

Université de Montréal

L'impact de la prématurité sur l'oxygénation musculaire à long terme : une étude pilote

Par

Amy Al-Simaani

Programmes des cycles supérieurs en sciences biomédicales, Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales, option sciences cardiovasculaires

Avril 2020

© Amy Al-Simaani, 2020

Université de Montréal

Sciences biomédicales, Faculté de médecine

L'impact de la prématurité sur l'oxygénation musculaire à long terme : une étude pilote

Présenté par

Amy Al-Simaani

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dany Gagnon

Président-rapporteur

Thuy Mai Luu

Directeur de recherche

Anne Monique Nuyt

Codirecteur (1er s'il y a lieu)

Didier Saey

Membre du jury

Résumé

La naissance prématurée (<37 semaines de gestation) touche près de 10% de la population canadienne chaque année et induirait des altérations permanentes dans la structure et la fonction des organes. Nous avons démontré que de jeunes adultes nés ≤ 29 semaines de gestation présentent une capacité aérobie à l'effort réduite, un facteur prédictif de la qualité de vie et de la mortalité. Cette capacité dépend de l'intégrité des systèmes impliqués dans le transport et la consommation de l'oxygène, comme le système musculosquelettique. Cependant, l'oxygénation musculaire a été très peu étudiée chez les individus nés prématurément. Ainsi, nous postulons que les jeunes adultes nés très prématurément (PT) démontrent une oxygénation musculaire squelettique réduite et altérée par rapport aux jeunes adultes nés à terme (T). Cette étude pilote porte sur 16 jeunes adultes PT et 35 témoins T ayant entre 18 et 29 ans. L'oxygénation musculaire a été mesurée en continu par spectroscopie proche infrarouge (Artinis, Oxymon III, Leiden, Pays-Bas) sur le vastus lateralis et le gastrocnémien lors d'un test d'épreuve à l'effort. La comparaison entre les groupes a été faite par test-U Mann-Whitney pour données non paramétriques. Au niveau des mesures d'oxygénation musculaire, nous n'avons pas détecté de différences dans la variation relative d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale dans les deux muscles. Bien que la naissance prématurée pourrait affecter l'intégrité du muscle squelettique, nous n'avons pas décelé de différence dans l'oxygénation à l'effort chez les PT comparés aux T.

Mots-clés : naissance prématurée, muscle squelettique, fonction musculaire, oxygénation musculaire, capacité aérobie, test à l'effort, spectroscopie par proche infra-rouge

Abstract

Premature birth (<37 weeks of gestation) affects about 10% of the Canadian population each year and induces permanent alterations in the structure and function of organ systems. We have shown that young adults born ≤ 29 weeks of gestation have a reduced aerobic exercise capacity, a strong predictor of quality of life and mortality. Aerobic capacity depends on the integrity of the systems involved in the transport and consumption of oxygen, such as skeletal muscles. However, muscle oxygenation has not yet been studied in individuals born prematurely. Thus, we postulate that young adults born very prematurely (PT) have reduced and impaired skeletal muscle oxygenation compared to young adults born at term (T). This pilot study examined 16 young adults PT and 35 controls T between 18 and 29 years of age. Muscle oxygenation was measured continuously by near-infrared spectroscopy (Artinis, Oxymon III, Leiden, Pays-Bas) on the vastus lateralis and gastrocnemius during a cardiopulmonary exercise test. Comparison between both groups was accomplished by the Mann-Whitney U-test for non-parametric data. In terms of muscle oxygenation, we did not detect any differences in the relative variation of oxygenated, deoxygenated and total hemoglobin change in both muscles. Although premature birth would appear to affect the integrity of skeletal muscle, we did not find a difference in its oxygenation during exercise in PT compared with T young adults.

Keywords: premature birth, skeletal muscle, muscle function, muscle oxygenation, aerobic capacity, cardiopulmonary exercise test, near infrared spectroscopy

Table des matières

Résumé	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux	13
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements.....	19
Chapitre 1 – Introduction.....	21
1.1 Prématurité.....	21
1.1.1 Épidémiologie de la prématurité	21
1.1.2 Conséquences de la naissance prématurée sur le développement humain.....	21
1.2 Prématurité et intégrité musculaire à long terme	25
1.2.1 Effet de la naissance prématurée sur le développement musculaire.....	25
1.2.2 Faiblesse acquise dans l'unité de soins intensifs : une myopathie bien décrite chez l'adulte	27
1.2.3 Manifestations cliniques de l'atteinte des muscles squelettiques chez le prématuré	28
1.3 Étude de l'oxygénation des muscles locomoteurs.....	30
1.3.1 Conséquences du dysfonctionnement musculaire sur la santé.....	30
1.3.2 Perfusion musculaire durant l'exercice.....	31
1.3.3 Oxygénation musculaire	32
1.3.4 L'évaluation et la mesure de l'oxygénation du muscle squelettique.....	33
1.4 Problématique	34

1.5 Objectifs.....	35
Chapitre 2 – Méthodes	37
2.1 Comité d'éthique et type d'étude.....	37
2.2 Population à l'étude.....	37
2.2.1 Recrutement des participants.....	37
2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	38
2.3 Procédure de la visite au CHUSJ.....	39
2.4 Collecte des données principales.....	39
2.4.1 Test d'épreuve à l'effort	40
2.4.2 Oxygénation musculaire par spectroscopie proche infrarouge (NIRS)	41
Acquisition des données	41
Analyse de données NIRS.....	42
A) Évaluation visuelle du signal brut de chaque participant	42
B) Évaluation du signal brut à des fenêtres de $\dot{V}O_2$ spécifiques et élimination de valeurs aberrantes pour chaque participant.....	43
C) Évaluation interindividuelle des valeurs moyennes et élimination des valeurs aberrantes au sein de chaque groupe (PT ou T)	44
D) Représentation graphique finale des résultats	44
2.4.3 Force et puissance musculaires	45
2.5 Autres données d'intérêt.....	45
2.5.1 Données néonatales	45
2.5.2 Antécédents médicaux et habitudes de vie	45
2.5.3 Données anthropométriques adultes	45
2.5.4 Test de fonction pulmonaire.....	45

2.6 Analyses statistiques	46
Chapitre 3 – Résultats	47
3.1 Caractéristiques de la population d'étude.....	47
3.2 Résultats des tests de fonctions cardiovasculaire et pulmonaire	49
3.3 Capacité aérobie à l'exercice ($\dot{V}O_2$ de pointe).....	51
3.4 NIRS.....	52
3.4.1 Interprétation du signal brut du vastus lateralis et du gastrocnémien – observations générales.....	52
3.4.2 Interprétation du signal brut analysé aux différents seuils de $\dot{V}O_2$	53
3.4.3 Vastus lateralis : Variation relative d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale lors du test à l'effort	55
3.4.4 Gastrocnémien : Variation relative d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale lors du test à l'effort	57
Chapitre 4 – Discussion	59
4.1 Sommaire	59
4.2 Observations générales à partir du signal NIRS au niveau du vastus lateralis et du gastrocnémien	59
4.3 Variation relative de Hbtot, HbO et Hbr dans le vastus lateralis et le gastrocnémien entre les prématurés et les contrôles nés à terme lors d'un test à l'effort.....	61
4.4 Limites de l'étude.....	62
Chapitre 5 – Conclusion	65
Références bibliographiques	67
Annexe A – Approbation éthique	83
Annexe B - Les quatre choix de protocoles en incrément administrés aux participants en fonction de leurs habitudes de vie et santé physique.	85

Annexe C – Exemple de rapport exporté sous forme « graph data of open graphs »	86
Annexe D – Protocole CSEP pour l'évaluation de la force musculaire.....	88
Annexe E – Valeurs de $\dot{V}O_2$ lors du test à l'effort entre les hommes et les femmes nés prématurément et à terme.....	90
Annexe F – Variation relative de la concentration d'hémoglobine dans le vastus lateralis	91
Annexe G – Variation relative de la concentration d'hémoglobine dans le gastrocnémien.....	92

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Caractéristiques néonatales.....	48
Tableau 2. –	Caractéristiques à l'âge adulte.....	49
Tableau 3. –	Résultats des tests de fonction cardiovasculaire	50
Tableau 4. –	Résultats des tests de fonction pulmonaire.....	51

Liste des figures

Figure 1. –	Recrutement des participants.....	38
Figure 2. –	Analyse des données NIRS	44
Figure 3. –	Valeurs de capacité aérobie à l'effort ($\dot{V}O_2$) en fonction du % de la $\dot{V}O_2$ de pointe lors du test à l'effort chez les hommes et les femmes nés prématurément et à terme	51
Figure 4. –	Signal brut de la variation d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale durant un test d'effort maximal dans le (a) vastus lateralis et le (b) gastrocnémien rapporté chez un participant type	53
Figure 5. –	Signal brut de la variation d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale à (a) 50% et (b) 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe dans le vastus lateralis rapporté chez un participant type	54
Figure 6. –	Signal brut de la variation d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale à (a) 50% et (b) 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe dans le gastrocnémien rapporté chez un participant type	55
Figure 7. –	Variation d'hémoglobine totale, oxygénée et désoxygénée en fonction des seuils de $\dot{V}O_2$ entre PT et T dans le vastus lateralis et le gastrocnémien.....	57

Liste des sigles et abréviations

CPET : Test d'épreuve à l'effort (*cardiopulmonary exercise test*)

CVF : Capacité vitale maximale

HbO : Hémoglobine oxygénée

HBr : Hémoglobine désoxygénée

Hbtot : Hémoglobine totale

iRVS : Index de résistance vasculaire systémique

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NIRS : Spectroscopie par proche infrarouge (*Near infrared-spectroscopy*)

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PT : Prématuré

SV : Seuil ventilatoire

T : Terme

VEMS : Volume respiratoire maximal par seconde

$\dot{V}O_2$: volume de consommation en oxygène

Remerciements

C'est avec beaucoup de reconnaissance et de joie que j'aimerais remercier Anik Cloutier, Dr. Mathieu Dehaes, Camille Bastien Tardif, Alyson Deprez ainsi que Camille Girard-Bock pour leur support à travers ce projet. J'aimerais aussi remercier Dre Thuy Mai Luu et Dre Anne Monique Nuyt pour leur mentorat tout au long de mon passage au laboratoire au CHU Sainte-Justine ainsi que pour leur accueil au sein de leur équipe exceptionnelle.

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Prématurité

1.1.1 Épidémiologie de la prématurité

Un enfant sur dix naît avant terme (moins de 37 semaines de gestation) et de nombreux survivants sont atteints de diverses incapacités qui persistent tout au long de leur vie (World Health Organization, <https://www.who.int/topics/research/en/>). Au cours des trente dernières années, les progrès médicaux et technologiques en matière de soins périnataux et néonataux ont mené à une augmentation des naissances prématurées et du taux de survie. Ainsi, le nombre absolu d'individus nés avant terme continue de croître mondialement (Althabe et al., 2012).

Les mécanismes qui sous-tendent le déclenchement de l'accouchement prématuré demeurent complexes et les causes peuvent être multiples. Les antécédents médicaux maternels, tels que l'hypertension artérielle et le diabète, les facteurs de risque environnementaux (comme la pollution) ou socio-économiques (par exemple, la pauvreté, l'accès limité aux soins) sont souvent associés à la naissance prématurée (Goldenberg et al., 2008; Simmons et al., 2010).

Au Québec, la naissance prématurée touche près de 8% de tous les enfants et elle reste la principale cause de mortalité infantile (Préma-Québec, <http://www.premaquebec.ca>). À noter, l'incidence de naissances prématurées est significativement plus élevée dans les communautés autochtones, particulièrement chez les Inuits, reflétant ainsi les différents déterminants biologiques, environnementaux et sociétaux mentionnés ci-haut (Government of Canada, 2017; Simonet et al., 2012).

1.1.2 Conséquences de la naissance prématurée sur le développement humain

Les facteurs de stress qui surviennent tôt lors du développement humain peuvent entraîner des modifications fonctionnelles et morphologiques des tissus, prédisposant ainsi l'individu à des maladies qui se manifesteront plus tard dans la vie. Le concept connu sous le nom

de *Developmental origins of health and disease* (DOHaD) vise à élucider les origines développementales des maladies adultes et a été proposé par l'épidémiologiste David Barker au siècle dernier (Barker, 1992). Il avait observé que certaines régions d'Angleterre démontraient des taux élevés de maladies coronariennes. En reculant dans le temps, ces mêmes régions avaient connu des années de famine durant lesquelles les mères ont donné naissance à des bébés avec très petit poids. Il a donc stipulé que la malnutrition anténatale avait entraîné des altérations organiques nécessaires pour que les bébés survivent dans un environnement hostile. Toutefois, ces adaptations initialement cruciales pour la survie pouvaient ensuite être délétères et favoriser le développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques (de Boo & Harding, 2006).

Depuis lors, de nombreuses études ont démontré que les facteurs de stress tels qu'un petit poids pour l'âge gestationnel, la nutrition maternelle, les contaminants environnementaux, les substances illicites et certaines infections pouvaient être associés à l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes et le diabète de type 2 (Heindel & Vandenberg, 2015; Stump et al., 2006). Différents mécanismes biologiques compensatoires permettent au fœtus de se développer malgré un environnement intra-utérin sous-optimal. Ces mécanismes d'adaptation ont non seulement été observés chez des bébés nés avec petit poids gestationnel tel que rapporté par Barker (Barker, 1992), mais sont aussi décrits chez les bébés nés prématurément. En effet, de plus en plus d'études suggèrent que la prématurité augmente le risque de développement de maladies chroniques à l'âge adulte dans le contexte où ces bébés sont exposés à des conditions adverses in et ex utero (Stump et al., 2006).

Au cours de la vie intra-utérine, les organes sont plus sensibles aux facteurs de stress durant certaines fenêtres de développement spécifiques et sont alors sujets aux changements épigénétiques et aux adaptations métaboliques. Pendant la gestation et les premières années de vie, ces organes encore immatures sont particulièrement sensibles aux perturbations environnementales (Argilés et al., 2016).

La prématurité survient lors d'une période critique du développement de plusieurs organes, notamment le cerveau, le cœur, les poumons, les vaisseaux et les muscles. Le bébé prématuré est exposé à plusieurs facteurs de stress in utero (e.g. insuffisance placentaire, chorioamnionite)

et ex utero (e.g. hypo- ou hyperoxie, sepsis/inflammation, malnutrition, stress lié à la douleur, corticothérapie, etc.) pouvant altérer ou interrompre le développement des organes (Boardman et al., 2016; Hovi et al., 2009; Lewandowski et al., 2013; Raju et al., 2017). Le spectre de la gravité des atteintes organiques augmente avec le degré de prématurité. Par ailleurs, les manifestations cliniques de ces atteintes peuvent subsister jusqu'à l'âge adulte. En effet, l'impact de la prématurité sur le développement du cerveau et le risque d'atteintes neurosensorielles et neuropsychologiques est présentement beaucoup étudié (Bhutta et al., 2002; Marret et al., 2013; Saigal & Doyle, 2008). De plus, depuis quelques années, un nombre croissant d'études ont démontré que les jeunes adultes très prématurés sont plus susceptibles de développer des facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Au niveau cardiaque, les jeunes nés prématurément ont une morphologie cardiaque unique par rapport à leurs homologues nés à terme : leur ventricule gauche est plus court et doté d'un diamètre intérieur plus petit que les individus nés à terme. De plus, le degré de prématurité est associé à une masse du ventricule gauche significativement plus élevée (Lewandowski et al., 2013). Au niveau pulmonaire, des études radiologiques ont démontré un tableau de fibrose, de cloisonnement gazeux et même d'emphysème (Wong et al., 2008). Dans notre étude clinique *Health of Adults born Preterm Investigation* (HAPI), notre laboratoire avait confirmé que comparativement à des jeunes sujets adultes nés à terme, les jeunes nés très prématurément en bas de 30 semaines de gestation avaient (1) une pression artérielle plus élevée, (2) une diminution de la fonction respiratoire, (3) un cœur et des vaisseaux plus petits, mais une fonction cardiaque normale, et (4) une diminution de leur capacité aérobie à l'effort (Delfrate et al., 2016; Flahault et al., 2020; Mian et al., 2016; Paquette et al., 2018).

La capacité aérobie maximale ($\dot{V}O_2\text{max}$) mesurée lors d'un test d'épreuve à l'effort (*cardiopulmonary exercise test*, CPET) peut servir comme outil prédictif de la qualité de vie et de la mortalité dans les populations en santé ou asymptomatiques (Blair et al., 1996; Kodama et al., 2009; Noonan & Dean, 2000). Des études longitudinales ont démontré que les enfants nés avant terme présentent une capacité aérobie diminuée, qui persiste à l'adolescence et au début de l'âge adulte (H. Clemm et al., 2012; Kajantie et al., 2010; Vrijlandt et al., 2006). Le test d'épreuve à l'effort nous a permis, ainsi qu'à d'autres, de documenter une limitation à l'exercice chez les

jeunes adultes nés prématurément et que celle-ci est indépendante de la présence ou non de dysplasie broncho-pulmonaire (Caskey et al., 2016; Clemm, Vollsaeter, Røksund, Markestad, & Halvorsen, 2015; Delfrate et al., en préparation). Une capacité aérobie maximale réduite suggère une dysfonction au niveau de l'intégrité des systèmes pulmonaire, cardiovasculaire ou musculaire (Farrell et al., 2015).

La capacité aérobie à l'effort varie grandement en fonction de facteurs qui influencent le transport et la diffusion de l'oxygène, tel le débit sanguin, la concentration en hémoglobine ou la saturation d'oxygène. Par conséquent, ces facteurs expliquent les changements perçus au niveau du transport d'oxygène au muscle squelettique (Montero & Diaz-Canestro, 2019; Wagner, 1996). Une altération au niveau de l'oxygénation musculaire pourrait éventuellement compromettre sa fonction, ayant ainsi un impact sur le schéma de croissance en début de vie, et peut être responsable de la résistance à l'insuline, le risque de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires (Ahmad et al., 2010; Johnson et al., 2012). Bien que le lien entre la naissance prématurée, la structure et les fonctions cardiovasculaires et respiratoires aient été étudiées (Bavineni et al., 2019; Boardman et al., 2016; Raju, Buist, Blaisdell, Moxey-Mims, & Saigal, 2017), nos connaissances concernant l'impact de la prématurité sur l'oxygénation musculaire demeurent limitées.

1.2 Prématurité et intégrité musculaire à long terme

L'intégrité du muscle squelettique chez les prématurés est compromise par la survenue de certains événements au cours du développement musculaire. En effet, les conditions entourant la prématurité et les complications qui en découlent peuvent interrompre précocement la myogenèse. L'hospitalisation prolongée de ces bébés aux soins intensifs est également un événement pouvant affecter l'intégrité musculaire. Certaines des manifestations cliniques de l'atteinte musculaire sont, en bas âge, le retard observé au niveau de l'acquisition des compétences motrices et, à l'âge adulte, la fatigue musculaire auto-rapportée par les individus nés prématurément.

1.2.1 Effet de la naissance prématurée sur le développement musculaire

La myogenèse, l'adipogenèse et la fibrogenèse sont des processus compétitifs dont les lignées cellulaires proviennent de cellules souches mésenchymateuses. L'engagement des cellules souches mésenchymateuses vers le développement musculaire est dicté par de nombreuses protéines régulatrices inductives qui activent la myogenèse, expriment des facteurs régulateurs et conduisent à une différenciation myogénique (Ahmad et al., 2010; Johnson et al., 2012).

Vers 15 à 21 semaines d'âge gestationnel, les myoblastes fusionnent pour générer deux types de myotubes. Les myotubes primaires résultent de la fusion de myoblastes au cours du développement, et les myotubes secondaires se servent des myotubes primaires comme échafaud pour leur formation. Ces derniers nécessitent une innervation musculaire pour assurer leur développement adéquat. À 25 semaines de gestation, les fibres se multiplient et s'organisent en fascicules composés de fibres compactées et entourées de périnysium. À ce stade, il a été observé qu'environ 98% de toutes les fibres musculaires sont indifférenciées, alors que seulement 2% se différencient en myofibres lentes de type I. À 29 semaines de gestation, les fibres de type I subissent une hypertrophie de maturation (Romero, Mezmezian, & Fidzińska, 2013).

Le développement prénatal du muscle squelettique est centré sur la formation de la majorité des cellules musculaires. Les événements de cette étape ont un impact considérable sur le développement postnatal. Par exemple, l'influence de la santé maternelle, comme dans le cas de

la malnutrition, affecte la différenciation des cellules souches, le développement des myoblastes et par conséquent, le nombre de fibres musculaires formées (Brown, 2014). Dans le même ordre d'idée, bien que peu voire pas étudié, on peut s'attendre à ce que la naissance prématurée, qui expose le bébé immature à un environnement mal-adapté avec de nombreux facteurs de stress tels que décrit ci-haut, affecte également ces mêmes processus.

À la naissance, un nouveau-né à terme a environ 38% de fibres musculaires de type I et 62% de type II (Romero et al., 2013). Le développement musculaire postnatal est principalement caractérisé par l'hypertrophie des myofibres, où les étirements et le chargement du muscle aident à réguler la masse musculaire et la synthèse protéinique (Brown, 2014). À cette étape, l'augmentation de la taille des fibres musculaires dépend grandement des cellules satellites musculaires, tandis que la génération de fibres musculaires à l'âge adulte ne se produit qu'après une blessure, et ce, en quantité très limitée (Brown, 2014). Cependant, une diminution de la masse musculaire et une insuffisance pondérale à la naissance, souvent caractéristiques de la naissance prématurée, ont été associées à une future résistance à l'insuline, au diabète de type 2, au syndrome métabolique et au risque de maladies cardiovasculaires (Ahmad et al., 2010). Un mécanisme compensatoire postnatal pour répondre à la réduction du poids de naissance est une augmentation du dépôt de graisse, phénomène fréquemment observé dans les modèles de mouton (Yan et al., 2013). De plus, la naissance prématurée perturbe le développement du squelette, entraînant une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse chez les bébés prématurés comparés aux termes (Brown, 2014). Même les méthodes nutritionnelles postnatales chez le bébé prématuré ne permettent pas à ce dernier d'atteindre la même composition corporelle que celle d'un bébé né à terme. En effet, les nouveaux nés prématurément présentent un retard pondéral, une adiposité plus importante et un déficit en masse maigre, susceptibles de perturber les schémas normaux de croissance ainsi que la fonction métabolique (Ahmad et al., 2010; Johnson, Wootton, Leaf, & Jackson, 2012).

De plus, des études cliniques et expérimentales rapportent que la naissance prématurée entraîne une angiogenèse et des changements structurels altérés : au niveau du développement macrovasculaire, le diamètre et la distensibilité des aortes abdominale et thoracique sont significativement réduites (Boardman et al., 2016). Au niveau pulmonaire ainsi que musculaire,

ces changements mènent à une diminution de la densité microvasculaire qui pourrait contribuer à une moins bonne oxygénation musculaire. Ceci a été observé au niveau du muscle squelettique de modèles murins, et la raréfaction des microvaisseaux périphériques et rétiniens a aussi été signalée chez les jeunes adultes ayant souffert de conditions défavorables au cours de la vie périnatale (Boardman et al., 2016; Thébaud et al., 2005; Zydorczyk et al., 2008). Par contre, l'impact physiologique de ces changements anatomiques demeurent très peu étudié dans cette population. Par ailleurs, des études dans des modèles murins simulant la naissance prématurée ont rapporté un dysfonctionnement au niveau du système de transport d'électrons, entraînant une diminution de la capacité respiratoire mitochondriale (Tetri et al., 2018). De plus, des changements morphologiques mitochondriaux révèlent une capacité entravée de compenser à la demande tissulaire à l'exercice, entraînant ainsi un $\dot{V}O_2$ altéré à l'effort. Chez les nouveau-nés prématurés, quelques études ont démontré une baisse de cette capacité mitochondriale dans le muscle squelettique (Honzik et al., 2008; Wenchich et al., 2002). À l'âge adulte, des dommages et dysfonctionnements mitochondriaux similaires ont également été signalés dans les populations présentant une résistance à l'insuline (Hofman et al., 2004; Tetri et al., 2018), et comme mentionné ci-dessus, un grand nombre d'études montrent une résistance à l'insuline dans la population prématurée. Toutefois, au-delà de la capacité mitochondriale, l'apport en oxygène au muscle est déterminant pour la capacité à l'exercice, et on ne sait pas à ce jour si la prématurité est associée avec une diminution de l'oxygénation musculaire, spécialement durant l'exercice.

1.2.2 Faiblesse acquise dans l'unité de soins intensifs : une myopathie bien décrite chez l'adulte

Chez l'adulte, un séjour prolongé dans l'unité de soins intensifs suivant un traumatisme ou une blessure grave est associé à des conséquences neuromusculaires à long terme pouvant grandement nuire à la récupération. On fait alors référence à la faiblesse acquise dans les soins intensifs (*ICU acquired weakness*). Cette faiblesse est multifactorielle et comprend différents mécanismes physiopathologiques.

Deux causes principales sont à la base de cette faiblesse acquise dans les soins intensifs. La première, la polyneuropathie, est définie comme une faiblesse musculaire associée à une

dégénérescence axonale primaire affectant les nerfs moteurs. La deuxième cause est la myopathie primaire, qui est causée par la perte de myosine et à la nécrose musculaire plutôt qu'à la dénervation musculaire (Kress & Hall, 2014).

La myopathie primaire provoque une faiblesse musculaire, en particulier des membres inférieurs, due à l'inactivité musculaire. Ceci, associé à d'autres facteurs tels que l'administration de médicaments, l'hyperglycémie et le stress oxydatif conduisent à une dégradation musculaire et à un catabolisme des protéines musculaires (Appleton & Kinsella, 2012; Kress & Hall, 2014). Bien que la faiblesse acquise dans les soins intensifs soit une forme de myopathie reconnue dans la population adulte, une telle pathologie n'a pas encore été décrite suite à une naissance prématurée.

De nombreux facteurs nous amènent, ainsi que d'autres, à poser l'hypothèse que la prématurité peut également être associée à une forme similaire de myopathie puisque le bébé prématuré hospitalisé aux soins intensifs néonataux est exposé à des facteurs communs à ceux rencontrés dans les études portant sur l'adulte. En effet, les prématurés peuvent requérir une ventilation mécanique prolongée, être exposés à un environnement pro-oxydatif, recevoir une corticothérapie ou avoir des périodes d'inactivité prolongées qui peuvent interrompre le développement musculaire du bébé. Même s'il n'y a pas encore un consensus sur la question, les indices provenant de la littérature semblent indiquer que cette myopathie pourrait persister à long terme (Kukreti et al., 2014; Newman & Singer, 2005).

1.2.3 Manifestations cliniques de l'atteinte des muscles squelettiques chez le prématuré

Les effets à long terme de la prématurité sur l'acquisition des compétences motrices sont bien connus. Ces effets sont manifestes dès la petite enfance et persistent jusqu'à l'âge adulte (Holsti et al., 2002; Zwicker & Harris, 2008). En effet, un retard dans les différentes étapes du développement de la motricité globale (par exemple, la marche à quatre pattes, la marche en station debout, le saut) peut être observé dans les premières années de vie. Par ailleurs, la qualité du mouvement peut aussi être inférieure chez les jeunes prématurés et ce, même s'ils n'ont aucune déficience majeure au niveau moteur, sensoriel ou intellectuel (Edwards et al., 2011).

Généralement, ces manifestations sont principalement associées à des insultes d'origines cérébrales (Goyen & Lui, 2009). Cependant, il est possible qu'une composante musculaire ou neuromusculaire contribue aux difficultés motrices observées, surtout dans le contexte d'une baisse de la masse musculaire observée chez les prématurés tout comme une diminution de la force musculaire (Ahmad et al., 2010; Rogers et al., 2005; Tikanmäki et al., 2017).

Les enfants prématurés avec dysplasie broncho-pulmonaire ont un $\dot{V}O_2$ de pointe qui corrèle avec leur masse maigre (Pianosi & Fisk, 2000). La fatigabilité musculaire augmentée pourrait aussi être due à une diminution de l'activité oxydative mitochondriale et à une augmentation dans l'expression d'enzymes glycolytique (Tetri et al., 2018). Par contre, au niveau structurel, nous n'avons pas recensé d'études ayant regardé spécifiquement la composition musculaire de jeunes adultes nés prématurément. Toutefois, il est connu que la masse maigre chez les jeunes adultes nés prématurément est plus faible comparativement à des contrôles nés à terme, même en contrôlant pour la plus petite taille des prématurés (Hovi et al., 2009). Par ailleurs, la force musculaire a été testée dans certaines études portant sur les adolescents nés très prématurément et avec petit poids de naissance (Rogers et al., 2005). Au niveau de l'aptitude aérobie, les prématurés présentent une aptitude significativement plus faible que les adolescents nés à terme. Enfin, la force musculaire des membres supérieurs et la puissance des membres inférieurs évaluées par la force de préhension et par le saut vertical, respectivement, sont aussi diminuées chez les prématurés. Quelques études ont documenté une plus grande fatigue musculaire à l'exercice chez les jeunes adultes nés prématurément. D'ailleurs dans notre propre étude HAPI, 85% des participants nés avant terme ont déclaré avoir arrêté le CPET principalement à cause d'une fatigue musculaire et non d'un essoufflement par rapport à 55% des participants nés à terme. Cette observation avait également été rapportée par Lovering et al. (2014). Il est aussi intéressant de noter que les jeunes adultes nés prématurément ont aussi tendance à consacrer moins de temps à l'activité physique, que ce soit pour le loisir, le conditionnement ou dans leur mode de transport quotidien (Tikanmäki et al., 2017). Cette observation n'est pas liée au statut socioéconomique ni aux facteurs liés à la grossesse. Cette différence, qui persiste même en ajustant pour la taille à l'âge adulte, le tabagisme et l'asthme, pourrait être due aux événements post-nataux en lien, ou non, à la prématurité. Ceci pourrait suggérer que non

seulement cette population semblerait avoir une fonction musculaire et une capacité à l'exercice réduites, mais auraient par conséquent, moins tendance à adopter des habitudes de vie active, ce qui entraînerait un cercle vicieux de déconditionnement.

Ainsi, la prématurité et les conditions pré- et postnatales qui y sont associées affectent le développement du muscle squelettique qui se traduit par une baisse de la masse musculaire, un réseau microvasculaire altéré et possiblement même une atteinte de la fonction mitochondriale. Cliniquement, les individus nés prématurément manifestent des signes suggérant une atteinte de l'intégrité du système musculosquelettique incluant le retard moteur, une faiblesse musculaire et une fatigue musculaire à l'effort. Par contre, des données sur l'impact à long terme sur l'oxygénation musculaire sont toutefois manquantes.

1.3 Étude de l'oxygénation des muscles locomoteurs

1.3.1 Conséquences du dysfonctionnement musculaire sur la santé

Le muscle squelettique est responsable d'environ 20 à 30% de la consommation d'oxygène au repos et joue un rôle significatif dans le métabolisme et l'élimination du glucose (Stump et al., 2006). Sa grande plasticité lui permet de s'adapter continuellement en réponse aux variations en besoins énergétiques et en apport de nutriments (Argilés et al., 2016).

Le muscle squelettique joue un rôle primordial dans la pathophysiologie de la santé métabolique et dans la régulation du métabolisme glycolytique et protéinique. Il a été démontré que la naissance prématurée est liée à une plus haute résistance à l'insuline et à une diminution de la masse maigre en faveur d'un plus grand dépôt de tissu adipeux (Brown, 2014). Il en découle que le rôle principal du muscle squelettique, grandement dépendant de son oxygénation, pourrait être soit altéré ou, du moins, affecté par ces changements de composition. D'ailleurs, le métabolisme musculaire est modulé par l'équilibre entre les demandes énergétiques et dépend des réserves protéiques. Un déséquilibre en faveur d'un de ces deux états caractérise de nombreuses maladies chroniques (Argilés et al., 2016). Une signalisation et une action réduites de l'insuline au niveau musculaire contribuent à la dérégulation métabolique et à l'augmentation des risques cardiovasculaires, de la pression artérielle et de l'obésité (Brown, 2014).

1.3.2 Perfusion musculaire durant l'exercice

Au repos, le débit cardiaque chez les jeunes adultes sains et non entraînés est d'environ 5 L / min. Lors d'un effort maximal tel que le cyclisme, cette valeur augmente de 3 à 4 fois chez les femmes et les hommes, respectivement. La proportion du flux sanguin attribuée aux muscles actifs dépend de la masse musculaire en contraction ainsi que de la fraction du débit cardiaque distribuée aux autres tissus (Joyner & Casey, 2015).

Pendant l'exercice, la consommation d'oxygène peut augmenter de 10 à 15 fois et l'extraction d'oxygène du corps entier augmente de deux à trois fois. À mesure que la fréquence cardiaque et le débit cardiaque augmentent, le débit sanguin cérébral reste stable, alors que le débit vers le myocarde, les reins et le système splanchnique augmente légèrement. En fait, la majorité du débit cardiaque restant, soit 18 L / min, est répartie aux muscles squelettiques, qui représentent 40 à 50% de la masse maigre. D'après des techniques d'imagerie et anthropométriques, il a été estimé que 33 à 50% de la masse musculaire squelettique se contracte pendant une activité comme le cyclisme (Joyner & Casey, 2015).

Des études sur des modèles animaux ont montré que le débit sanguin vers les membres actifs varie en fonction des différences régionales déterminées par le compartimentage homogène des types de fibres musculaires. Cependant, la distribution hétérogène des fibres à travers les muscles de l'être humain atténue les différences observées dans le modèle animal (Svedenkrans et al., 2013; Yan et al., 2013). Par conséquent, le facteur déterminant de la perfusion musculaire locale réside dans la forte capacité vasodilatatrice du muscle. La vasodilatation est marquée dans l'arbre artériolaire et principalement dans les plus petites artéoles. Celle-ci, couplée à la pompe musculaire et renforcée par l'effet de la gravité au niveau des membres inférieurs, augmente la pression de perfusion. Les mécanismes neuronaux, chimiques et mécaniques régulent également le flux sanguin, mais n'ont pas d'impact considérable sur l'ampleur du flux de façon immédiate comme observé au début de l'effort physique (Barrett & Rattigan, 2012; Joyner & Casey, 2015).

La capacité vasodilatatrice du muscle squelettique pourrait potentiellement dépasser la capacité du cœur à générer un débit cardiaque adéquat, tout en maintenant la pression artérielle moyenne à 100 mmHg. Par conséquent, le système sympathique limite la distribution du flux

sanguin aux grandes masses musculaires malgré la puissance vasodilatatrice de ce dernier (Joyner & Casey, 2015). La pression artérielle moyenne est ainsi maintenue et reste généralement autour de 100 mmHg pour assurer une perfusion appropriée à d'autres organes, tels que le cerveau, et n'augmente pas de manière significative pendant l'exercice (Joyner & Casey, 2015).

1.3.3 Oxygénation musculaire

L'oxygénation musculaire réfère à l'apport et au taux d'utilisation en oxygène au tissu musculaire actif. Mesurer la quantité variante de tension d'oxygène musculaire peut se faire par la mesure d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée, la myoglobine et le complexe cytochrome C de la chaîne respiratoire d'électron (Joyner & Casey, 2015). Mesurer ces valeurs *in vivo* de façon non invasive peut se faire grâce au spectre d'absorption unique de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée (Boushel & Piantadosi, 2000; Ferrari et al., 2011; Niwayama et al., 2000). Une bonne oxygénation dépend de la vascularisation, la vasodilatation grandement dictée par la fonction endothéliale, la diffusion et la saturation en oxygène, la capacité d'extraction et d'utilisation du muscle en réponse aux demandes énergétiques (Joyner & Casey, 2015). En plus de ces facteurs inhérents aux muscles, l'oxygénation musculaire dépendra aussi évidemment de facteurs en amont, tel le débit cardiaque. Tous peuvent être altéré chez le prématuré, d'où l'importance d'étudier l'impact sur l'oxygénation musculaire.

Il est connu que la naissance prématurée mène à des altérations physiologiques compensatoires lors du développement intra et extra-utérin ou à des atteintes lésionnelles des organes qui persistent à l'âge adulte. La diminution de la capacité aérobie à l'effort pourrait suggérer un dysfonctionnement au niveau pulmonaire et cardiovasculaire. Par contre, même si la fonction musculaire est un déterminant important dans la diminution de la capacité à l'exercice, son rôle a moins été étudié chez les jeunes adultes nés prématurément. Certains indices cliniques suggèrent une atteinte de l'intégrité musculaire se manifestant par un retard moteur, une faiblesse ou une fatigue musculaire. Toutefois, il existe peu de données sur l'oxygénation musculaire.

1.3.4 L'évaluation et la mesure de l'oxygénation du muscle squelettique

La perfusion musculaire rapportée par des méthodes telles que la pléthysmographie et la spectroscopie par proche infra-rouge est souvent évaluée chez des sportifs de haut niveau. Elle est d'intérêt puisqu'elle fournit une mesure indirecte de l'oxygénation musculaire locale et de la capillarité. Par contre, ceci n'a pas été étudié chez le jeune adulte prématuré.

Différentes méthodes existent pour mesurer l'oxygénation musculaire à l'effort. Les méthodes varient en termes de précision, spécificité tissulaire, niveau d'invasion, coût et disponibilité. La pléthysmographie, les méthodes impliquant l'infusion de colorants dilués, les mesures de débit Doppler, la résonance magnétique nucléaire et la spectroscopie proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*, NIRS) sont parmi les méthodes les plus largement utilisées en recherche clinique (Svedenkrans, Henckel, Kowalski, Norman, & Bohlin, 2013; Yan et al., 2013).

La pléthysmographie mesure l'évolution du débit sanguin par effet photoélectrique lors de l'occlusion et fournit le débit volumique de façon non-invasive. Bien qu'aucune méthode n'ait été établie comme référence en matière de mesure de la perfusion sanguine, la pléthysmographie est considérée comme un excellent examen quoique beaucoup moins accessible.

L'échographie Doppler est devenue une méthode de choix par son côté non invasif et des résultats fortement corrélés avec ceux de la pléthysmographie. Elle est aussi beaucoup plus accessible. Enfin, la résonance magnétique nucléaire est utile pour déterminer le débit et la distribution sanguine de manière non invasive. Cependant, c'est une technique coûteuse qui requiert un traitement complexe des données et qui n'est pas largement utilisée en recherche (Barrett & Rattigan, 2012).

La NIRS permet de déterminer l'oxygénation relative des tissus et le débit sanguin par pénétration de rayons proches infrarouges (750 nm à 950 nm). Les molécules biologiques, telle que l'hémoglobine, modifient leurs propriétés optiques lorsqu'elles se lient à l'oxygène. À cet égard, différentes longueurs d'onde dans le spectre proche infrarouge permettent de mesurer les quantités relatives d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine (Scheeren et al., 2012). Les artefacts causés par l'infiltration de la lumière environnante, le mouvement de la sonde ou l'augmentation de la couche adipeuse, peuvent réduire la qualité d'acquisition du signal. Par

contre, ces artéfacts peuvent être considérablement réduits en adoptant des techniques adéquates de filtrage du signal suite à l'acquisition. Contrairement aux Doppler et à la résonance magnétique nucléaire, la NIRS est sensible aux petits vaisseaux. Cette méthode est non-invasive et peut être utilisée dans différentes conditions de mouvement, telle que le vélo.

1.4 Problématique

La capacité aérobie à l'effort, qui est réduite chez les jeunes adultes nés prématurément, dépend de l'intégrité des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et musculosquelettique. La naissance prématurée survient lors d'une période critique du développement intra-utérin de ces systèmes clés. De nombreuses études ont déjà démontré que la capacité aérobie à l'exercice est diminuée à l'âge adulte chez les prématurés et qu'elle dépend de l'intégrité de ces systèmes, en particulier de celui du système musculaire squelettique (H. H. Clemm et al., 2015; Pianosi & Fisk, 2000; Rogers et al., 2005; Svedenkrans et al., 2013). D'un point de vue fonctionnel, la force et la puissance musculaire, caractérisées entre autre par la force de préhension et le saut vertical, sont aussi compromises (Pianosi & Fisk, 2000; Rogers et al., 2005). Plusieurs indices suggèrent que la grande prématurité peut affecter le développement du muscle squelettique, sa vascularisation et même possiblement sa fonction mitochondriale compromettant ainsi sa capacité oxydative. Ainsi, l'oxygénation musculaire des muscles locomoteurs pourrait être perturbée chez l'individu né prématurément. À la lumière de ce qui a été rapporté dans la littérature sur d'autres populations à risque, nous nous attendons à une demande et une extraction d'oxygène altérées chez les jeunes adultes prématurés. Par exemple, les individus avec un diagnostic de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (la très grande prématurité se caractérise par une atteinte pulmonaire importante s'apparentant à certains niveaux à la MPOC) démontrent une limitation à l'exercice qui pourrait être due, entre autre, par l'augmentation des demandes énergétiques des muscles respiratoires (Amann et al., 2010). Par ailleurs, dans cette même population, des biopsies au niveau du quadriceps ont révélé une prévalence pour les fibres de type II, fibres musculaires plus susceptibles à la fatigue (Gosker et al., 2007; Lexell et al., 1983). De plus, comme observé dans notre étude précédente HAPI et rapporté par d'autres, les jeunes adultes nés très prématurément rapportent plus fréquemment de la fatigue et de la douleur musculaire par rapport aux contrôles nés à terme durant un test à l'effort (Lovering et al., 2014).

À notre connaissance, il n'existe actuellement aucune étude ayant examiné l'effet de la prématurité sur la l'oxygénation musculaire à l'effort.

1.5 Objectifs

Le but ultime de ce travail est d'examiner si les jeunes adultes nés très prématurément présentent une altération de l'oxygénation musculaire des muscles locomoteurs mesurée par la méthode non-invasive de la NIRS. Comme cette technique n'a pas encore été utilisée à large échelle, cette étude-pilote, qui est au cœur de ce projet de maîtrise, se veut une preuve de concept afin de démontrer la faisabilité d'utiliser la NIRS à l'effort afin d'évaluer l'oxygénation musculaire chez des jeunes adultes (âgés de 18 à 29 ans) nés très prématurément (PT; ≤ 29 semaines d'âge gestationnel) et des témoins nés à terme (T; 37 semaines d'âge gestationnel).

Chapitre 2 – Méthodes

2.1 Comité d'éthique et type d'étude

Cette étude pilote fait partie de l'étude HAPI Fit pour explorer l'oxygénation musculaire des jeunes adultes nés très prématurément comparativement à des sujets nés à terme et a été approuvée par le comité d'éthique du CHUSJ (Annexe A). L'étude pilote proposée adopte le devis d'une étude observationnelle transversale.

2.2 Population à l'étude

2.2.1 Recrutement des participants

Le projet actuel se déroule dans le cadre d'une étude plus vaste portant sur les effets d'un programme supervisé d'entraînement physique de 14 semaines sur la capacité à l'exercice chez des jeunes adultes nés prématurément par rapport à des témoins nés à terme (HAPI Fit). Les participants de HAPI Fit ont été recrutés à partir de trois listes : (1) liste d'anciens participants à une étude antérieure intitulée *Health of Adults born Preterm Investigation* (HAPI), qui avait pour but d'évaluer la santé des adultes nés prématurément (n=101 sujets nés prématurément, n=105 sujets nés à terme). Cette cohorte était composée de jeunes adultes nés prématurément (≤ 29 semaines d'âge gestationnel) entre 1987 et 1998 à l'Hôpital Sainte-Justine, à l'Hôpital Royal Victoria ou à l'Hôpital Général Juif. Certains nous avaient également contactés après avoir vu des annonces ciblées sur les médias sociaux. Pour chaque individu né prématurément, un contrôle était choisi parmi l'entourage avec un pairage pour l'âge (± 3 ans), le sexe, le niveau d'éducation et la race auto-rapportée; (2) liste d'individus nés prématurément (≤ 29 semaines d'âge gestationnel) entre 1987 et 1998 à l'Hôpital Sainte-Justine et n'ayant pas participé à HAPI; (3) liste de participants potentiels nés à terme recrutés à partir d'annonces dans les médias (affiches dans les milieux autour de l'Hôpital Ste-Justine incluant université, cégep, épicerie, dépanneur; annonce dans le journal du Métro de Montréal; page Facebook) (Figure 1).

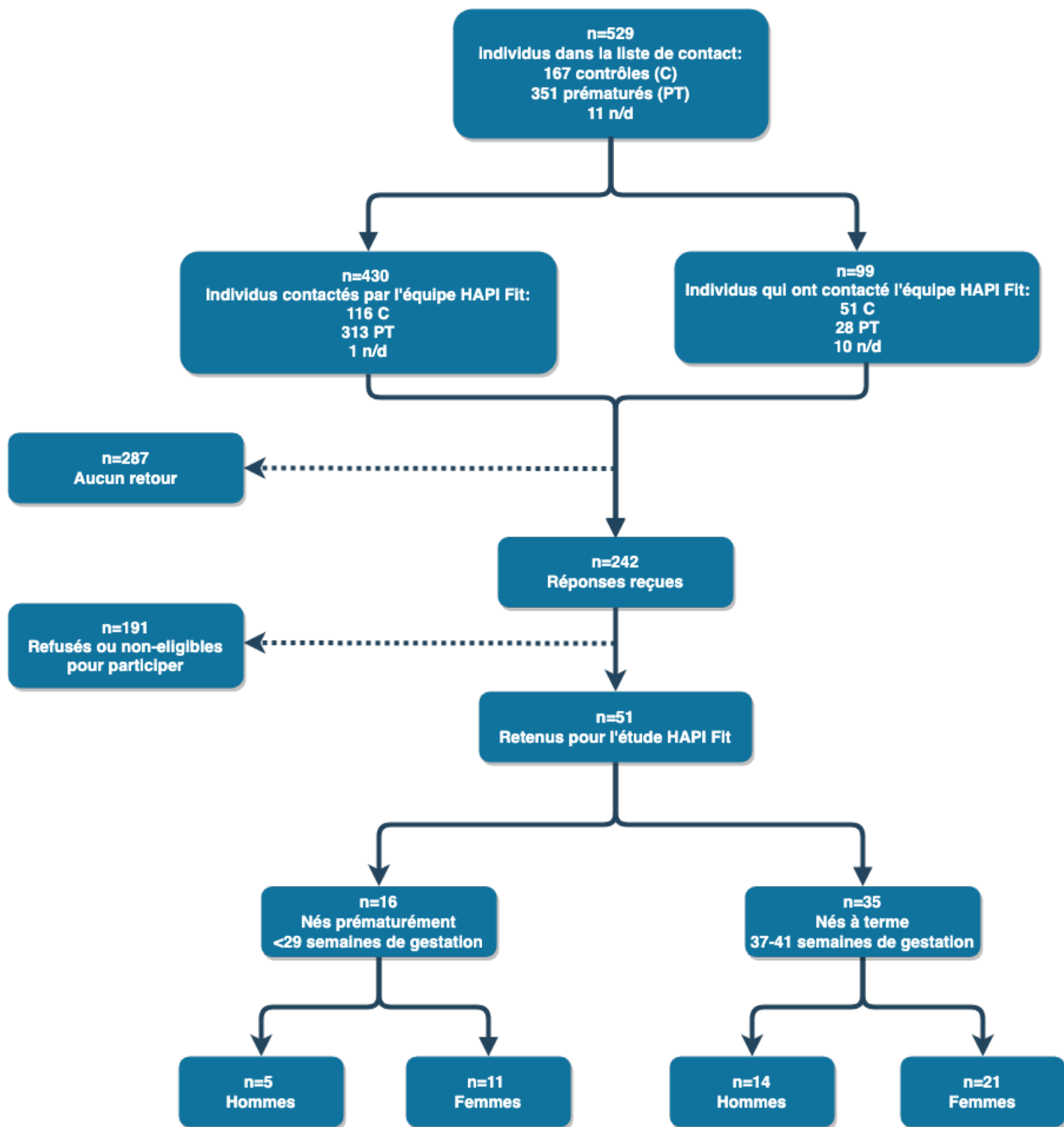


Figure 1. – Recrutement des participants

2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour participer à l'étude HAPI Fit, les sujets devaient être âgés entre 18 et 29 ans et avoir un faible niveau d'activité physique, c'est-à-dire moins de 120 minutes par semaine, ce qui est

considérablement sous les recommandations de Santé Canada. Ce critère a été mesuré au début de l'étude en évaluant les habitudes de vie par l'entremise d'un questionnaire modifié comprenant le *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire* et le *Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire* (Montoye, 1996; Richardson et al., 1994). Les participants nés prématurément devaient avoir ≤ 29 semaines de gestation et les contrôles nés à terme devaient être nés en 37-41 semaines de gestation, avec un poids de naissance entre le 10^e et 90^e percentile.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : grossesse actuelle, présence de dispositifs implantés (car l'étude HAPI Fit incluait une évaluation par imagerie par résonance magnétique cardiaque et thoracique), trouble neurologique ou physique majeur pouvant empêcher de participer à l'entièreté de l'étude.

2.3 Procédure de la visite au CHUSJ

Les participants ont eu une évaluation de leur état de santé lors d'une visite à l'unité de recherche clinique de l'Hôpital Sainte-Justine se déroulant de 6h30 à 13h00. Les évaluations étaient faites par du personnel formé tenu à l'aveugle du statut de naissance.

Ce bilan incluait une collecte de données anthropométriques, des signes vitaux et un test d'épreuve d'effort cardiopulmonaire au cours duquel des mesures cardiaques, pulmonaires et d'oxygénation musculaire ont été prises. Des questionnaires concernant les données démographiques et le mode de vie, tels que l'alimentation et les activités, ont été remplis tout au long de la journée.

2.4 Collecte des données principales

La principale mesure de résultat est l'oxygénation musculaire du vastus lateralis et du gastrocnémien des jeunes adultes prématurés, évaluée principalement par l'entremise de la spectroscopie par proche infrarouge lors d'un test à l'effort.

2.4.1 Test d'épreuve à l'effort

Un test d'épreuve à l'effort incrémental sur ergomètre (Corrival, Lode, Pays-Bas) a été réalisé pour chaque participant selon un protocole de paliers fixes de une minute. L'ergomètre a été choisi car il offre un enregistrement de qualité et une sécurité plus grande chez des patients (notamment les prématurés) qui pourraient présenter de la spasticité au niveau des membres inférieurs distaux et des difficultés de la coordination et de l'équilibre. L'ergomètre permet aussi une mise en œuvre plus facile des protocoles et est une méthode privilégiée pour acquérir certaines mesures énumérées plus bas (Mezzani, 2017).

Les débitmètres et les analyseurs de gaz ont été calibrés avant chaque test d'épreuve à l'effort. La température, la pression barométrique et l'humidité ambiante ont également été prises en compte, car elles affectent la concentration en oxygène inspiré (Mezzani, 2017).

Afin de déterminer la résistance permettant de compléter l'épreuve à l'effort à l'intérieur de 12-14 minutes, les participants ont répondu au questionnaire de Huet (Trivel et al., 2004) qui estime la capacité aérobie maximale ($\dot{V}O_2$ max) d'un individu basé sur les habitudes de vie et la santé physique (Trivel et al., 2004). Quatre protocoles en incrément étaient disponibles, chacun commençant à différents niveaux de difficulté et augmentant par incréments différents de 10, 15, 20 ou 25 watts à chaque minute (Annexe B). Ce protocole a été établie et utilisé lors de l'étude précédente HAPI sur une cohorte de jeunes adultes nés prématurés.

Chaque test débutait par une période de repos de 3 minutes durant laquelle les participants devaient rester immobiles et silencieux, suivie d'un échauffement de 3 minutes effectué à 20% de leur valeur de $\dot{V}O_2$ de pointe théorique calculée. À la suite de l'échauffement, les paliers augmentaient par incrément constant à chaque minute. Une fois l'effort maximal atteint, les participants avaient une récupération active de 3 minutes, suivie d'une récupération passive de 3 minutes. Les participants devaient pédaler à une fréquence d'environ 70 rotations par minute jusqu'à l'épuisement.

Pour déterminer la $\dot{V}O_2$ de pointe de chaque participant, 2 des 3 critères suivants devaient être remplis: un rapport de taux d'échange respiratoire (RER) supérieur ou égal à 1,15, l'atteinte d'au moins 85% de leur fréquence cardiaque maximale ajustée en fonction de l'âge ($220 - \text{âge}$) et

l'évaluation par le sujet de l'effort perçu selon l'échelle de Borg supérieure à 7/10 collectée à chaque pallier (Guazzi Marco et al., 2012).

La consommation en oxygène ($\dot{V}O_2$, L/min) et le quotient respiratoire (RER) ont été mesurées en respiration-par-respiration par l'entremise d'un masque connecté à un système d'analyseur de gaz (Jaeger CareFusion, Yorba Linda, CA). Par la suite, la $\dot{V}O_2$ de pointe relative en fonction du poids (L/min/kg) a été calculé pour chaque participant.

Des mesures cardiaques ont été enregistrées simultanément au cours du test à l'effort par bioimpédance transthoracique (Physioflow Enduro, Manatec, Strasbourg, France). Cette méthode détecte les changements en impédance transthoracique durant le cycle cardiaque. Les données mesurées à une fréquence de 15 secondes par le logiciel comprenaient le débit cardiaque (CO), la fraction d'éjection (FE) et la fréquence cardiaque (FC). Des électrodes ont été placées sur les zones d'acquisition, qui ont préalablement été préparées avec un gel de préparation et rasées si nécessaire.

La pression artérielle au cours du test d'épreuve à l'effort a été enregistrée à l'aide du « Système CaseOperator » G.E. Tango M2 (SunTech Medical, Wuxi, Chine) au début de chaque pallier.

2.4.2 Oxygénation musculaire par spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

Acquisition des données

Au cours du test d'effort, l'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale dans le vastus lateralis et le gastrocnémien ont été enregistrées par NIRS (Artinis, Oxymon III, Leiden, Pays-Bas) sur la jambe gauche de chaque participant. Une optode a été placée sur le ventre du vastus lateralis, avec le centre de la sonde à environ 15 cm au-dessus de la rotule. Une deuxième optode a été placée au centre du muscle gastrocnémien (Kennedy et al., 2006; Niemeijer et al., 2016). Les deux optodes ont été maintenues par des bandages cohésifs opaques afin d'éviter les artefacts causés par la lumière ambiante. Préalablement, les zones ont été nettoyées avec un tampon d'alcool et rasées si nécessaire.

Chaque optode est composée d'un émetteur et d'un récepteur séparés par une distance de 35 mm. Chaque émetteur est formé de deux diodes laser, chacune transmettant de la lumière dans le spectre proche infrarouge à des longueurs d'onde de 761 nm et 844 nm.

Le facteur de longueur de trajet différentiel prend en compte la lumière diffusée qui se produit dans le tissu, ce qui augmente la longueur du trajet optique. Le facteur de longueur de trajet différentiel a été calculé par le logiciel en fonction de l'âge du participant et est pris en compte lors de l'acquisition des données. Les données collectées comprennent l'hémoglobine oxygénée (HbO), l'hémoglobine désoxygénée (Hbr) et l'hémoglobine totale (Hbtot, la somme de HbO et de Hbr). L'acquisition a été réglée à une fréquence de 10Hz, soit de 10 mesures par seconde.

Analyse de données NIRS

La variation relative de concentration de HbO, Hbr et Hbtot ($\mu\text{mol/L}$) a été enregistrée à une fréquence de 10Hz pour chaque participant pendant toute la durée du test. Ces données ont été exportées conformément aux recommandations du manuel d'utilisateur Oxymon Mk III sous le format « graph data of open graphs » pour les utilisations et analyses standards. Un court exemple de rapport peut être consulté à l'Annexe C.

L'interprétation du signal de la variation relative d'hémoglobine par NIRS se fait selon deux approches principales : soit, selon la charge atteinte lors du test à l'effort, ou la $\dot{V}O_2$ de pointe. Les participants de notre étude suivaient un des quatre protocoles de test à l'effort, ce qui nous empêchait de les comparer en fonction de la charge. Ainsi, nos analyses ont été faites en fonction de la $\dot{V}O_2$ de pointe afin d'accomplir des comparaisons interindividuelles et intergroupes.

Afin d'interpréter les données recueillies, il fallait tout d'abord traiter les données. Les étapes suivantes ont été effectuées à la fois pour le vastus lateralis et le gastrocnémien de chaque participant. Elles sont résumées dans la Figure 2.

A) Évaluation visuelle du signal brut de chaque participant

Le signal brut, non traité, obtenu lors du test à l'effort a tout d'abord été évalué visuellement. À l'aide du logiciel Matlab, la variation relative de concentration d'hémoglobine de chaque participant a été représentée graphiquement. Chaque signal a ensuite été évalué visuellement

pour vérifier la présence d'artefacts due à une contamination par la lumière ambiante ou à des mouvements excessifs. Des notes prises pendant le CPET de chaque participant ont également été consultées en cas de difficultés techniques (par exemple, décollement de l'optode). Cette étape a été répétée pour les deux muscles pour chaque participant.

B) Évaluation du signal brut à des fenêtres de $\dot{V}O_2$ spécifiques et élimination de valeurs aberrantes pour chaque participant

À partir du signal brut traité à l'étape précédente, nous avons ensuite examiné 6 fenêtres d'intérêt spécifiques. Ces fenêtres sont les moments où le participant atteint certaines valeurs de leur $\dot{V}O_2$ de pointe. Nous avons décidé d'étudier les variations de concentrations de HbO, Hbr et Hbtot aux valeurs de $\dot{V}O_2$ suivantes : 50%, 60%, 70%, 80%, 90% et 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe. La valeur de $\dot{V}O_2$ de pointe a été calculée sur une moyenne de 20s, comme indiqué dans les lignes directrice (Guazzi Marco et al., 2012) et celles de 50% à 90% sur une moyenne de 15s. Ainsi, les concentrations d'hémoglobine ont été observées sur un intervalle de 20s et de 15s, respectivement.

Chaque tranche de signal mentionnée plus haut a été représentée graphiquement et évaluée visuellement pour vérifier la présence d'artefacts. Les signaux sans artefacts ont été utilisés tels quels. Pour les signaux ayant des artefacts, l'une des deux approches suivantes était possible:

- Si l'artefact était de 5umol ou moins, un filtre médian couvrant une fenêtre de 35 points a été appliqué.
- Si l'artefact était de 5umol ou plus, les valeurs ont été interpolées par le logiciel Matlab.

Ensuite, les valeurs moyennes et les coefficients de variations (CV) de HbO, Hbr et Hbtot de chaque participant ont été calculées par Matlab. Les valeurs ayant un CV supérieur à 20% étaient jugées comme étant aberrantes et ont été exclues de l'analyse.

Cette étape a été répétée pour les valeurs moyennes de HbO, Hbr et Hbtot sur les 6 fenêtres d'intérêt dans les deux muscles pour chaque participant.

C) *Évaluation interindividuelle des valeurs moyennes et élimination des valeurs aberrantes au sein de chaque groupe (PT ou T)*

Les moyennes obtenues à l'étape précédente ont été regroupées selon le statut de naissance. Enfin, les valeurs ayant une déviation standard (SD) supérieure à 2 ont été considérées comme aberrantes et ont été exclues de l'analyse. Les valeurs restantes ont été utilisées dans nos analyses subséquentes.

Cette étape a été répétée pour les valeurs moyennes de HbO, Hbr et Hbtot sur les 6 fenêtres d'intérêt dans les deux muscles pour chaque groupe (PT ou T).

D) *Représentation graphique finale des résultats*

Les valeurs restantes de l'étape précédente ont été utilisées dans la représentation graphique de nos résultats. C'est à partir de ce moment que nous pouvons interpréter la variation relative de la concentration de HbO, Hbr et Hbtot en fonction du $\dot{V}O_2$ entre PT et T.

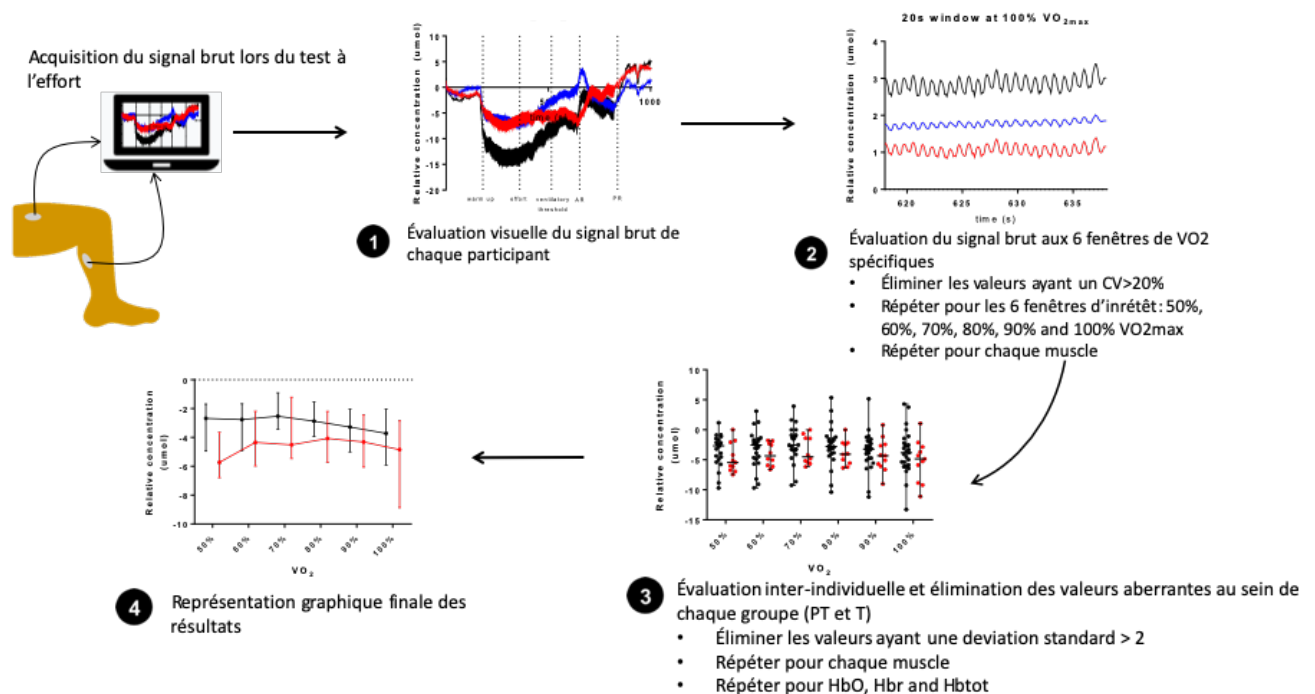


Figure 2. – Analyse des données NIRS

2.4.3 Force et puissance musculaires

La force et la puissance musculaires ont été évaluées pour caractériser la fonction musculaire dans notre population. La force musculaire des membres supérieurs a été évaluée par l'entremise de la force de préhension. La puissance des membres inférieurs a été évaluée par le saut vertical. Le protocole suivi a été tiré du *Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP)* (Canadian Society for Exercise Physiology, 2013) qui peut être consulté à l'Annexe D.

2.5 Autres données d'intérêt

2.5.1 Données néonatales

Les données néonatales ont été collectées à partir des dossiers médicaux des participants après avoir reçu consentement et autorisation. Les données utilisées à la fin de ce projet incluent l'âge gestationnel et le poids de naissance, la présence de dysplasie bronchopulmonaire (soit l'utilisation d'oxygène à 36 semaines d'âge post-menstruel), l'administration de stéroïdes anté- et post-natals et l'administration de surfactant.

2.5.2 Antécédents médicaux et habitudes de vie

Les participants ont rempli des questionnaires sur leurs antécédents médicaux (problèmes de santé diagnostiqués, médicaments) et leurs habitudes de vie (fréquence et type d'activité physique, tabagisme).

2.5.3 Données anthropométriques adultes

Des mesures anthropométriques ont été acquises par le personnel de recherche formé et une valeur finale a été obtenue en moyennant 3 observations. La taille a été mesurée avec une règle murale et arrondie au centimètre le plus proche. Le poids a été mesuré avec une balance et arrondi au 0,1kg le plus proche.

2.5.4 Test de fonction pulmonaire

La fonction pulmonaire a été caractérisée au repos, avant le test à l'effort, par test de spirométrie par l'entremise du Jaeger CareFusion Oxycon Pro Spirometer (Yorba Linda, CA) selon les procédures reconnues et décrites par *The American Thoracic Society* (Graham et al., 2019). Le

volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) ont été mesurées et rapportées en fonction de l'âge, du sexe et de la taille selon les équations de Stanojevic (Guazzi Marco et al., 2012).

2.6 Analyses statistiques

Les données descriptives ont été calculées (moyennes et écart-type, médiane et écart interquartile – EI, proportion). Afin de comparer les deux groupes à l'étude, des tests U Mann-Whitney ont été faits. Ces analyses ainsi que les graphiques ont été générés sur le logiciel GraphPad (Prism8). Une différence à un seuil de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Chapitre 3 – Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'étude

La population de cette étude pilote était formée de 16 jeunes adultes nés très prématurément (PT) et de 35 contrôles nés à terme (T), ayant une médiane d'âge gestationnel de 26,3 (EI : 25,6 – 27,2) et 39,5 (EI : 39,0 – 41,0) semaines, respectivement. Les caractéristiques néonatales de la population à l'étude sont détaillées dans le Tableau 1. Environ la moitié des participants PT avait été exposés à des stéroïdes anténataux. La moitié avaient aussi reçu des stéroïdes postnataux; la moitié ont eu un diagnostic de dysplasie bronchopulmonaire.

Le Tableau 2 résume les caractéristiques à l'âge adulte de la population. Comme rapporté dans la littérature et observé dans notre étude clinique HAPI précédente, les jeunes adultes nés prématurément étaient de plus petite taille et, chez les femmes, de plus petit poids. Les tests de force révèlent qu'il n'y avait pas de différence significative entre les PT et T pour la force de préhension, tandis que la puissance des membres inférieurs mesurée par le saut vertical était significativement réduite chez les PT versus T ($p=0,02$).

	Terme, n=35	Prématurés, n=16	Valeur p
Hommes, n (%)	14 (40%)	5 (31%)	0,77
Âge gestationnel, semaines	39,5 (39,0 – 4,0)	26,3 (25,6 – 27,2)	< 0,0001
Poids de naissance, g	3505 (3145 – 3770)	800 (760 – 920)	< 0,0001
Petit poids pour âge gestationnel, n (%)	1(3%)	1 (6%)	-
Administration de stéroïdes anténataux, n (%)	0	9 (56%)	-
Surfactant, n (%)	0	5 (31%)	-
Journées médianes de ventilation (IQR)	0	30 (17 – 41)	-
Journées médianes d'oxygénation (IQR)	0	66 (29 – 104)	-
Administration de stéroïdes postnataux, n (%)	0	7 (41%)	-
Dysplasie bronchopulmonaire, n (%)	0	7 (41%)	-

Légende : Données présentées sous forme de médiane (écart interquartile – EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney (variable continue) ou Fisher's exact test (variable catégorique).

Tableau 1. – Caractéristiques néonatales

	Termes, n= 35	Prématurés, n= 16	Valeur p
Âge à l'évaluation, années	25,0 ± 0,6	27,2 ± 0,9	0,04
Taille, cm			
Hommes	178 (170 – 184)	172 (165 – 175)	0,09
Femmes	165 (161 – 168)	161 (158 – 163)	0,03
Poids, kg			
Hommes	81 (75 – 92)	70 (63 – 85)	0,19
Femmes	72 (62 – 85)	67 (60 – 75)	0,45
Tabagisme, n (%)	4 (11%)	4 (25%)	0,24
Force de préhension, kg	62 (53 – 82)	56 (51 – 75)	0,46
Saut vertical, cm	27 (22 – 39)	22 (14 – 27)	0,02

Légende : Données présentées sous forme de médiane (EI). Seul l'âge à l'évaluation est présenté sous forme de moyenne ± déviation standard. Valeur p obtenue le test U Mann-Whitney (variable continue, distribution non-normale), le test-t de Student (variable continue, distribution normale) et le Fisher's exact test (variable catégorique).

Tableau 2. – Caractéristiques à l'âge adulte

3.2 Résultats des tests de fonctions cardiovasculaire et pulmonaire

Les résultats de la fonction cardiaque sont résumés dans le Tableau 3; les données ont été prises à trois instances, soit au repos à l'arrivée le matin, au repos au début du test à l'effort et à la capacité aérobie ($\dot{V}O_2$) de pointe durant le test à l'effort. En situation de repos à l'arrivée et au début du test à l'effort, la fréquence cardiaque était significativement plus élevée chez les PT que les T. Par contre, bien que leurs pressions systolique et diastolique étaient cliniquement plus élevées, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Au $\dot{V}O_2$ de pointe, aucune différence entre les deux populations pour la fréquence cardiaque et la pression artérielle n'a été observée. Toutefois, l'augmentation de la pression diastolique chez les PT du repos jusqu'au $\dot{V}O_2$ de pointe augmentaient de 9 (EI 3 – 14) mmHg. Cette augmentation était significativement plus élevée que celle observée chez les termes qui était seulement de 2 (EI -9 – 6) mmHg ($p=0,01$). Que ce soit au repos ou à l'effort maximal, le débit cardiaque ainsi que l'index de résistance vasculaire systémiques étaient similaire entre les deux populations.

	Termes, n=35	Prématurés, n=16	Valeur p
Au bureau			
Fréquence cardiaque, bpm	97 (89 – 109)	110 (100 – 114)	0,02
PAS, mmHg	113 (105 – 123)	117 (109 – 126)	0,52
PAD, mmHg	63 (60 – 73)	68 (64 – 72)	0,33
Débit cardiaque, L/min	7 (6 – 9)	6 (4 – 8)	0,23
iRVS	1768 (1481 – 2259)	1664 (1336 – 2420)	0,86
Au repos (lors du test à l'effort)			
Fréquence cardiaque, bpm	97 (89 – 109)	110 (100 – 114)	0,02
PAS, mmHg	124 (116 – 131)	117 (109 – 139)	0,68
PAD, mmHg	74 (64 – 80)	73 (60 – 78)	0,30
Au $\dot{V}O_2$ de pointe (lors du test à l'effort)			
Fréquence cardiaque, bpm	180 (166 – 185)	175 (167 – 188)	0,92
PAS, mmHg	173 (167 – 195)	172 (162 – 197)	0,94
PAD, mmHg	74 (66 – 84)	77 (71 – 85)	0,32
Delta PAD, mmHg	2 (-9 – 6)	9 (3 – 14)	0,01
Débit cardiaque, L/min	15 (12 – 18)	15 (12 – 19)	0,71
iRVS	969 (795 – 1177)	1050 (804 – 1317)	0,69

Légende : Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Bpm : battements par minute. PAS : Pression artérielle systolique. PAD : Pression artérielle diastolique.

iRVS : Index de résistance vasculaire systémique.

Tableau 3. – Résultats des tests de fonction cardiovasculaire

Le Tableau 4 révèle que malgré la petite taille d'échantillon, la fonction pulmonaire des jeunes PT était plus basse comparativement au groupe contrôle. En effet, les z-scores du VEMS, de la FVC et du VEMS/FVC étaient significativement plus faibles chez les PT vs. les contrôles. D'autre part, bien que le seuil ventilatoire semblait être réduit chez les PT, le temps nécessaire pour l'atteindre n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

	Terme n= 35	Prématurés n= 16	Valeur p
VEMS, L	3,49 (3,13 – 4,50)	2,99 (2,01 – 3,61)	0,02
VEMS z-score	-0,11 (-1,15 – 0,96)	-1,51 (-2,80 – -0,23)	0,03
CVF, L	4,28 (3,87 – 5,55)	3,77 (3,17 – 4,96)	0,05
CVF, z-score	0,03 (-0,69 – 1,26)	-0,25 (-1,84 – 0,56)	0,14
VEMS/CVF, z-score	-0,51 (-1,29 – -0,10)	-1,45 (-1,85 – -0,17)	0,04

Seuil ventilatoire (SV)	23,15 (18,36 – 28,29)	18,45 (16,77 – 24,44)	0,10
Temps pour atteindre le seuil ventilatoire, min	8 (8 – 10)	8 (7 – 9)	0,26

Légende : Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde. CVF : Capacité vitale maximale.

Tableau 4. – Résultats des tests de fonction pulmonaire

3.3 Capacité aérobie à l'exercice ($\dot{V}O_2$ de pointe)

Afin de raffiner l'analyse de la variation de $\dot{V}O_2$ à l'effort, nous avons examiné six valeurs de $\dot{V}O_2$ atteintes durant le test à l'effort (60%, 70%, 80%, 90% et 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe).

Comme illustrées dans la Figure 3 et rapportées dans l'Annexe E, les valeurs de $\dot{V}O_2$ étaient significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes tout au long de l'effort. De plus, la pente d'augmentation de la $\dot{V}O_2$ était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Enfin, la $\dot{V}O_2$ des hommes et femmes PT par rapport aux contrôles nés à terme tendait à être diminuée, mais cela n'était pas statistiquement significatif.

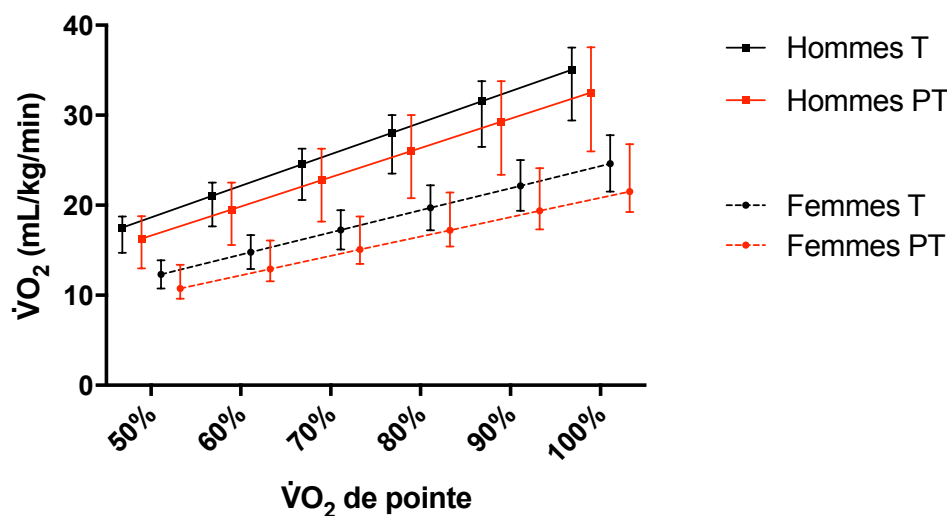


Figure 3. – Valeurs de capacité aérobie à l'effort ($\dot{V}O_2$) en fonction du % de la $\dot{V}O_2$ de pointe lors du test à l'effort chez les hommes et les femmes nés prématurément et à terme

3.4 NIRS

3.4.1 Interprétation du signal brut du vastus lateralis et du gastrocnémien – observations générales

La première étape consiste à évaluer le signal brut pour les deux muscles de chaque participant afin d'identifier les artéfacts visuellement. Le signal brut obtenu par la NIRS montre une variation relative de l'hémoglobine oxygénée (HbO), désoxygénée (Hbr) et totale (Hbtot) du début du test à l'effort jusqu'à la fin de la récupération passive.

La Figure 4 illustre le signal brut obtenu dans chaque muscle d'un participant type. Dans le vastus lateralis (Fig. 4a), nous observons une baisse relative de HbO et Hbtot au début de la phase d'échauffement. Ceci est suivi par une augmentation progressive durant l'effort jusqu'à l'atteinte du seuil ventilatoire et d'une élévation abrupte jusqu'au repos actif, cette augmentation abrupte dépassant même les valeurs basales se stabilise alors durant la période de récupération passive sans toutefois revenir aux valeurs basales. D'autre part, la concentration relative en Hbr demeure constante, puis augmente graduellement avant d'atteindre un plateau au début du repos actif. Ici aussi il existe un pallier qui persiste durant la période de récupération passive.

Similairement au vastus lateralis, le gastrocnémien (Fig. 4b) illustre aussi une baisse en HbO et en Hbtot au début de l'échauffement, suivi d'une augmentation graduelle à l'effort jusqu'à l'atteinte du seuil ventilatoire avant d'atteindre un plateau. Cependant, la concentration relative en Hbr dans le gastrocnémien semble elle aussi diminuer à l'échauffement, pour ensuite augmenter durant l'exercice. De plus, dès la phase de réchauffement, la variation en HbO, Hbtot et Hbr n'augmente pas au-dessus des valeurs basales au repos, contrairement au vastus lateralis qui voit une augmentation dès le milieu de la phase d'effort.

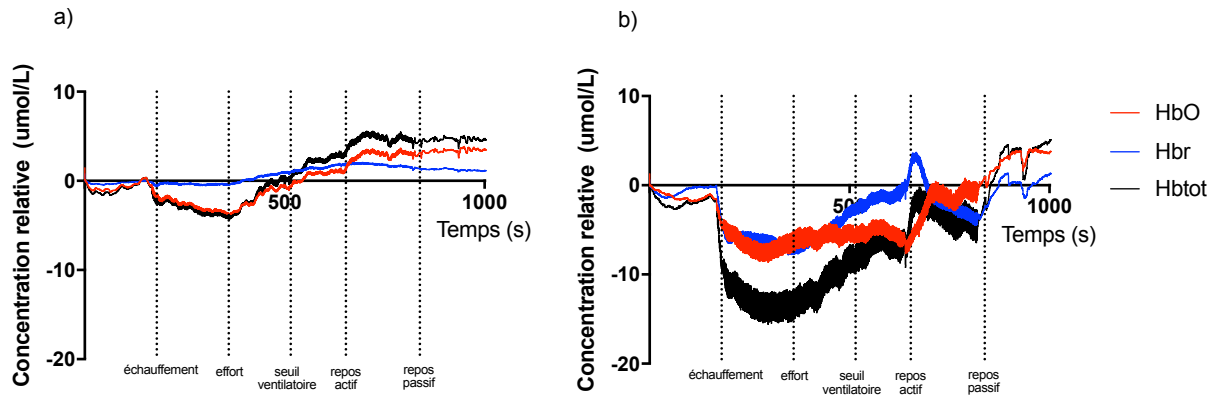


Figure 4. – Signal brut de la variation d’hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale durant un test d’effort maximal dans le (a) vastus lateralis et le (b) gastrocnémien rapporté chez un participant type

3.4.2 Interprétation du signal brut analysé aux différents seuils de $\dot{V}O_2$

La Figure 5 illustre le signal brut de la variation de l’hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale observée dans le vastus lateralis chez le participant utilisé précédemment. La Fig. 5a illustre la fenêtre de 15 secondes de l’enregistrement brut au moment où le participant atteint 50% de sa $\dot{V}O_2$ de pointe, tandis que la Fig. 5b illustre la fenêtre de 20 secondes au moment où le participant atteint 100% de sa $\dot{V}O_2$ de pointe. Ces deux instants ont été choisis simplement afin d’illustrer le signal acquis aux deux moments extrêmes du test à l’effort. Dans les deux cas, nous notons que le HbO, Hbr et Hbtot démontrent un patron d’oscillation constante. Ceci est attendu et est dû soit au mouvement de pédalage de la jambe, soit au rythme cardiaque qui crée ce patron pulsatile.

À 50% de la $\dot{V}O_2$ de pointe, la concentration relative en hémoglobine au niveau du vastus lateralis diminue pour le HbO et Hbtot, tandis que Hbr demeure autour de la valeur de base. Ainsi, à cette étape, Hbr est en concentration relativement plus élevée que HbO. Il y a aussi relativement moins de flux sanguin qu’au départ, reflété par la valeur négative de Hbtot. D’autre part, nous observons qu’à 100% du $\dot{V}O_2$ de pointe, les trois valeurs d’hémoglobine couvrent des valeurs positives,

reflétant une plus grande concentration dans le vastus lateralis comparativement à leurs valeurs de base. Ici, le flux sanguin (Hbtot) est plus élevé comparé aux valeurs basales de départ.

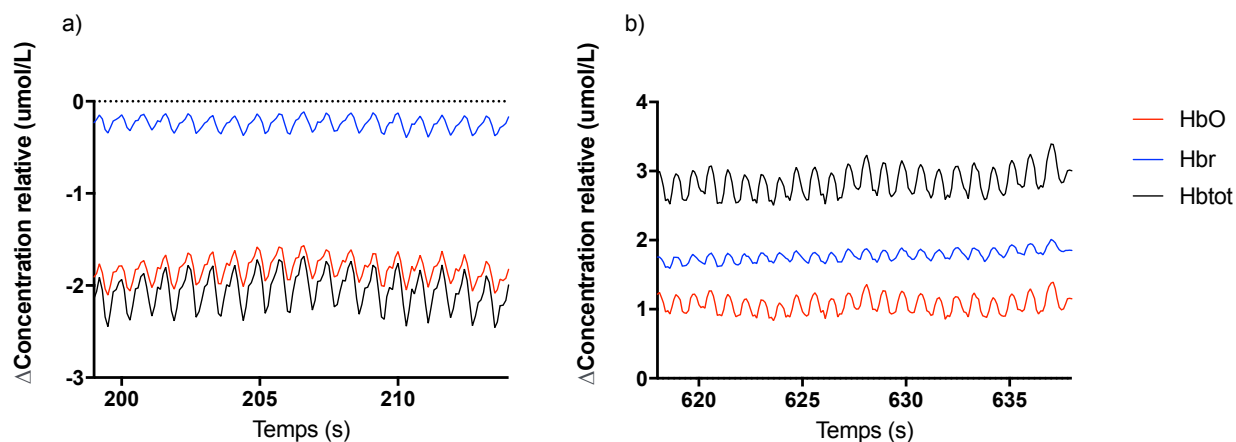


Figure 5. – Signal brut de la variation d’hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale à (a) 50% et (b) 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe dans le vastus lateralis rapporté chez un participant type

La Figure 6 illustre ce qui a été obtenu chez le même participant au niveau du gastrocnémien. À 50% de la $\dot{V}O_2$ de pointe (Fig. 6a), nous observons que la valeur de Hbtot a diminué sous la valeur de base du début. Parallèlement, les valeurs de HbO et Hbr sont diminuées mais restent similaires entre elles. Par contre, à 100% du $\dot{V}O_2$ de pointe (Fig. 6b), la Hbr est relativement plus élevée que la HbO dans le sang circulant dans le gastrocnémien.

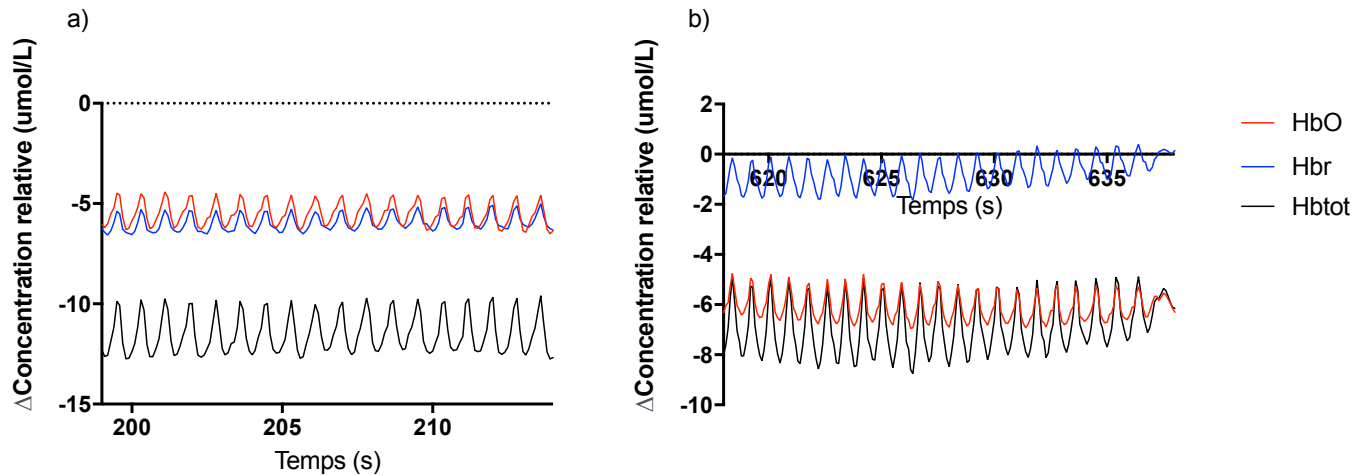


Figure 6. – Signal brut de la variation d’hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale à (a) 50% et (b) 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe dans le gastrocnémien rapporté chez un participant type

3.4.3 Vastus lateralis : Variation relative d’hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale lors du test à l’effort

Suite à l’évaluation des données brutes, nous avons été en mesure de conserver les données de NIRS sur 7 à 12 participants prématurés et 18 à 26 contrôles nés à terme selon les différentes variables étudiées au niveau du vastus lateralis (Hbtot, HbO et Hbr mesurées à 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100 de la $\dot{V}O_2$ de pointe).

Les valeurs moyennes de la variation relative en concentration de Hbtot, HbO et Hbr sont représentées dans la Figure 7 (a, b, c) en fonction des seuils de $\dot{V}O_2$. Les valeurs sont rapportées dans les tableaux de l’Annexe F.

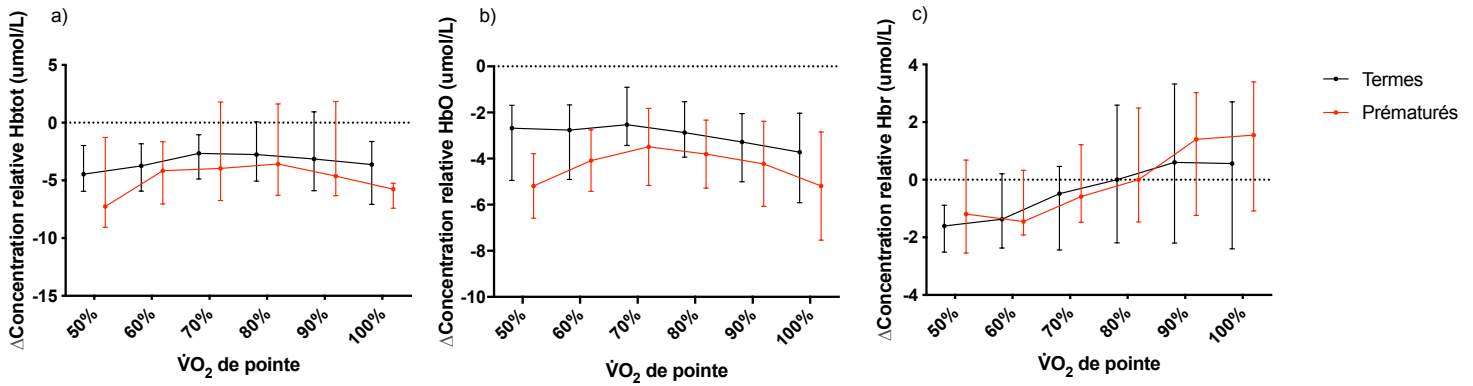
À 50% du la $\dot{V}O_2$ de pointe, les participants nés très prématurément tendent à avoir une Hbtot (Fig. 7a) plus diminuée que les participants nés à termes, mais cela n’est pas statistiquement significatif (PT : médiane -7,26 (EI -9,05, -1,27) umol/L, T : médiane -4,46 (EI -5,94, -1,98) umol/L,

p=0,29). Jusqu'à 90% de la $\dot{V}O_2$ de pointe, nous n'observons aucune différence dans le changement de Hbtot. Par contre, les participants nés à terme semblent avoir une Hbtot plus stable, tandis que ceux nés prématurément démontrent une diminution plus marquée jusqu'à 100% de la $\dot{V}O_2$ de pointe.

La concentration relative d'hémoglobine oxygénée (Fig. 7b) tend à être diminuée chez les prématurés, surtout de 50% à 70% de la $\dot{V}O_2$ de pointe. En effet, la HbO passe d'une valeur relative médiane de -5,73 (EI -6,79 – -3,66) umol/L, à une médiane de -4,34 (EI -5,98 – -2,19) umol/L pour ensuite se stabiliser, tandis que les contrôles démontrent une valeur relative moins abaissée. À 50% de leur $\dot{V}O_2$ de pointe, les contrôles nés à terme ont une concentration médiane relative et stable autour de -2,68 (EI -4,95 – -1,69) umol/L avant de redescendre graduellement à partir de 70% de la $\dot{V}O_2$ de pointe. Contrairement à la HbO, la Hbr (Fig. 7c) est similaire entre les deux groupes et semble augmenter graduellement en fonction de l'effort.

Les variations relatives d'hémoglobines au début du test à l'effort à la phase de repos, bien qu'intéressantes, ne peuvent être malheureusement incorporées dans notre analyse pour avoir un portrait plus complet. L'abondance d'artéfacts et de valeurs aberrantes chez un nombre important de participants nous empêchent de faire des analyses adéquates. Malgré les étapes mises en place pour minimiser les artéfacts, la variabilité du signal au repos dépassait le seuil acceptable mis en place. De plus, comme ce sont des valeurs relatives, le repos oscillait autour de la valeur 0. À la base, les valeurs absolues ne pouvaient pas être calculées.

Vastus lateralis



Gastrocnémien

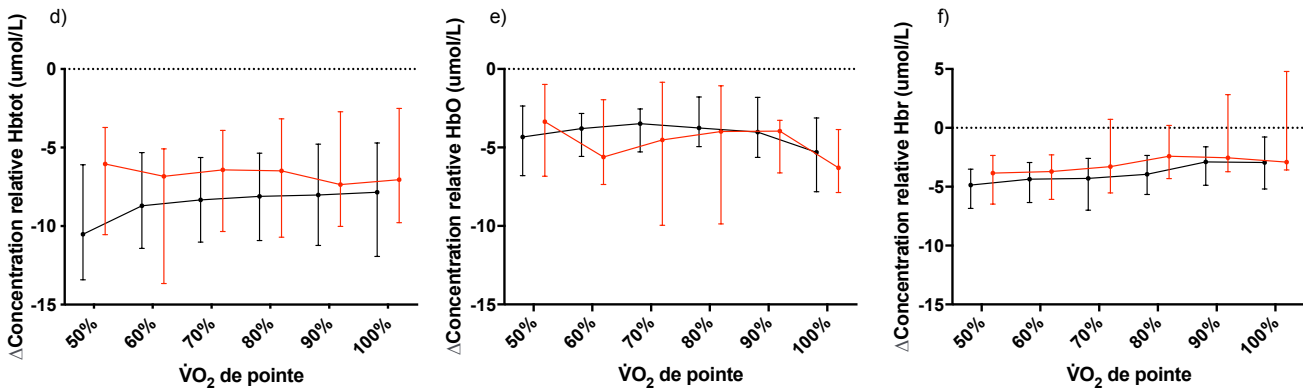


Figure 7. – Variation d'hémoglobine totale, oxygénée et désoxygénée en fonction des seuils de $\dot{V}O_2$ entre PT et T dans le vastus lateralis et le gastrocnémien.

3.4.4 Gastrocnémien : Variation relative d'hémoglobine oxygénée, désoxygénée et totale lors du test à l'effort

L'évaluation des données brutes pour le gastrocnémien a mené à l'exclusion de certaines données. Pour les analyses entre les deux groupes, nous avons conservé les données de NIRS sur 8 à 12 participants prématurés et 19 à 28 contrôles nés à terme selon les différentes variables étudiées.

La variation relative d'hémoglobine au niveau du gastrocnémien est illustrée dans la Figure 7 (d, e, f) et les données sont rapportées à l'Annexe G. Contrairement au vastus lateralis, les jeunes nés prématurément tendaient à avoir relativement plus de Hbtot (Fig. 7d) par rapport aux contrôles nés à terme durant la seconde partie de l'effort.

HbO (Fig. 7e) montre une tendance intéressante dans les deux populations, quoi que les valeurs ne diffèrent pas significativement au niveau statistique. Chez les contrôles nés à terme, les concentrations relatives demeurent stables pour ensuite diminuer à 90% du $\dot{V}O_2$ de pointe. Chez les PT, par contre, on observe une chute soudaine à 60%, tandis que le reste du tracé est semblable à celui des contrôles.

Similairement au vastus lateralis, la variation relative en Hbr (Fig. 7f) au niveau du gastrocnémien ne diffère pas entre PT et T tout au long de l'effort. À 50% du $\dot{V}O_2$ de pointe, l'Hbr chute à une médiane de -3,84 (EI -6,48 – -2,33) umol/L chez les PT et à une médiane de -4,86 (EI -6,84 – -3,52) umol/L chez les T et reste stable autour de ces valeurs.

Chapitre 4 – Discussion

4.1 Sommaire

Le but de cette étude de preuve de concept était d'explorer les différences dans l'oxygénation du muscle squelettique à l'effort entre des jeunes adultes nés très prématurément et des contrôles nés à terme en utilisant une technique reconnue et non-invasive de NIRS. Cet aspect du muscle squelettique a été très peu exploré dans la littérature. Nous n'avons pas détecté de différences entre les deux groupes de participants dans la variation relative d'Hbtot, HbO et Hbr dans le vastus lateralis et le gastrocnémien lors d'un test à l'effort.

4.2 Observations générales à partir du signal NIRS au niveau du vastus lateralis et du gastrocnémien

Même en l'absence d'analyse statistique valide en raison de la petite taille d'échantillon, nous pouvons quand même observer que le vastus lateralis et le gastrocnémien démontrent quelques similitudes dans la variation relative d'hémoglobine totale (Hbtot). Puisque la variation en Hbtot est la somme d'hémoglobine oxygénée et désoxygénée captée par la NIRS, elle reflète la variation en flux sanguin qui passe dans chaque muscle. Au départ, nous observons une baisse brute de Hbtot et de Hbr qui traduisent respectivement une diminution du flux sanguin et une augmentation de l'hémoglobine désoxygénée. Cette phase est suivie par une remontée de Hbtot et de Hbr jusqu'à des valeurs supérieures aux valeurs de base lors de la récupération active. Ceci est attendu malgré la forte demande métabolique au niveau musculaire durant un effort (Korthuis, 2011). Bien que la plus grande augmentation en flux sanguin soit dirigée vers le muscle squelettique des jambes, la distribution du flux sanguin doit aussi s'adapter aux demandes métaboliques d'autres tissus centraux, tels que le cœur, les muscles respiratoires et le cerveau.

Le muscle squelettique a une forte capacité vasodilatatrice. En tenant compte de l'effet additif de la gravité sur les membres inférieurs, la vasodilatation pourrait prendre la majorité du débit cardiaque durant l'exercice. Ceci est heureusement limité par des mécanismes mécaniques et chimiques afin d'éviter l'hyperperfusion et ainsi l'hypotension systémique, phénomène observé

chez les patients atteints d'une insuffisance du système autonome. Ainsi, cette chute relative initiale en Hbtot au début de l'exercice est une réaction qui semble *a priori* paradoxale, mais qui est physiologiquement attendue, comme le flux sanguin est initialement redistribué ailleurs (Joyner & Casey, 2015).

À l'effort, le vastus lateralis démontre une Hbr relativement plus élevée et soutenue tout au long de l'effort comparé à la HbO. Ces observations s'avèrent intéressantes lorsqu'on les compare à des études faites dans des populations à risque atteint de maladie pulmonaire obstructive chronique. Ainsi comme dans la MPOC, des valeurs plus marquées de Hbr à l'effort, malgré un débit cardiaque préservé lors d'exercices isokinétiques ou de faibles charges à répétitions élevées, pourrait s'expliquer par une activation des fibres musculaires de type II à contraction rapide, entraînant une demande en oxygène plus élevé (Nyberg et al., 2018; Ribeiro et al., 2019). D'un autre côté, cette tendance pourrait aussi s'expliquer par une redistribution du flux sanguin au profit des muscles respiratoires chez les individus atteints de MPOC, une population qui partage des similitudes au niveau de la fonction pulmonaire avec les jeunes prématurés (Lovering et al., 2014; MacLean et al., 2016).

Lors du repos actif et passif, une tendance est observée au niveau des deux muscles d'intérêts. Le vastus latéralis démontre un niveau de HbO et Hbr assez égal avant le repos actif, ce qui pourrait indiquer un apport et une extraction équilibrée à cet instant. Ceci est suivi d'une augmentation abrupte de HbO qui se maintient au cours du repos passif, ce qui pourrait indiquer une baisse dans l'extraction d'oxygène. D'un autre côté, ceci pourrait être aussi dû à une faible perfusion du muscle en soit. Ceci ne semble pas être le cas puisque la perfusion, rapportée par valeur Hbtot, ne diffère pas significativement entre les prématurés et les contrôles. Une tendance similaire est observée au niveau du gastrocnémien.

4.3 Variation relative de Hbtot, HbO et Hbr dans le vastus lateralis et le gastrocnémien entre les prématurés et les contrôles nés à terme lors d'un test à l'effort

La variation relative en Hbtot reflète le débit sanguin au niveau du muscle. À la lumière de notre hypothèse, nous nous attendions à mesurer une moins grande circulation sanguine chez les prématurés en raison d'une possible perfusion compensatoire plus élevée des muscles respiratoires, ainsi qu'un réseau capillaire plus faible au niveau du muscle, limitant sa capacité vasodilatatrice et d'extraction (Amann et al., 2010; Bonamy et al., 2007). Cependant, selon nos résultats, même si les jeunes adultes nés prématurément démontrent un débit sanguin qui a tendance à être plus faible dans le vastus lateralis, ceci n'est pas statistiquement significatif. La variation relative de la HbO suit une tendance similaire, tandis qu'il n'y a aucune différence observée pour la Hbr entre les prématurés et les contrôles nés à terme.

En tenant compte que la taille de notre échantillon était limitée à 16 individus nés prématurément et 35 contrôles, la variation relative dans la concentration en Hbtot et HbO qui semble être plus faible chez les PT pourrait devenir réelle avec un plus grand nombre de participants. Cela pourrait ainsi nous pointer sur quelques pistes hypothétiques. Une HbO relativement diminuée pourrait signifier tout simplement une baisse d'hémoglobine parvenant au muscle due à une diminution du flot sanguin. Toutefois, tel que mentionné précédemment, la perfusion sanguine mesurée par l'Hbtot n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

Une HbO diminuée pourrait aussi être attribuée à une concentration d'hémoglobine circulante diminuée. Cependant, les participants de notre étude n'ont pas un taux d'hémoglobine plus bas. En fait, dans notre cohorte HAPI précédente qui comprenait 101 prématurés et 105 contrôles, nous avons démontré l'effet contraire : les jeunes adultes nés très prématurément ont une hémoglobine significativement plus élevée chez les hommes (PT : moyenne de $149,2 \pm 8,9$ g/L; T : $142,2 \pm 10,1$ g/L, valeur- $p < 0,001$) ainsi que chez les femmes (PT : moyenne de $128,4 \pm 8,1$ g/L; T : $124,3 \pm 7,9$ g/L, valeur- $p = 0,009$) (Flahault Adrien et al., 2020).

Par ailleurs, à la lumière des données rapportées dans la littérature sur la fonction musculaire diminuée chez les jeunes prématurés ainsi que ceux atteints de MPOC, nous nous attendions à ce que le muscle squelettique des PT soit moins efficace, soit pour extraire l'oxygène disponible soit en raison d'une plus grande activation des fibres musculaires de type II à contraction rapide. Dans cette lignée de pensée, ceci signifierait que la demande d'oxygénation du muscle serait plus élevée, l'extraction plus grande et par conséquent, nous devrions observer une Hbtot et HbO relativement plus basse chez les PT que les T. Pour aller dans le même sens, nous devrions aussi observer une augmentation plus marquée de Hbr chez les PT comparés aux T. Si l'extraction d'oxygène au niveau du vastus lateralis était plus marquée chez les prématurés en fonction du % de $\dot{V}O_2$ de pointe, la concentration relative en Hbr serait elle aussi significativement plus augmentée que chez les T. Bien que la concentration relative de Hbr augmente tout au long de l'effort, comme on pourrait s'y attendre, la tendance ne diffère pas entre PT et T.

Donc si le niveau de l'extraction d'oxygène n'est pas en cause, une autre explication pourrait résider au niveau de la diffusion d'oxygène vers l'hème. Si l'oxygénation de l'hémoglobine est compromise chez les prématurés, ceci pourrait expliquer la baisse en HbO accompagnée d'un Hbr inchangé, puisque l'extraction demeure inchangée dans les deux populations. Certaines études ont suggéré un problème de diffusion d' O_2 à l'exercice, mais observé principalement chez les personnes atteintes de dysplasie bronchopulmonaire. De plus, ces données restent controversées (Duke et al., 2014; Farrell et al., 2015).

4.4 Limites de l'étude

Notre étude a porté sur une petite cohorte de jeunes adultes en santé, ce qui est notre limitation principale. Ainsi, il aurait été préférable d'évaluer un plus grand effectif afin de déceler les différences subtiles dans une cohorte aussi homogène. Avec 16 prématurés et 35 contrôles nés à terme, nous avons une puissance de 38% pour détecter une différence dans les moyennes de 0,5 déviation standard avec une erreur alpha de 0,05, ce qui est clairement insuffisant. Il est à noter que l'étude principale porte sur les effets d'un programme d'intervention à l'exercice sur la santé cardiovasculaire de jeunes adultes nés prématurément. Nous avons profité du recrutement pour l'étude principale afin d'ajouter des mesures pilotes de la fonction musculaire. Ainsi, avec nos

données préliminaires, afin d'avoir une puissance d'au moins 80% avec une erreur alpha de 0,05, en tenant compte d'une déviation standard autour de 3,0 umol/L pour la plupart des mesures, si nous voulons détecter une différence modérée de 0,5 déviation standard par t-test indépendant, nous devons recruter 63 prématurés et 63 contrôles nés à terme avec un ratio 1 :1.

Nous avons également expérimenté des limites au niveau des mesures de NIRS. Premièrement comme la longueur d'onde optique du chromophore de la myoglobine et celle de l'hémoglobine sont similaires, la contribution de la myoglobine au signal enregistré par la NIRS pourrait surestimer les valeurs d'hémoglobine puisque la NIRS couvre une bande de longueur d'onde qui leur est commune. La contribution de la myoglobine a été rapporté comme étant très négligeable (donc, contribuant autour de 5% à 10%) lors d'une activité de marche ou de course, et le ratio de la myoglobine et l'hémoglobine demeure toujours inconnue au repos (Boushel & Piantadosi, 2000; Gagnon et al., 2017; Mancini et al., 1994). De plus, leur cinétique de désaturation lors de différents types d'activités physique reste à être élucidée (Ferrari et al., 2011). Par contre, d'autres études stipulent que la proportion de myoglobine participant au signal enregistré pourrait être sous-estimée et ce, même en situation d'hypoperfusion et d'hypo-oxygénation (Scheeren et al., 2012). Somme toute, bien que certaines études plus récentes utilisant la technique de la NIRS souhaitent tenir compte de la contribution de la myoglobine lors d'un effort, ceci demeure controversé. Deuxièmement, l'épaisseur du tissu adipeux peut aussi sous-estimer la consommation d'oxygène au niveau du muscle. Le tissu adipeux et une peau épaisse peuvent empêcher le passage adéquat de la lumière proche infrarouge. En fait, il a été démontré qu'une augmentation de 5 à 10 mm de l'épaisseur du tissu adipeux peut réduire jusqu'à 50% l'absorbance de la lumière proche-infrarouge (van Beekvelt et al., 2002). Ceci pourrait être contrôlé en mesurant les plis adipeux au niveau du vastus lateralis et du gastrocnémien. Non seulement l'absorbance est atténuée, mais le signal obtenu est aussi significativement altéré et ne peut être étudié dû au métabolisme et au flux sanguin plus faibles au niveau du tissu adipeux (Boushel & Piantadosi, 2000). Bien que nous n'ayons pas de participant avec surplus pondéral significatif et que nous avons eu un processus minutieux dans l'élimination de signaux d'artéfacts, la mesure de l'épaisseur du pli cutané au niveau de la jambe n'a pas été faite. Il serait donc intéressant, et même essentiel, de prendre cette caractéristique en compte dans une prochaine

étude. D'ailleurs, plusieurs études utilisant la NIRS commencent à inclure cette donnée dans leurs analyses et développent des algorithmes de corrections pour l'épaisseur du tissu adipeux (Grieger et al., 2013, 2013; Niwayama et al., 2000).

Dans la perspective d'une étude future axée sur la fonction musculaire squelettique chez les individus nés prématurément, les points suivants devront être tenus en compte. Tout d'abord, plusieurs composantes autres que la NIRS seraient intéressantes pour caractériser la fonction musculaire telles que l'utilisation de tests isométrique et isotonique, ainsi que la caractérisation de la composition du muscle squelettique par la microendoscopie ou la technique d'impédance bioélectrique. Bien que nous ayons évalué la force des membres supérieurs et inférieurs (dans le cas du saut vertical, de façon indirecte), un test isométrique et isotonique (sur dynamomètre de type Biodex, par exemple) permettrait de mieux quantifier les différentes caractéristiques de la fonction musculaire (force, puissance, endurance statiques et dynamiques) de différents groupes musculaires, donnée connue pour mieux corrélérer avec la capacité à accomplir des activités quotidiennes. Un autre élément clé qui aurait ajouté beaucoup de richesse à cette étude aurait été de caractériser la composition des muscles squelettiques étudiés chez nos participants en offrant une description quantitative et qualitative des fibres musculaires, de la fibrose et de la capillarisation. Bien qu'une biopsie aurait été la méthode la plus directe pour ce faire, d'autres approches existent qui sont beaucoup moins invasives telles la microendoscopie et des techniques utilisant la spectroscopie par réflexion (Young et al., 2017). D'autre part, la technique d'impédance bioélectrique permettrait d'évaluer la quantité d'eau corporelle, et par conséquent, la masse maigre de façon non invasive et abordable. Pour ajouter à cela, le DEXA scan (*dual-energy X-ray absorptiometry*) offrirait en addition la composition corporelle totale en gras. Enfin, dû à notre taille d'échantillon, ceci nous a grandement limité dans l'exploration de l'effet additionnel que peut avoir une atteinte respiratoire chez les jeunes adultes nés prématurément.

Chapitre 5 – Conclusion

La prématurité survient lors d'une période critique du développement de plusieurs organes clés, notamment les muscles squelettiques. Dans ce projet de maîtrise, l'objectif était d'examiner si les jeunes adultes nés très prématurément présenteraient une altération de l'oxygénation musculaire comparativement à des jeunes adultes nés à terme en utilisant une technique de NIRS encore peu exploitée. Nous avons démontré la faisabilité d'utiliser une telle technique, bien que les artéfacts puissent mener au retrait de certaines données (environ 35%). Nous n'avons pas détecté de différences dans la variation relative de la Hbtot, HbO et Hbr dans le vastus lateralis et le gastrocnémien lors d'un test à l'effort entre les deux groupes de participants. Certaines observations semblent cependant prometteuses, surtout au niveau du vastus lateralis. Ces indices nous incitent à étudier les conséquences de la prématurité sur le muscle squelettique, notamment sur le rôle de l'oxygénation musculaire dans le développement des facteurs de risques de maladies chroniques dans cette population à l'âge adulte. De plus, il serait intéressant dans une future étude d'examiner la capacité de cette population à répondre à un programme d'entraînement afin d'améliorer l'oxygénation musculaire permettant d'offrir une intervention autre que pharmacologique.

Références bibliographiques

- Ahmad, I., Nemet, D., Eliakim, A., Koepfel, R., Grochow, D., Coussens, M., Gallitto, S., Rich, J., Pontello, A., Leu, S.-Y., Cooper, D. M., & Waffarn, F. (2010). Body composition and its components in preterm and term newborns : A cross-sectional, multimodal investigation. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council*, 22(1), 69-75. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20955>
- Althabe, F., Howson, C. P., Kinney, M., Lawn, J., & World Health Organization. (2012). *Born too soon : The global action report on preterm birth*. <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
- Amann, M., Regan, M. S., Kobitany, M., Eldridge, M. W., Boutellier, U., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2010). Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(1), R314-324. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2010>
- Appleton, R., & Kinsella, J. (2012). Intensive care unit-acquired weakness. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 12(2), 62-66. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr057>
- Argilés, J. M., Campos, N., Lopez-Pedrosa, J. M., Rueda, R., & Rodriguez-Mañas, L. (2016). Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk : Roles in Health and Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(9), 789-796. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.019>

- Barker, D. J. P. (1992). Fetal growth and adult disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *99*(4), 275-276. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13719.x>
- Barrett, E. J., & Rattigan, S. (2012). Muscle perfusion : Its measurement and role in metabolic regulation. *Diabetes*, *61*(11), 2661-2668. <https://doi.org/10.2337/db12-0271>
- Bavineni, M., Wassenaar, T. M., Agnihotri, K., Ussery, D. W., Lüscher, T. F., & Mehta, J. L. (2019). Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *European Heart Journal*, *40*(14), 1107-1112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz025>
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm : A meta-analysis. *JAMA*, *288*(6), 728-737. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.728>
- Blair, S. N., Kampert, J. B., Kohl, H. W., Barlow, C. E., Macera, C. A., Paffenbarger, R. S., & Gibbons, L. W. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*, *276*(3), 205-210.
- Boardman, H., Birse, K., Davis, E. F., Whitworth, P., Aggarwal, V., Lewandowski, A. J., & Leeson, P. (2016). Comprehensive multi-modality assessment of regional and global arterial structure and function in adults born preterm. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, *39*(1), 39-45. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.102>
- Bonamy, A.-K. E., Martin, H., Jörneskog, G., & Norman, M. (2007). Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *Journal of Internal Medicine*, *262*(6), 635-642. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01868.x>

- Boushel, R., & Piantadosi, C. A. (2000). Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 168(4), 615-622. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00713.x>
- Brown, L. D. (2014). Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth : Impact on future metabolic health. *The Journal of Endocrinology*, 221(2), R13-29. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0567>
- Canadian Society for Exercise Physiology. (2013). *Canadian Society for Exercise Physiology-Physical Activity Training for Health (CSEP-PATH)*.
- Caskey, S., Gough, A., Rowan, S., Gillespie, S., Clarke, J., Riley, M., Megarry, J., Nicholls, P., Patterson, C., Halliday, H. L., Shields, M. D., & McGarvey, L. (2016). Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(8), 1262-1270. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-578OC>
- Clemm, H. H., Vollsaeter, M., Røksund, O. D., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2015). Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity. *Acta Paediatrica*, 104(11), 1174-1181. <https://doi.org/10.1111/apa.13080>
- Clemm, H., Røksund, O., Thorsen, E., Eide, G. E., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2012). Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics*, 129(1), e97-e105. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0326>
- de Boo, H. A., & Harding, J. E. (2006). The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 46(1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>

Duke, J. W., Elliott, J. E., Laurie, S. S., Beasley, K. M., Mangum, T. S., Hawn, J. A., Gladstone, I. M., & Lovering, A. T. (2014). Pulmonary gas exchange efficiency during exercise breathing normoxic and hypoxic gas in adults born very preterm with low diffusion capacity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 117(5), 473-481. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00307.2014>

Edwards, J., Berube, M., Erlandson, K., Haug, S., Johnstone, H., Meagher, M., Sarkodee-Adoo, S., & Zwicker, J. G. (2011). Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight : A systematic review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 32(9), 678-687. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31822a396a>

Farrell, E. T., Bates, M. L., Pegelow, D. F., Palta, M., Eickhoff, J. C., O'Brien, M. J., & Eldridge, M. W. (2015). Pulmonary Gas Exchange and Exercise Capacity in Adults Born Preterm. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(8), 1130-1137. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201410-470OC>

Ferrari, M., Muthalib, M., & Quaresima, V. (2011). The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology : Recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1955), 4577-4590. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230>

Flahault Adrien, Paquette Katryn, Fernandes Rafael Oliveira, Delfrate Jacques, Cloutier Anik, Henderson Mélanie, Lavoie Jean-Claude, Mâsse Benoît, Nuyt Anne Monique, Luu Thuy Mai, Alos Nathalie, Bertagnolli Mariane, Bigras Jean-Luc, Curnier Daniel, Dartora Daniela Ravizzoni, Ducruet Thierry, El-Jalbout Ramy, Girard-Bock Camille, Gyger Geneviève, ... Xie

- Li Feng. (2020). Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension*, 75(3), 796-805.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335>
- Gagnon, D. D., Peltonen, J. E., Rintamäki, H., Gagnon, S. S., Herzig, K.-H., & Kyröläinen, H. (2017). The effects of skin and core tissue cooling on oxygenation of the vastus lateralis muscle during walking and running. *Journal of Sports Sciences*, 35(20), 1995-2004.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1245436>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 75-84.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Gosker, H. R., Zeegers, M. P., Wouters, E. F. M., & Schols, A. M. W. J. (2007). Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity : A systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 62(11), 944-949.
<https://doi.org/10.1136/thx.2007.078980>
- Government of Canada, S. C. (2017, décembre 19). *Teen pregnancy, by pregnancy outcomes, females aged 15 to 19*.
<https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310016601>
- Goyen, T.-A., & Lui, K. (2009). Developmental coordination disorder in « apparently normal » schoolchildren born extremely preterm. *Archives of Disease in Childhood*, 94(4), 298-302.
<https://doi.org/10.1136/adc.2007.134692>
- Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E.,

- Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Grieger, S., Geraskin, D., Steimers, A., & Kohl-Bareis, M. (2013). Analysis of NIRS-Based Muscle Oxygenation Parameters by Inclusion of Adipose Tissue Thickness. Dans S. Van Huffel, G. Naulaers, A. Caicedo, D. F. Bruley, & D. K. Harrison (Éds.), *Oxygen Transport to Tissue XXXV* (Vol. 789, p. 131-136). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7411-1_18
- Guazzi Marco, Adams Volker, Conraads Viviane, Halle Martin, Mezzani Alessandro, Vanhees Luc, Arena Ross, Fletcher Gerald F., Forman Daniel E., Kitzman Dalane W., Lavie Carl J., & Myers Jonathan. (2012). Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*, 126(18), 2261-2274. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826fb946>
- Heindel, J. J., & Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease : A paradigm for understanding disease cause and prevention. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(2), 248-253. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000191>
- Hofman, P. L., Regan, F., Jackson, W. E., Jefferies, C., Knight, D. B., Robinson, E. M., & Cutfield, W. S. (2004). Premature birth and later insulin resistance. *The New England Journal of Medicine*, 351(21), 2179-2186. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042275>

- Holsti, L., Grunau, R. V. E., & Whitfield, M. F. (2002). Developmental coordination disorder in extremely low birth weight children at nine years. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 23(1), 9-15.
- Honzik, T., Wenchich, L., Böhm, M., Hansikova, H., Pejznochova, M., Zapadlo, M., Plavka, R., & Zeman, J. (2008). Activities of respiratory chain complexes and pyruvate dehydrogenase in isolated muscle mitochondria in premature neonates. *Early Human Development*, 84(4), 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.008>
- Hovi, P., Andersson, S., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J. G., Strang-Karlsson, S., Kajantie, E., & Mäkitie, O. (2009). Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight : A cohort study. *PLoS Medicine*, 6(8), e1000135. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000135>
- Johnson, M. J., Wootton, S. A., Leaf, A. A., & Jackson, A. A. (2012). Preterm birth and body composition at term equivalent age : A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 130(3), e640-649. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3379>
- Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015). Regulation of Increased Blood Flow (Hyperemia) to Muscles During Exercise : A Hierarchy of Competing Physiological Needs. *Physiological Reviews*, 95(2), 549-601. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2013>
- Kajantie, E., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J. G., & Andersson, S. (2010). Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *The Journal of Pediatrics*, 157(4), 610-616, 616.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.002>

- Kennedy, M. D., Haykowsky, M. J., Boliek, C. A., Esch, B. T. A., Scott, J. M., & Warburton, D. E. R. (2006). Regional muscle oxygenation differences in vastus lateralis during different modes of incremental exercise. *Dynamic Medicine: DM*, 5, 8. <https://doi.org/10.1186/1476-5918-5-8>
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N., & Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women : A meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024-2035. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>
- Korthuis, R. J. (2011). *Skeletal Muscle Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57141/>
- Kress, J. P., & Hall, J. B. (2014). ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *The New England Journal of Medicine*, 370(17), 1626-1635. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1209390>
- Kukreti, V., Shamim, M., & Khilnani, P. (2014). Intensive care unit acquired weakness in children : Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(2), 95-101. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.126079>
- Lewandowski, A. J., Augustine, D., Lamata, P., Davis, E. F., Lazdam, M., Francis, J., McCormick, K., Wilkinson, A. R., Singhal, A., Lucas, A., Smith, N. P., Neubauer, S., & Leeson, P. (2013). Preterm Heart in Adult Life : Cardiovascular Magnetic Resonance Reveals Distinct

- Differences in Left Ventricular Mass, Geometry, and Function. *Circulation*, 127(2), 197-206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
- Lexell, J., Henriksson-Larsén, K., Winblad, B., & Sjöström, M. (1983). Distribution of different fiber types in human skeletal muscles : Effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & Nerve*, 6(8), 588-595. <https://doi.org/10.1002/mus.880060809>
- Lovering, A. T., Elliott, J. E., Laurie, S. S., Beasley, K. M., Gust, C. E., Mangum, T. S., Gladstone, I. M., & Duke, J. W. (2014). Ventilatory and Sensory Responses in Adult Survivors of Preterm Birth and Bronchopulmonary Dysplasia with Reduced Exercise Capacity. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(10), 1528-1537. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-466OC>
- MacLean, J. E., DeHaan, K., Fuhr, D., Hariharan, S., Kamstra, B., Hendson, L., Adatia, I., Majaesic, C., Lovering, A. T., Thompson, R. B., Nicholas, D., Thebaud, B., & Stickland, M. K. (2016). Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*, 71(11), 1012-1019. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207736>
- Mancini, D. M., Bolinger, L., Li, H., Kendrick, K., Chance, B., & Wilson, J. R. (1994). Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 77(6), 2740-2747. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.6.2740>
- Marret, S., Marchand-Martin, L., Picaud, J.-C., Hascoët, J.-M., Arnaud, C., Rozé, J.-C., Truffert, P., Larroque, B., Kaminski, M., Ancel, P.-Y., & for the EPIPAGE Study Group. (2013). Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during

Childhood : The EIPAGE Cohort Study. *PLoS ONE*, 8(5).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062683>

Mezzani, A. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement_1), S3-S11.

<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>

Mian, M. O. R., Demeulemeester, J., Bigras, J.-L., Bertagnolli, M., Xie, L. F., Paquette, K., Wu, R., Cloutier, A., Luu, T. M., & Nuyt, A.-M. (2016). YIA 01-01 ADVERSE NEONATAL HEALTH CORRELATES WITH LONG TERM CARDIAC FUNCTIONAL AND STRUCTURAL REMODELING IN YOUNG ADULTS BORN PRETERM. *Journal of Hypertension*, 34, e36.

<https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000499949.78727.7c>

Montero, D., & Diaz-Canestro, C. (2019). Skeletal Muscle O₂ Diffusion and the Limitation of Aerobic Capacity in Heart Failure : A Clarification. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6.

<https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00078>

MONTOYE, H. (1996). Measuring physical activity and energy expenditure. *Human Kinetics*, 3-118.

Natanek, S. A., Gosker, H. R., Slot, I. G. M., Marsh, G. S., Hopkinson, N. S., Man, W. D.-C., Tal-Singer, R., Moxham, J., Kemp, P. R., Schols, A. M. W. J., & Polkey, M. I. (2013). Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine? *Muscle & Nerve*, 48(4), 488-497.

<https://doi.org/10.1002/mus.23784>

Natanek, S. A., Gosker, H. R., Slot, I. G. M., Marsh, G. S., Hopkinson, N. S., Moxham, J., Kemp, P. R., Schols, A. M. W. J., & Polkey, M. I. (2013). Pathways associated with reduced

- quadriceps oxidative fibres and endurance in COPD. *European Respiratory Journal*, 41(6), 1275-1283. <https://doi.org/10.1183/09031936.00098412>
- Newman, A. J., & Singer, N. G. (2005). Critical care myopathy in a child. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 11(2), 93-97. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000158550.85603.de>
- Niemeijer, V. M., Spee, R. F., Schoots, T., Wijn, P. F. F., & Kemps, H. M. C. (2016). Limitations of skeletal muscle oxygen delivery and utilization during moderate-intensity exercise in moderately impaired patients with chronic heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 311(6), H1530-H1539. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00474.2016>
- Niwayama, M., Lin, L., Shao, J., Kudo, N., & Yamamoto, K. (2000). Quantitative measurement of muscle hemoglobin oxygenation using near-infrared spectroscopy with correction for the influence of a subcutaneous fat layer. *Review of Scientific Instruments*, 71(12), 4571-4575. <https://doi.org/10.1063/1.1322578>
- Noonan, V., & Dean, E. (2000). Submaximal exercise testing: Clinical application and interpretation. *Physical Therapy*, 80(8), 782-807.
- Nyberg, A., Saey, D., Martin, M., & Maltais, F. (2018). Cardiorespiratory and muscle oxygenation responses to low-load/high-repetition resistance exercises in COPD and healthy controls. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 124(4), 877-887. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00447.2017>
- Paquette, K., Fernandes, R. O., Xie, L. F., Cloutier, A., Fallaha, C., Girard-Bock, C., Mian, M. O. R., Lukaszewski, M.-A., Mâsse, B., El-Jalbout, R., Lapeyraque, A.-L., Santos, R. A., Luu, T. M., &

- Nuyt, A. M. (2018). Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 72(4), 918-928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11397>
- Pianosì, P. T., & Fisk, M. (2000). Cardiopulmonary exercise performance in prematurely born children. *Pediatric Research*, 47(5), 653-658.
- Raju, T. N. K., Buist, A. S., Blaisdell, C. J., Moxey-Mims, M., & Saigal, S. (2017). Adults born preterm : A review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(9), 1409-1437. <https://doi.org/10.1111/apa.13880>
- Ribeiro, F., Oueslati, F., Saey, D., Lépine, P.-A., Chambah, S., Coats, V., & Maltais, F. (2019). Cardiorespiratory and Muscle Oxygenation Responses to Isokinetic Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(5), 841-849. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001856>
- Richardson, M. T., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Ainsworth, B. E., & Serfass, R. (1994). Comprehensive evaluation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(3), 271-281. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90008-6)
- Rogers, M., Fay, T. B., Whitfield, M. F., Tomlinson, J., & Grunau, R. E. (2005). Aerobic capacity, strength, flexibility, and activity level in unimpaired extremely low birth weight (<or=800 g) survivors at 17 years of age compared with term-born control subjects. *Pediatrics*, 116(1), e58-65. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1603>
- Romero, N. B., Mezmezian, M., & Fidziańska, A. (2013). Main steps of skeletal muscle development in the human : Morphological analysis and ultrastructural characteristics of

- developing human muscle. *Handbook of Clinical Neurology*, 113, 1299-1310.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00002-2>
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet (London, England)*, 371(9608), 261-269.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Scheeren, T. W. L., Schober, P., & Schwarte, L. A. (2012). Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS) : Background and current applications. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(4), 279-287. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9348-y>
- Simmons, L. E., Rubens, C. E., Darmstadt, G. L., & Gravett, M. G. (2010). Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality : Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Seminars in Perinatology*, 34(6), 408-415. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.005>
- Simonet, F., Wilkins, R., & Luo, Z.-C. (2012). Temporal trends in Inuit, First Nations and non-Aboriginal birth outcomes in rural and northern Quebec. *International Journal of Circumpolar Health*, 71. <https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18791>
- Stanojevic, S., Wade, A., Stocks, J., Hankinson, J., Coates, A. L., Pan, H., Rosenthal, M., Corey, M., Lebecque, P., & Cole, T. J. (2008). Reference Ranges for Spirometry Across All Ages. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(3), 253-260.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200708-1248OC>
- Stump, C. S., Henriksen, E. J., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2006). The metabolic syndrome : Role of skeletal muscle metabolism. *Annals of Medicine*, 38(6), 389-402.
<https://doi.org/10.1080/07853890600888413>

- Svedenkrans, J., Henckel, E., Kowalski, J., Norman, M., & Bohlin, K. (2013). Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men : A national population-based cohort study. *PloS One*, *8*(12), e80869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080869>
- Tetri, L. H., Diffie, G. M., Barton, G. P., Braun, R. K., Yoder, H. E., Haraldsdottir, K., Eldridge, M. W., & Goss, K. N. (2018). Sex-Specific Skeletal Muscle Fatigability and Decreased Mitochondrial Oxidative Capacity in Adult Rats Exposed to Postnatal Hyperoxia. *Frontiers in Physiology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00326>
- Thébaud, B., Ladha, F., Michelakis, E. D., Sawicka, M., Thurston, G., Eaton, F., Hashimoto, K., Harry, G., Haromy, A., Korbitt, G., & Archer, S. L. (2005). Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury : Evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*, *112*(16), 2477-2486. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541524>
- Tikanmäki, M., Kaseva, N., Tammelin, T., Sipola-Leppänen, M., Matinolli, H.-M., Eriksson, J. G., Järvelin, M.-R., Vääräsmäki, M., & Kajantie, E. (2017). Leisure Time Physical Activity in Young Adults Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*, *189*, 135-142.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.068>
- Trivel, D., Calmels, P., Léger, L., Busso, T., Devillard, X., Castells, J., & Denis, C. (2004). Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquee*, *29*(5), 623-638.
- van Beekvelt, M., Van Engelen, B., Wevers, R., & Colier, W. (2002). *Quantitative near-infrared spectroscopy in human skeletal muscle. Methodological issues and clinical application.* 775-775.

- Vrijlandt, E. J. L. E., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G., & Duiverman, E. J. (2006). Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(8), 890-896. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1140OC>
- Wagner, P. D. (1996). Determinants of Maximal Oxygen Transport and Utilization. *Annual Review of Physiology*, 58(1), 21-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.58.030196.000321>
- Wenchich, L., Zeman, J., Hansíková, H., Plavka, R., Sperl, W., & Houstek, J. (2002). Mitochondrial energy metabolism in very premature neonates. *Biology of the Neonate*, 81(4), 229-235. <https://doi.org/10.1159/000056753>
- Wong, P. M., Lees, A. N., Louw, J., Lee, F. Y., French, N., Gain, K., Murray, C. P., Wilson, A., & Chambers, D. C. (2008). Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*, 32(2), 321-328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127107>
- Yan, X., Zhu, M.-J., Dodson, M. V., & Du, M. (2013). Developmental programming of fetal skeletal muscle and adipose tissue development. *Journal of Genomics*, 1, 29-38. <https://doi.org/10.7150/jgen.3930>
- Young, K. W., Kuo, B. P.-P., O'Connor, S. M., Radic, S., & Lieber, R. L. (2017). In Vivo Sarcomere Length Measurement in Whole Muscles during Passive Stretch and Twitch Contractions. *Biophysical Journal*, 112(4), 805-812. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.12.046>
- Yzydorczyk, C., Comte, B., Cambonie, G., Lavoie, J.-C., Germain, N., Ting Shun, Y., Wolff, J., Deschepper, C., Touyz, R. M., Lelièvre-Pegorier, M., & Nuyt, A. M. (2008). Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. *Hypertension*

(Dallas, Tex.: 1979), 52(5), 889-895.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116251>

Zwicker, J. G., & Harris, S. R. (2008). Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood : A systematic review. *Pediatrics*, 121(2), e366-376. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0169>

Annexe A – Approbation éthique



Lettre amendée le 25 mars 2019

Le 11 mars 2019

Docteure Anne-Monique Nuyt
CHU Sainte-Justine

Objet	Renouvellement de l'approbation éthique et approbation de modification - CÉR
	MP-21-2018-1760 Les effets d'un programme d'exercice physique sur la santé cardiovasculaire et pulmonaire des jeunes adultes nés prématurément. Co-chercheurs: Francine Lefebvre; Thuy Mai Luu; Marie-Ève Mathieu; Daniel Curnier; PhD Sylvain Deschênes; Dr Mathieu Dehaes, PhD; Matthias Friedrich; Grace Parraga; Dylan Burger; Michael Stickland

Docteure,

Les membres du comité restreint du Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine ont examiné vos demandes de renouvellement de l'approbation éthique et de modification de votre projet cité en rubrique à leur réunion du 23 janvier 2019. Suite à vos réponses satisfaisantes, l'approbation éthique de votre projet a été renouvelée et la modification ainsi que les documents suivants ont été approuvés par le Comité en date du 29 janvier 2019:

- Protocole HAPI-FIT de recherche modifié daté du 20 décembre 2018 (version 2.1)
- Formulaire d'information et de consentement modifié daté du 12 décembre 2018 (version 8.1)
- Lettre d'information aux participants du CHU Sainte-Justine modifiée non datée
- Procédure de retour du MAPA
- Libellé de l'annonce pour publicité non daté

Le formulaire d'information et de consentement estampillé a été déposé dans le dossier du projet. Nous vous prions de vous servir de cette version estampillée.

Veuillez prendre note que cette décision s'applique également à l'établissement suivant :

- CUSM, Dr Matthias Friedrich

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réévalués annuellement. La durée de votre approbation sera effective jusqu'au 29 janvier 2020. Il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que l'approbation éthique soit renouvelée avant la date d'expiration. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou de tout événement grave et inattendu susceptible d'augmenter le niveau de risque ou d'influer sur le bien-être du participant.

A noter que :

- Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro FWA00021692) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS).

- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
- Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques, à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des être humains, au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux lois et règlements applicables au Québec et au Canada, ainsi qu'aux standards américains énoncés par le Code of Federal Regulations.

En vous souhaitant une bonne poursuite de votre projet,

Carolina Martin
Conseillère en éthique,
Comité d'éthique de la recherche

**Annexe B - Les quatre choix de protocoles en incrément
administrés aux participants en fonction de leurs habitudes de
vie et santé physique.**

Paliers	Durée (min)	Protocole HAPI-10	Protocole HAPI-15	Protocole HAPI-20	Protocole HAPI-25
		Charge (W)	Charge (W)	Charge (W)	Charge (W)
Repos assis	3	0	0	0	0
Réchauffement	3	25	37,5	50	62,5
1	1	35	47,5	60	72,5
2	1	45	57,5	70	82,5
3	1	55	67,5	80	92,5
4	1	65	77,5	90	102,5
5	1	75	87,5	100	112,5
6	1	85	97,5	110	122,5
7	1	95	107,5	120	132,5
8	1	105	117,5	130	142,5
9	1	115	127,5	140	152,5
10	1	125	137,5	150	162,5
11	1	135	147,5	160	172,5
12	1	145	157,5	170	182,5
Repos actif	3	25	37,5	50	62,5
Repos passif	3	0	0	0	0

Annexe C – Exemple de rapport exporté sous forme « graph data of open graphs »

Oxysoft export
of C:\Users\User\Desktop\HAPI\HAPI Fit S2\S2V1\NIRS\HF-204-A-V1
Export date 2018-08-31 12:33
Data file date 2018-08-31 11:27

Data file
sample rate 10 Hz
Data file
duration 970.7 s
Data file total
number of
samples 9707

Description
Optode
template 2 x 1 channel (unsplit)
Optode
distance (mm) 35 35
DPF 5.97 5.97

Device id 193
Receivers 2

Light sources 6
ADC 0

Light source
wavelengths
Laser 1 844 nm
Laser 2 761 nm
Laser 3 844 nm
Laser 4 761 nm
Laser 5 844 nm
Laser 6 761 nm

Export sample
rate 10 Hz
No time span
selected,
exporting full
time span

Legend
Column

- Trace (Measurement)
 1 (Sample number)
 2 Rx1 - Tx1 O2Hb (HF-204-A-V1)
 3 Rx1 - Tx1 HHb (HF-204-A-V1)
 4 Rx1 - Tx1 thb (HF-204-A-V1)
 5 Rx1 - Tx1 HbDiff (HF-204-A-V1)
 6 Rx2 - Tx2 O2Hb (HF-204-A-V1)
 7 Rx2 - Tx2 HHb (HF-204-A-V1)
 8 Rx2 - Tx2 thb (HF-204-A-V1)
 9 Rx2 - Tx2 HbDiff (HF-204-A-V1)
 10 (Event)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3.2283659	1.7499003	4.9782662	1.4784657	3.1410897	1.7533919	4.8945818	1.3876978	
1	0.2469228	0.1025683	0.3494911	0.1443546	0.1485984	0.0455592	0.1942576	0.1030393	
2	0.225111	0.1034468	0.3285578	0.1216641	0.1427808	0.0692342	0.2121149	0.0735466	
3	0.187305	0.081529	0.268834	0.105776	0.0622228	0.0631028	0.1254257	-0.00088	
4	0.1939944	0.0718833	0.2658777	0.1221111	0.0756017	0.0438114	0.1195131	0.0317903	
5	0.2443075	0.0604804	0.304788	0.1838271	0.1192254	0.0420542	0.1613796	0.0771712	
6	0.2158063	0.0710047	0.286811	0.1448015	0.1049748	0.0473163	0.1523911	0.0576584	
7	0.1931227	0.057854	0.2509767	0.1352686	0.0613511	0.0490735	0.1105246	0.0122775	
8	0.1637496	0.054349	0.2180987	0.1094006	0.0604793	0.0350442	0.0956236	0.0254351	
9	0.1486272	0.0455819	0.1942092	0.1030453	0.0453569	0.0262771	0.071734	0.0190798	
10	0.1401943	0.0271691	0.1673633	0.1130252	0.0444852	0.0122478	0.056833	0.0322373	
11	0.0974423	0.0429555	0.1403979	0.0544868	0.0302345	0.01751	0.0478445	0.0127245	
12	0.0605081	0.035067	0.0955751	0.0254411	0.0293628	0.0034807	0.0329435	0.0258821	
13	0.0898811	0.038572	0.1284531	0.0513092	0.002605	0.0420636	0.0447686	-0.0394586	
14	0.1401943	0.0271691	0.1673633	0.1130252	0.0311063	0.0315393	0.0627456	-0.000433	
15	0.1250719	0.0184019	0.1434738	0.1066699	0.0311063	0.0315393	0.0627456	-0.000433	
16	0.0890094	0.0245427	0.1135521	0.0644667	0.0578641	-0.0070436	0.0509204	0.0649077	
17	0.0529469	0.0306834	0.0836304	0.0222635	0.0159839	0.0227721	0.038856	-0.0067883	
18	0.0587646	0.0070084	0.065773	0.0517562	0.0293628	0.0034807	0.0329435	0.0258821	
19	0.0084515	0.0184113	0.0268628	-0.0099599	-0.0418904	0.0297915	-0.011999	-0.0716819	
20	0.0000185	-0.0000015	0.000017	0.00002	-0.0000103	-0.0000243	0.0000655	0.000014	
21	0.0075797	0.0043821	0.0119618	0.0031976	-0.0142609	0.0052379	-0.008923	-0.0194988	
22	0.044514	0.0122706	0.0567845	0.0322434	0.0427417	-0.0158107	0.0270309	0.0585524	
23	0.0512034	0.0026249	0.0538283	0.0485785	0.0569923	-0.0210729	0.0360194	0.0780652	
24	0.0151409	0.0087656	0.0239065	0.0063753	-0.0133892	0.0192672	0.005978	-0.0326563	
25	0.0075797	0.0043821	0.0119618	0.0031976	0.0142404	-0.0052864	0.0090539	0.0195268	
26	0.0133974	-0.0192929	-0.0058955	0.0326903	-0.0000103	-0.0000243	0.0000655	0.000014	
27	-0.0226651	-0.0131522	-0.0358173	-0.0095129	-0.0142609	0.0052379	-0.008923	-0.0194988	
28	-0.0729782	-0.0017493	-0.0747275	-0.0712289	-0.0578846	0.0069951	-0.0507895	-0.0648797	
29	-0.0444769	-0.0122736	-0.0567505	-0.0322033	-0.0000103	-0.0000243	0.0000655	0.000014	

Annexe D – Protocole CSEP pour l'évaluation de la force musculaire

Grip Strength

Hand grip is a measure of isometric strength and is a widely used indicator of total body strength. It has been shown to be predictive of functional limitations and disability later in life. Good muscle strength in midlife may protect people from old age disability by providing a greater safety margin above the threshold of disability. *(Rantanen et al., 1999)*

EQUIPMENT

- Hand Dynamometer

INSTRUCTIONS

Ask the client to grasp the grip between the fingers and palm at the base of the thumb.

Adjust the grip so the second joint of the fingers fits snugly under the handle and takes the weight of the instrument. Lock the grip in place.

Have the client hold the dynamometer in-line with the forearm at the level of the thigh, away from the body. (See illustration)

Place a marker on the wall and ask the client to concentrate on it as they squeeze maximally on the hand dynamometer to exert maximal force. Have the client exhale while squeezing (to avoid build-up of intrathoracic pressure).

Neither the hand nor the dynamometer should touch the body or any other object.

Measure each hand twice, alternating hands. Record the maximum scores for each hand to the nearest kilogram.

SCORING AND RECORDING

Combine the maximum scores from each of the left and right hands.

Record the result and associated Health Benefit Rating (from the table below) on the Client Information Sheet.



in it

CONVERTING THE GRIP STRENGTH SCORE (KILOGRAMS) TO A HEALTH BENEFIT RATING

AGE	ZONE	MALE	FEMALE	AGE	ZONE	MALE	FEMALE
15-19	Excellent	≥108	≥68	40-49	Excellent	≥108	≥69
	Very Good	98-107	60-67		Very Good	97-107	61-68
	Good	90-97	53-59		Good	88-96	54-60
	Fair	79-89	48-52		Fair	80-87	49-53
	Poor	≤78	≤47		Poor	≤79	≤48
20-29	Excellent	≥115	≥70	50-59	Excellent	≥101	≥61
	Very Good	104-114	63-69		Very Good	92-100	54-60
	Good	95-103	58-62		Good	84-91	49-53
	Fair	84-94	52-57		Fair	76-83	45-48
	Poor	≤83	≤51		Poor	≤75	≤44
30-39	Excellent	≥115	≥71	60-69	Excellent	≥100	≥54
	Very Good	104-114	63-70		Very Good	91-99	48-53
	Good	95-103	58-62		Good	84-90	45-47
	Fir	84-94	51-57		Fair	73-83	41-44
	Poor	≤83	≤50		Poor	≤72	≤40

Vertical Jump

The Vertical Jump is a measure of peak leg power or the ability to contract the leg muscles with speed and force in one explosive action. Muscular power has important implications for functional capacity and independent living, especially as one ages. *(Payne et al., 2000; Harman et al., 1991; Sayers et al., 1999)*

EQUIPMENT

- Measuring tape
- Chair
- Chalk

$$\text{Peak Leg Power (W)} = [60.7 \times \text{jump height (cm)}] + [45.3 \times \text{body mass (kg)}] - 2055$$

INSTRUCTIONS

Have the client stand erect with feet flat on the floor perpendicular to a wall marked with a measuring tape.

Ask the client to reach as high as possible on the tape with the arm and fingers fully extended, palm toward the wall and feet flat on the floor close to the wall. Record this stand and reach height to the nearest 0.5 cm (top image).

Next, ask the client to move a safe distance away from the wall (with the hand on the hip, the elbow should barely reach the wall).

Have the client bring the arms down and back, bending the knees into a balanced semi-squat (middle image). The client should pause (1-2 seconds) in the semi-squat position and then jump as high as possible with the arms moving forward and up to touch the tape at the highest point they can reach.

Instruct the client to concentrate on the tape as they jump as high as possible (bottom image).

Allow three trials with a rest period of 10-15 seconds between each. No run up, step up or pre-jump is permitted (feet flat on the floor to start).



SCORING AND RECORDING

Subtract the stand and reach measurement from the best of the three jump and reach trials to get the maximum difference.

Calculate Peak Leg Power in watts (W) using the formula above.

Record the Peak Leg Power and the associated Health Benefit Rating (from the table on the next page) on the Client Information Sheet.

Example

A 45-year old female weighing 65 kgs. has a maximum difference jump height of 15 cm.

$$\text{Peak Leg Power (W)} = [(60.7 \times 15)] + [(45.3 \times 65)] - 2055 = 1800$$

Health Benefit Rating = Fair

Annexe E – Valeurs de $\dot{V}O_2$ lors du test à l'effort entre les hommes et les femmes nés prématurément et à terme

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint (mL/kg/min)	Hommes		Valeur p	Femmes		Valeur p
	T, n=12	PT, n=5		T, n=20	PT, n=10	
50%	17,3 (14,5 – 19,6)	16,3 (13,0 – 18,8)	0,65	12,5 (10,8 – 14,1)	11,2 (9,8 – 13,6)	0,44
60%	20,7 (17,4 – 23,5)	19,5 (15,6 – 22,5)	0,65	14,9 (12,9 – 16,9)	13,4 (11,8 – 16,3)	0,45
70%	24,2 (20,4 – 27,4)	22,8 (18,2 – 26,3)	0,65	17,4 (15,1 – 19,7)	15,6 (13,8 – 19,1)	0,45
80%	27,6 (23,3 – 31,3)	26,0 (20,8 – 30,0)	0,65	19,9 (17,2 – 22,5)	17,9 (15,7 – 21,8)	0,44
90%	31,1 (26,2 – 35,2)	29,3 (23,4 – 33,8)	0,65	22,4 (19,4 – 25,3)	20,1 (17,7 – 24,5)	0,45
100%	34,6 (29,1 – 39,2)	32,5 (26,0 – 37,5)	0,65	24,9 (21,5 – 28,1)	22,3 (19,6 – 27,2)	0,45

Données présentées sous forme de médiane (écart interquartile, EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Annexe F – Variation relative de la concentration d'hémoglobine dans le vastus lateralis

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb totale (umol/L)		
	T	PT	Valeur P
50	-4,46 (-5,94 – -1,98) n=23	-7,26 (-9,05 – -1,27) n=12	0,29
60	-3,74 (-5,93 – -1,83) n=18	-4,16 (-7,04 – -1,64) n=12	0,85
70	-2,66 (-4,87 – -1,04) n=24	-3,96 (-6,75 – 1,79) n=11	0,64
80	-2,76 (-5,06 – 0,08) n=22	-3,58 (-6,29 – 1,62) n=10	0,62
90	-3,15 (-5,89 – 0,95) n=20	-4,63 (-6,33 – 1,84) n=10	0,88
100	-3,63 (-7,08 – -1,63) n=22	-5,76 (-7,41 – -5,25) n=7	0,38

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 1. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine totale dans le vastus lateralis chez les prématurés versus contrôles nés à terme

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb oxygénée (umol/L)		
	T	PT	Valeur p
50	-2,68 (-4,95 – -1,69) n=23	-5,73 (-6,79 – -3,66) n=10	0,05
60	-2,76 (-4,90 – -1,67) n=23	-4,34 (-5,98 – -2,19) n=10	0,27
70	-2,53 (-3,43 – -0,90) n=25	-4,52 (-5,46 – -1,22) n=10	0,19
80	-2,88 (-3,94 – -1,53) n=25	-4,07 (-5,71 – -2,20) n=10	0,19
90	-3,28 (-5,01 – -2,05) n=24	-4,31 (-6,06 – -2,45) n=11	0,54
100	-3,72 (-5,91 – -2,03) n=26	-4,85 (-8,86 – -2,86) n=11	0,30

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 2. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine oxygénée dans le vastus lateralis chez les prématurés versus contrôles nés à terme

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb désoxygénée (umol/L)		
	T	PT	Valeur p
50	-1,60 (-2,51 – -0,88) n=24	-1,90 (-2,54 – -0,69) n=12	0,58
60	-1,37 (-2,37 – -0,21) n=24	-1,45 (-1,92 – -0,33) n=8	0,92
70	-0,48 (-2,44 – -0,47) n=24	-0,59 (-1,48 – -1,22) n=11	0,54
80	0,0 (-2,19 – 2,59) n=25	0,0 (-1,46 – 2,49) n=9	0,82
90	0,60 (-2,20 – 3,32) n=24	1,40 (-1,23 – 3,03) n=9	0,71
100	0,56 (-2,39 – 2,71) n=24	1,55 (-1,08 – 3,40) n=9	0,46

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 3. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine désoxygénée dans le vastus lateralis chez les prématurés versus contrôles nés à terme

Annexe G – Variation relative de la concentration d'hémoglobine dans le gastrocnémien

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb totale (umol/L)		
	T	PT	Valeur p
50	-10,52 (-13,42 – -6,10) n=26	-6,04 (-10,54 – -3,72) n=11	0,09
60	-8,71 (-11,42 – -5,31) n=27	-6,73 (-13,65 – -5,09) n=10	0,85
70	-8,33 (-11,02 – -5,63) n=27	-6,42 (-10,34 – -3,90) n=11	0,48
80	-8,11 (-10,91 – -5,36) n=25	-6,48 (-10,70 – -3,17) n=11	0,42
90	-8,02 (-11,23 – -4,78) n=25	-7,36 (-10,02 – -2,71) n=10	0,46
100	-7,84 (-11,93 – -4,72) n=26	-7,05 (-9,78 – -2,50) n=11	0,42

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 1. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine totale dans le gastrocnémien chez les prématurés versus contrôles nés à terme

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb oxygénée (umol/L)		
	T	PT	Valeur p
50	-4,33 (-6,80 – -2,36) n=25	-3,35 (-6,74 – -0,98) n=12	0,45
60	-3,80 (-5,57 – -2,83) n=22	-5,61 (-7,36 – -1,95) n=8	0,53
70	-3,49 (-5,28 – -2,55) n=19	-4,52 (-9,96 – -0,85) n=10	0,69
80	-3,76 (-4,95 – -1,78) n=24	-3,98 (-9,87 – -1,07) n=11	0,52
90	-4,02 (-5,63 – -1,80) n=24	-3,96 (-6,62 – -3,27) n=10	0,64
100	-5,31 (-7,81 – -3,12) n=28	-6,29 (-7,87 – -3,86) n=9	0,57

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 2. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine oxygénée dans le gastrocnémien chez les prématurés versus contrôles nés à terme

% de la $\dot{V}O_2$ de pointe atteint	Variation relative en Hb désoxygénée (umol/L)		
	T	PT	Valeur p
50	-4,86 (-6,84 – -3,52) n=26	-3,84 (-6,48 – -2,33) n=10	0,45
60	-4,36 (-6,35 – -2,94) n=26	-3,70 (-6,07 – -2,30) n=9	0,54
70	-4,30 (-6,98 – -2,59) n=25	-3,30 (-5,52 – 0,72) n=10	0,12
80	-3,94 (-5,65 – -2,35) n=23	2,40 (-4,03 – 0,21) n=10	0,10
90	-2,89 (-4,88 – -1,61) n=24	-2,54 (-3,72 – 2,82) n=11	0,24
100	-2,95 (-5,19 – -0,77) n=24	-2,91 (-3,58 – 4,80) n=9	0,22

Données présentées sous forme de médiane (EI). Valeur p obtenue par le test U Mann-Whitney.

Tableau 3. - Variation relative de la concentration d'hémoglobine désoxygénée dans le gastrocnémien chez les prématurés versus contrôles nés à terme