisation a été développée. Dans cette sous-section, les outils choisis dans la littérature pour nos analyses physiologiques seront présentés. Ensuite la méthodologie appliquée au développement des macros Excel en accord avec ces outils sera expliquée.

### 7.2.1.1 Outils physiologiques

#### 7.2.1.2 Courbe $V_e/V_{CO_2}$

Une courbe a été tracée par participant puis le coefficient directeur a été relevé pour chaque sujet puis comparé entre groupes.

#### 7.2.1.3 OUES

Tout comme la courbe représentant  $V_e$  en fonction de  $V_{CO_2}$ , un tracé par participant a été fait. Ensuite les coefficients directeurs ont été relevés pour ensuite pouvoir analyser s'il existe des différences entre nos groupes.

#### 7.2.1.4 Seuil ventilatoire

Le SV1 est plus une zone de transition qu'un seuil (point précis). Il correspond à la puissance à partir de laquelle le  $V_e$  cesse d'augmenter linéairement avec la puissance et le  $VO_2$ . On peut donc le repérer facilement par le changement de pente de la relation  $V_e/VO_2$  (Équivalent respiratoire en  $O_2$ ). Cependant, ce changement de pente n'étant pas toujours évident à détecter, on peut l'amplifier en traçant sur un même graphique les deux équivalents respiratoires  $EqO_2$  ( $V_e/VO_2$ ) et  $EqCO_2$  ( $V_e/V_{CO_2}$ ) en fonction de la puissance ou du temps (Figure 20). Dans ce cas, SV1 correspond à la

zone dans laquelle  $EqO_2$  augmente alors qu' $EqCO_2$  reste stable. En cas de doute, les critères complémentaires représentant l'hyperventilation ont été utilisés tels que la chute de la pression téléexpiratoire en  $CO_2$  ( $PetCO_2$ ) et l'augmentation de la pression téléinspiratoire ( $PetO_2$ ) (Figure 21).

Ces méthodes de détermination du seuil ventilatoire sont donc des méthodes graphiques. Deux personnes analysent ces données séparément puis se concertent pour vérifier. Si les deux personnes n'arrivent pas à se mettre d'accord sur la détermination d'un seuil, une tierce personne vient faire les analyses graphiques.

#### 7.2.1.5 Autres Graphiques

La ventilation étant le reflet à la fois du volume courant ( $V_T$ ), mais aussi de la fréquence respiratoire (BF)  $BF$ ,  $V_e = V_T * BF$ , trois graphiques ont été tracés en plus (Figure 4, 5, 6, 7, 8 & 9). Le premier représente  $V_T$  en fonction de  $V_e$  et le second graphique,  $BF$  en fonction de  $V_e$ . Le troisième peut être vu comme un pattern respiratoire puisqu'il représente  $V_T$  en fonction de  $BF$  et est donc le reflet de l'évolution/modulation de la ventilation pulmonaire tout au long de l'exercice.

Ici l'analyse était plus qualitative puisqu'une courbe a été tracée par groupe permettant ainsi de comparer la « forme » du tracé et non le coefficient directeur.

### 7.2.2 Macro

Toutes ces macros se trouvent aujourd'hui sur l'ordinateur de la salle d'effort du CHU Sainte Justine. Elles ont été implantées dans le but premier de faciliter le travail de cette étude, mais aussi pour de futurs étudiants ayant à faire des tests pour d'autres sujets de recherche. À la fin d'un test, le fichier de données brutes se présente comme ci-dessous. Il est composé d'une trentaine de colonnes correspondant à toutes les mesures respiratoires effectuées lors du test.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Nom:	105-A	Prénom:	105-A					
2	Identification:	105-A	Date naissance:	24/04/1991					
3	Sexe:	féminin	Taille:	166					
4	Poids:	56	Age:	23					
5	BMI:	20,32							
6									
7	Time	t-tot	t-ph	Load	VTex	VTin	FICO2	FIO2	FECO2
8	min	s	min	W	L	L	%	%	%
9									
10	00:03	3,06	00:03	0	0,105	0	0,44	20,58	3,75
11	00:05	2,34	00:05	0	0,391	0,399	0,44	20,58	3,92
12	00:10	5,09	00:10	0	0,953	0,729	0,18	20,85	3,65
13	00:15	5,02	00:15	0	0,186	0,57	0,18	20,85	4,06
14	00:19	4,39	00:19	0	0,492	0,394	0,87	20,13	3,84
15	00:23	3,99	00:23	0	0,551	0,397	0,41	20,58	3,56
16	00:31	7,21	00:31	0	0,698	0,776	0,09	20,94	2,53
17	00:36	5,15	00:36	0	1,622	0,427	0,3	20,73	4,52
18	00:42	6,01	00:42	0	0,755	0,453	0,62	20,29	4,27
19	00:45	3,62	00:45	0	0,283	0,446	0,75	20,08	3,18
20	00:49	3,21	00:49	0	0,844	0,797	0,12	20,88	3,43
21	00:54	5,41	00:54	0	2,021	1,04	0,15	20,84	4,14
22	00:57	3,07	00:57	0	2,018	1,209	0,1	20,92	3,67
23	01:00	3,09	01:00	0	0,831	1,747	0,22	20,81	2,87
24	01:03	3,06	01:03	0	0,813	0,556	0,3	20,76	3,13

Figure 15 : Fichier Excel généré pour chaque test  $VO_{2max}$ 

### 7.2.2.1 Macro Moyenne

Cette macro est la première à utiliser. Elle permet d'effectuer moyenne toutes les 7 valeurs, des données afin que les données brutes aient une moins grande variabilité et ainsi que les calculs découlant de ce jeu de donnée soient plus précis. La méthode utilisée pour une colonne est montrée en exemple ci-dessous.

```

(General) Moyenne
Range("C7:C8").Select
ActiveSheet.Paste

'Moyennage du temps d'exercise
compteur = 10
deb = 10
fin = 16

colC:
Set ran = Worksheets("feuille2").Range("b" & deb & ":b" & fin)
Min = Application.WorksheetFunction.Min(ran)
Max = Application.WorksheetFunction.Max(ran)
Moy = ((Application.WorksheetFunction.Sum(ran) - Min - Max) / 5)
Worksheets("Feuil2").Range("C" & compteur).Value = Moy
compteur = compteur + 1
deb = fin + 1
fin = fin + 7

If fin < LigneMax Then GoTo colC

```

Figure 16 : Exemple code moyenne de la colonne C

La macro fonctionne comme ceci : pour chaque colonne ici la C, les sept premières cellules (10 à 16) sont sélectionnées. La plus petite et la plus grande valeur sont enlevées et une moyenne des 5 valeurs restantes est faite. La moyenne calculée est collée dans une seconde feuille Excel ('Feuil2') à la même colonne, ici C. Ensuite on prend les 7 cellules à partir de la deuxième cellule (11 à 17) et une nouvelle moyenne est calculée puis collée à la suite sur 'Feuil2' colonne C. La macro continue ainsi à calculer et lisser les données sur l'intégralité des données brutes exportée après un test de  $VO_{2max}$ .

### 7.2.2.2 Macro Calcul & Courbe

Cette macro réalise tous les calculs et trace toutes les courbes qui ont été nécessaires. Lorsque la macro est lancée, une boîte à texte apparaît dans laquelle est demandé à quelle valeur de charge le participant s'est échauffé. Une fois l'information entrée par l'utilisateur, la macro vient donc chercher toutes les données post échauffement nécessaire au traçage des courbes et qui ont été au préalable moyennées. L'exemple ci-dessous montre le code développé pour afficher les équivalents respiratoires sur le même graphique nécessaire à la détermination du seuil ventilatoire. En tout quatre courbes sont tracées avec cette macro, les équivalents respiratoires ( $Ve/VCO_2$  &  $Ve/VO_2$ ), pression téléexpiratoire et téléinspiratoire respectivement en  $CO_2$  &  $O_2$ , la courbe représentant l'efficacité ventilatoire ( $Ve = f(VCO_2)$ ) et enfin le OUES ( $VO_2 = \log(Ve)$ ). Pour un même patient, ces courbes sont présentées en exemple ci-après.

```
Function AffGraph(ValeurAvEx, ValeurEx)
'
' Fonction Graphique
' Créé le 25/05/2015 par J.Delfrate
'
ActiveCell.Select
Charts.Add
ActiveChart.ChartType = xlXYScatterSmooth
ActiveChart.SetSourceData Source:=Sheets("Feuil2").Range("AQ10", "AS" & (ValeurAvEx + ValeurEx)), PlotBy:=xlByColumns
ActiveChart.SeriesCollection(2).Name = """"Ve/VCO2""""
ActiveChart.SeriesCollection(3).Name = """"Ve/VO2""""
With ActiveChart
.HasTitle = True
.Axes(xlCategory, xlPrimary).HasTitle = True
.Axes(xlCategory, xlPrimary).AxisTitle.Characters.Text = "Temps"
.Axes(xlValue, xlPrimary).HasTitle = True
.Axes(xlValue, xlPrimary).AxisTitle.Characters.Text = "Ve/VCO2 et Ve/VO2"
End With

Charts.Add
ActiveChart.ChartType = xlXYScatterSmooth
```

Figure 17 : Code pour afficher courbe des Équivalents respiratoires

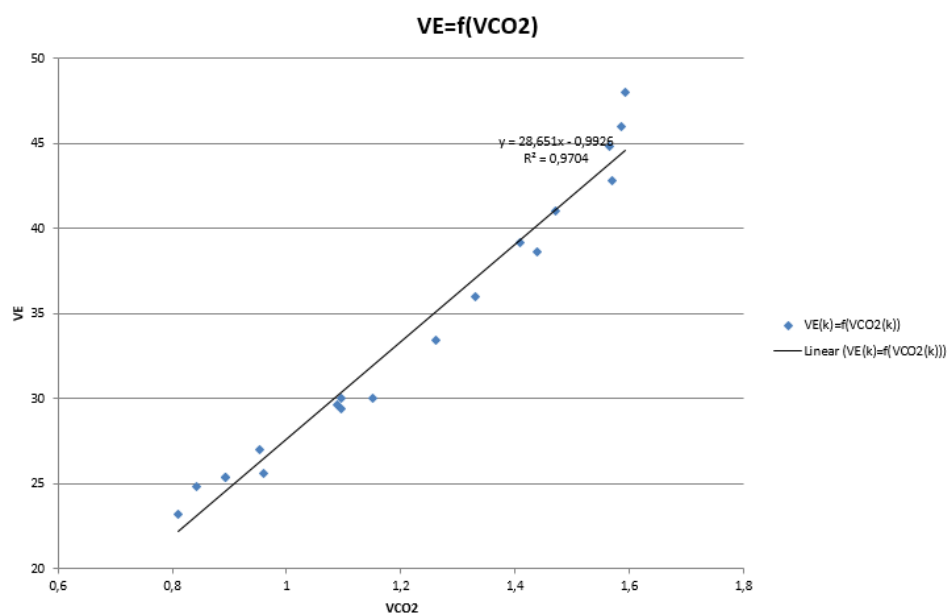


Figure 18: Exemple Ve en fonction de VCO2

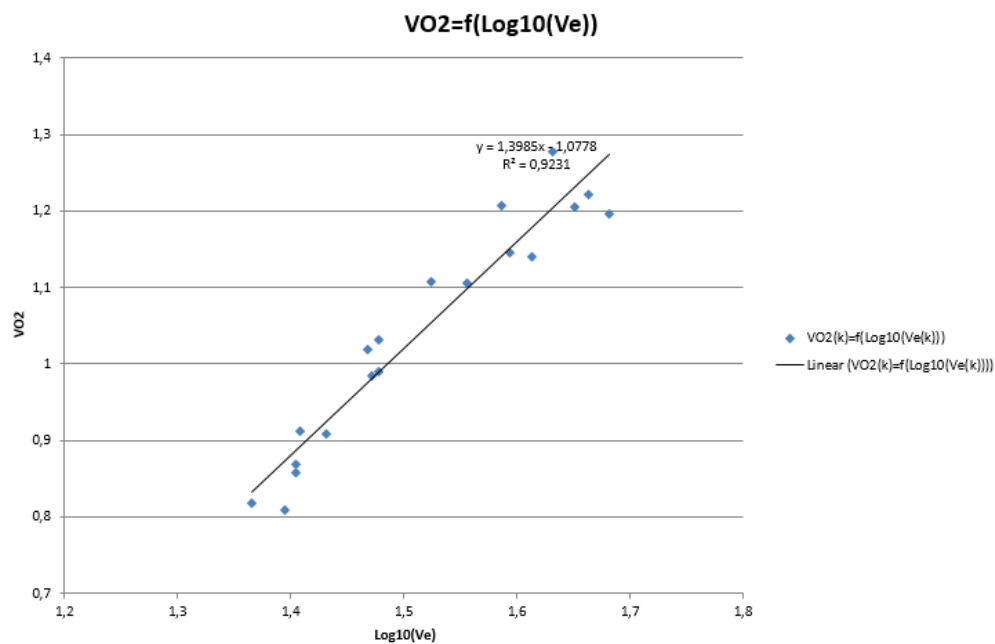


Figure 19 : Exemple Index OUES

### **7.2.2.3 Macro Huet**

Cette macro est la première à avoir été développée. Extrêmement simple, elle permet de déterminer le meilleur protocole à utiliser pour un participant en particulier. Tout d'abord un VO2max relatif (ml/kg/min) est déterminé à partir du formulaire de Huet (annexe B). En suivant la méthode de calcul expliquée dans la section procédure 2.1.2.2, la macro renvoie une puissance théorique maximale, une puissance d'échauffement théorique à 20 % de la puissance maximale et enfin une valeur de puissance palier représentant l'augmentation en Watt chaque minute après échauffement. Le raccourci ctrl+MAJ+p dans la macro renvoie à l'utilisateur une boîte de texte avec le meilleur protocole à utiliser.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1946-55.
2. Heyward VH, Gibson A. Advanced fitness assessment and exercise prescription 7th edition: Human kinetics; 2014.
3. Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LP. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *CHEST Journal*. 2012;141(6):1554-67.
4. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. 2008;32(2):321-8.
5. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. The preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry and function. *Circulation*. 2012:CIRCULATIONAHA. 112.126920.
6. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015;65(3):607-14.
7. Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016(ja).
8. Lovering AT, Elliott JE, Laurie SS, Beasley KM, Gust CE, Mangum TS, et al. Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(10):1528-37.
9. MacLean J, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Henderson L, et al. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 2016:thoraxjnl-2015-207736.
10. Clemm HH, Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(4):537-45.
11. Clemm H, Røksund O, Thorsen E, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics*. 2012;129(1):e97-e105.
12. Baba R, Tsuyuki K, Kimura Y, Ninomiya K, Aihara M, Ebine K, et al. Oxygen uptake efficiency slope as a useful measure of cardiorespiratory functional reserve in adult cardiac patients. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999;80(5):397-401.



13. Rogers M, Fay TB, Whitfield MF, Tomlinson J, Grunau RE. Aerobic capacity, strength, flexibility, and activity level in unimpaired extremely low birth weight ( $\leq 800$  g) survivors at 17 years of age compared with term-born control subjects. *Pediatrics*. 2005;116(1):e58-e65.
14. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):194-201.
15. Akkerman M, von Brussel M, Bongers BC, Hulzebos EH, Helders PJ, Takken T. Oxygen uptake efficiency slope in healthy children. *Pediatric exercise science*. 2010;22(3):431.
16. Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Alencar MC, Ferreira EV, Nery LE, Neder JA. Exercise oxygen uptake efficiency slope independently predicts poor outcome in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1510-2.
17. Narang I, Bush A, Rosenthal M. Gas transfer and pulmonary blood flow at rest and during exercise in adults 21 years after preterm birth. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(4):339-45.
18. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clinical science (London, England: 1979)*. 1998;95(2):115-28.
19. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):61-73.
20. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski M-A, Huyard F, Zyzdorzcyk C, Luu TM, et al. Preterm birth and hypertension risk the oxidative stress paradigm. *Hypertension*. 2014;63(1):12-8.
21. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):31-8.
22. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FG, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(1):212-7.
23. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2001;13(2):147-53.
24. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009;124(2):649-57.
25. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
26. Davis N, Ford G, Anderson P, Doyle L. Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007;49(5):325-30.
27. Goyen T-A, Lui K. Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(4):298-302.

28. Boivin A, Luo Z-C, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Pregnancy complications among women born preterm. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(16):1777-84.
29. Farrell ET, Bates ML, Pegelow DF, Palta M, Eickhoff JC, O'Brien MJ, et al. Pulmonary Gas Exchange and Exercise Capacity in Adults Born Preterm. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(8):1130-7.
30. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *American Journal of Epidemiology*. 2001;154(6):521-9.
31. Vrijlandt E, Boezen H, Gerritsen J, Stremmelaar E, Duiverman E. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(3):256-61.
32. Palta M, Sadek-Badawi M, Madden K, Green C. Pulmonary testing using peak flow meters of very low birth weight children born in the perisurfactant era and school controls at age 10 years. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(9):819-28.
33. McLeod A, Ross P, Mitchell S, Tay D, Hunter L, Hall A, et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Archives of disease in childhood*. 1996;74(3):188-94.
34. Mitchell SH, Teague WG. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5):1406-12.
35. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(4):1012-8.
36. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):890-6.
37. Lovering AT, Laurie SS, Elliott JE, Beasley KM, Yang X, Gust CE, et al. Normal pulmonary gas exchange efficiency and absence of exercise-induced arterial hypoxemia in adults with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Applied Physiology*. 2013;115(7):1050-6.
38. Narang I. Review Series: What goes around, comes around: childhood influences on later lung health?: Long-term follow-up of infants with lung disease of prematurity. *Chronic Respiratory Disease*. 2010;7(4):259-69.
39. Oparil S, Bishop S, Clubb F. Myocardial cell hypertrophy or hyperplasia. *Hypertension*. 1984;6(6 Pt 2):III38.
40. Appleton RS, Graham TP, Cotton RB, Moreau GA, Boucek RJ. Altered early left ventricular diastolic cardiac function in the premature infant. *The American journal of cardiology*. 1987;59(15):1391-4.

41. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Saraste M, Tuominen J, Välimäki I. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: a prospective follow-up study. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(4):539-45.
42. Zecca E, Romagnoli C, Vento G, De Carolis MP, De Rosa G, Tortorolo G. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life. *European journal of pediatrics*. 2001;160(4):227-30.
43. Mikkola K, Leipälä J, Boldt T, Fellman V. Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(5):494-9. e2.
44. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics*. 2008;122(2):e287-e93.
45. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(6):1925-9.
46. Society AT. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(2):211.
47. Armstrong N, Welsman J. Aerobic fitness: what are we measuring? *Pediatric Fitness*. 50: Karger Publishers; 2007. p. 5-25.
48. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 1999.
49. Péronnet F, Aguilaniu B. Ventilation pulmonaire et alvéolaire, échanges gazeux et gaz du sang à l'exercice en rampe. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012;29(8):1017-34.
50. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of applied physiology*. 1986;60(6):2020-7.
51. Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, Saner H, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008;15(6):726-34.
52. Alphonse RS, Rajabali S, Thébaud B. Lung injury in preterm neonates: the role and therapeutic potential of stem cells. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(7):1013-40.
53. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
54. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T. Bronchopulmonary dysplasia—prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta paediatrica*. 2011;100(1):53-8.
55. Pierro M, Ciarmoli E, Thébaud B. Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease: stem cell therapy. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):889-910.

56. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early human development*. 2009;85(10):S1-S3.
57. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(3):271-81.
58. Trivel D, Calmels P, Léger L, Busso T, Devillard X, Castells J, et al. Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Canadian journal of applied physiology*. 2004;29(5):623-38.
59. Buist AS. Standardization of Spirometry — 1987 Update. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;136(5):1073-4.
60. Quanjer P, Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. 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*. 1994;7(6):1197-8.
61. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med sci sports exerc*. 1982;14(5):377-81.
62. Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(11):1443-8.
63. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(4):429-35.
64. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105(1):54-60.
65. Ting H, Sun X-G, Chuang M-L, Lewis DA, Hansen JE, Wasserman K. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *CHEST Journal*. 2001;119(3):824-32.
66. Aguilaniu B, Wallaert B. EFX: de l'interprétation à la décision médicale: Éditions Margaux orange; 2015.
67. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal*. 2012;33(23):2917-27.
68. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal Standards for an Incremental Progressive Cycle Ergometer Test 1–3. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;131(5):700-8.
69. Buys R, Coeckelberghs E, Vanhees L, Cornelissen VA. The oxygen uptake efficiency slope in 1411 Caucasian healthy men and women aged 20–60 years: reference values. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(3):356-63.

70. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” Fick method. *European journal of applied physiology*. 2000;82(4):313-20.
71. Menssen J, Colier W, Hopman J, Liem D, de Korte C. A method to calculate arterial and venous saturation from near infrared spectroscopy (NIRS). *Oxygen Transport to Tissue XXX*: Springer; 2009. p. 135-40.
72. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.

## ANNEXE A – PROTOCOLE DE NETTOYAGE DU MATÉRIEL À L'EFFORT

### Masque

#### À : Pré trempage :

Rincer abondamment à l'eau courante chaude rapidement après utilisation

Produit enzymatique (cidezyme 8ml dans 1 litre) pour 1 min

Rincer abondamment à l'eau courante chaude dans un bac différent au moins 2 fois

Démonter le masque et le connecteur de la valve garder les attaches du filet sur le masque.

Inspecter

#### B : TREMPAGE :

Désinfecter au savon (1 oz pour 4 litres eau) le temps de :

Brosser la rainure interne de l'ouverture avec une brosse souple

Rincer 2 X eau courante froide ou tiède

Assécher avec un chiffon doux

**CIDEX OPA (test avec bandelette avant chaque usage) 10 min.** immerger complètement fermer le contenant ATTENTION ne PAS dépasser **12 MIN** (bris d'appareil après ce délai)

CHANGER DE BACS

RINCAGE : à l'eau courante chaude 2 rinçages abondant pendant 1 minute chaque rinçage, dans 2 **bacs différents** n'ayant **aucun contact** avec les liquides ayant servit aux produits souillés

SÉCHAGE : chiffon doux ou air ambiant (déposer dans la zone propre)

Inspecter les pièces

Remonter

Entreposer

#### **Filet et attache fixe du filet**

Désinfecter au savon (1 oz pour 4 litres eau) le temps de :

Brosser la rainure interne de l'ouverture avec une brosse souple

Rincer 2 X eau courante froide ou tiède

Assécher à plat ou à l'air ambiant

Entreposer

Changer de local (6914) pour mettre le matériel propre

Signer le registre de désinfection

#### **Pneumotachographe**

À : Pré trempage :

Rincer abondamment à l'eau courante chaude

Produit enzymatique (cidezyme 24 ml dans 3 litres) pour 3 min

Rincer abondamment à l'eau courante chaude dans un bac différent au moins 2 fois

Vérifier s'il reste des saletés (recommencer l'enzyme s'il en reste)

ASSÉCHER : à l'air comprimé **complètement**

Déposer sur un piqué (pas serviette pelucheuse)

**CIDEX OPA : (test avec bandelette avant chaque usage)**

B : TREMPAGE :

**12 min.** immerger complètement fermer le contenant ATTENTION ne PAS dépasser **12 MIN** (bris d'appareil après ce délai)

**CHANGER DE BACS**

RINCAGE : à l'eau courante chaude 3 rinçages abondant pendant 1 minute chaque rinçage, dans **3 bacs différents** n'ayant **aucun contact** avec les liquides ayant servit aux produits souillés

SÉCHAGE : air médical comprimé ou air ambiant (déposer dans la zone propre)



## ANNEXE B – FORMULAIRE DE HUET

### **Questionnaire pour prédire la consommation d'oxygène maximale**

- 1) Quel type d'effort physique votre travail (ou études) requière ?
  - a. Intense (e .g., bucheron, déménageur) ----- 2
  - b. Relativement intense (e.g., maçon, coursier) ----- 1
  - c. Pas très intense (e.g., vendeur) ----- 0.5
  - d. Sédentaire (e.g., employé de bureau, étudiant) ----- 0
- 2) Quel type d'effort physique réalisez-vous habituellement ?
  - a. Ceux qui font transpirer et respirer fort longtemps (e.g., jogging, cross, ski) ---- 3
  - b. Ceux qui font respirer fort par intermittence (e.g., marche athlétique, racquetball) -----  
----- 2
  - c. Ceux qui font respirer légèrement fort (e.g., marche, softball) ----- 1
  - d. Facile ou activités de précision (e.g., bowling, tire à l'arc)----- 0.5
- 3) Durant la dernière année, combien de fois par mois, avez-vous pratiqué votre activité favorite ?
  - a. 0 à 4 fois par mois ----- 0
  - b. 5 à 8 fois par mois ----- 1
  - c. 9 à 12 fois par mois ----- 2

d. 13 fois ou plus par mois ----- 3

4) Combien de temps dure (en minute) habituellement vos exercices physiques ?

*Note : Si votre réponse à la question 2 était 0.5, répondez 0 à cette question.*

a. Moins de 15 min ----- 0

b. 16 à 30 min ----- 1

c. 31 à 45 min ----- 2.5

d. 46 à 60 min ----- 3.2

e. 61 min ou plus ----- 3.5

5) Comment qualifieriez-vous vos séances d'exercice ?

*Note : Si votre réponse à la question 2 était 0.5, répondez 0 à cette question.*

a. Très facile ----- 1

b. Facile ----- 1.5

c. Plus ou moins difficile ----- 2.5

d. Difficile ----- 3

e. Très difficile ----- 3.5

6) De 10 à 16 ans, faisiez-vous de l'exercice physique régulièrement ?

a. Régulièrement (plus de 4 fois par semaine) ----- 2

b. Pas souvent (3 fois ou moins par semaine) ----- 1

c. Rarement (1 fois ou moins par semaine) ----- 0

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- d. 0 à 2 ----- 0
- e. 3 à 15 ----- -1
- f. 16 ou plus ----- -2

7) D'après vous, combien d'excès de graisse avez-vous ?

- a. 0 à 1 kg (0 à 2 lbs) ----- 1
- b. 1.5 à 3 kg (3 à 6 lbs) ----- 0
- c. 3.5 à 5 kg (7 à 10 lbs) ----- -1
- d. 5 kg ou plus (11 lbs ou plus) ----- -2

8) Avez-vous déjà fait du sport en compétition ?

- a. Non ----- 0
- b. Oui, régional ----- 1
- c. Oui, provincial ou état ----- 2
- d. Oui, national ou international ----- 3

9) Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ou devez-vous avoir la permission d'un médecin pour pratiquer du sport ?

Diabète, hypertension, problème cardiaque ou respiratoire, asthme, obésité, arthrite.

- a. Oui ----- -5
- b. Non ----- 0

## ANNEXE C – FORMULAIRE DU MINNESSOTA

### Questionnaire d'activité physique

Participant:  Poids  kg  
 Date:  Évaluateur

Activité	Fréquence/Semaine	Fréquence/Mois	Durée (min)	Commentaire
Marche Déplacement quotidien				
Marche Rapide				
Hiking/randonnée				
Nager (faire des longueurs)				
Nager (jouer dans la piscine)				
Vélo déplacement (Quotidien travail, école...)				
Vélo général (Entraînement, montagne, route...)				
Danser				
Conditionnement physique à domicile				
Patin à glace				
Patin à roues alignées				
Hockey				
Course				
Cours de conditionnement physique				
Ski de descente ou planche à neige				
Baseball ou softball				
Tennis				
Musculation				
Volleyball (beach)				
Volleyball (Gymnase)				
Basketball				
Soccer				
Jardiner				
Bowling				
Golf				
Pêche				

Activité	Fréquence/Semaine	Fréquence/Mois	Durée (min)	Commentaire
Karaté				
Autre				

DÉPLACEMENTS				
Au cours des 3 derniers mois, êtes-vous allés à l'école ou à des activités extrascolaires à pieds?				Oui / Non ?
Fréquence		fois par semaine		
Durée		minutes		
Au cours des 3 derniers mois, êtes-vous allés à l'école ou à des activités extrascolaires à vélo?				Oui / Non ?
Fréquence		fois par semaine		
Durée		minutes		
Au cours des 3 derniers mois, avez-vous eu à monter ou descendre des escaliers au travail ou à la maison?				Oui / Non ?
	Maison		Travail/école	
Fréquence		fois par jour		
		Étages		
ACTIVITÉS À LA MAISON				
Au cours des trois derniers mois, dans une semaine typique, combien d'heures avez-vous passées à ...				
Lire		heures/semaine		
Regarder la télévision		heures/semaine		
Devant l'ordinateur		heures/semaine		
Jouer à des jeux vidéos		heures/semaine		
SOMMEIL				
Combien d'heures dormez-vous, en moyenne, chaque nuit?				
Semaine		heures		
Fin de semaine		heures		
Moyenne heures de sommeil		heures		