

Université de Montréal

La faisabilité et l'efficacité d'une intervention en exercice sur la fonction cardiorespiratoire et musculaire de jeunes adultes nés très prématurément

Par
Camille Bastien Tardif

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique
Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en sciences de l'activité physique

Aout 2020

© Camille Bastien Tardif, 2020

Université de Montréal
École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**La faisabilité et l'efficacité d'une intervention en exercice sur la fonction cardiorespiratoire
et musculaire de jeunes adultes nés très prématurément**

Présenté par
Camille Bastien Tardif

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Julie Messier
Président-rapporteur

Marie-Ève Mathieu
Directrice de recherche

Thuy Mai Luu
Codirectrice

Véronique Pépin
Membre du jury

Résumé

Une naissance prématurée vient interrompre le développement normal de plusieurs organes, notamment du cœur et des poumons, occasionnant des altérations structurelles et fonctionnelles des systèmes jusqu'à l'âge adulte. Bien que les bienfaits de la pratique d'activité physique (AP) sur la santé générale et la capacité d'exercice chez la population en santé et la population à risque sont bien connus. Toutefois, aucune étude n'a encore évalué si la population de jeunes adultes nés très prématurément pourrait également bénéficier de ces bienfaits. Le présent mémoire a donc pour objectif d'évaluer la faisabilité et d'estimer l'effet d'une intervention supervisée en exercice de 14 semaines sur la santé cardiorespiratoire et musculaire des jeunes adultes nés très prématurément comparativement à des jeunes adultes nés à terme (contrôles). Les données de cet essai clinique pilote non randomisé ont été recueillies avant, pendant et après l'exercice. La première étude a rapporté que l'intervention en exercice était sécuritaire, appréciée et bien respectée par les jeunes adultes nés très prématurément, mais que le recrutement était difficile, dû au haut niveau d'engagement nécessaire. Cette même étude a également révélé que l'intervention a permis aux jeunes adultes nés très prématurément d'augmenter leur niveau d'AP d'intensité moyenne à élevée. La seconde étude a pu estimer la réponse des femmes ayant complété un nombre suffisant de séances d'entraînement et a révélé qu'elles ont amélioré leur endurance musculaire (pompes et redressements assis) ainsi que leur capacité aérobie. Toutefois, suivant l'intervention, la force et la puissance de leurs membres inférieurs de même que leur ventilation minute durant l'effort sont demeurées moindres que celles des femmes nées à terme. L'intervention par l'exercice est donc faisable et sécuritaire pour des individus nés très prématurément et suggère l'amélioration de certains paramètres cardiorespiratoires et musculaires des femmes nées très prématurément. Ces résultats indiquent le potentiel de l'exercice comme intervention non pharmacologique pour contrer les dommages physiologiques causés par une naissance prématurée.

Mots-clés : naissance prématurée, exercice, capacité aérobie, capacité musculaire, test à l'effort cardio-pulmonaire, programme d'entraînement, étude de faisabilité.

Abstract

Premature birth interrupts the normal development of several organs, particularly the heart and lungs, causing structural and functional alterations of the systems in adulthood. Although the benefits of physical activity on general health and exercise capacity in healthy and at-risk populations are well known, no studies have yet evaluated whether the population of young adults born very preterm could also benefit from these effects. The objective of this master's thesis is therefore to evaluate the feasibility and estimate the effect of a supervised 14-week exercise intervention on the cardiorespiratory and muscular health of young adults born very preterm compared to young adults born at term (controls). Data from this non-randomized pilot trial were collected before, during, and after the exercise intervention. The first study showed that the exercise intervention was safe, valuable, and appreciated by young adults born very preterm, but that recruitment in the program was difficult due to the high level of commitment. The same study also showed that young adults born very preterm increased their moderate-to-high intensity PA levels following the intervention. The second study estimated the response of women who completed a sufficient number of training sessions and revealed that women born very preterm improved their muscular endurance (push-ups and sit-ups) as well as their aerobic capacity. However, following the intervention, their lower limb strength and endurance as well as their minute ventilation during exercise remained lower than women born at term. Exercise intervention is therefore feasible and safe for individuals born very preterm and could lead to improvement of certain cardiorespiratory and muscular parameters in women born very preterm, demonstrating the potential of exercise as a non-pharmacological intervention to mitigate the effects of premature birth on health.

Keywords : preterm birth, exercise, aerobic capacity, muscle capacity, training program, cardio-pulmonary testing, feasibility study

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des sigles et des abréviations	v
Remerciements.....	i
Introduction.....	1
Revue de la littérature	4
1. La prématurité.....	4
2. Altérations structurelles et fonctionnelles des organes à la suite d'une naissance prématurée.....	5
2.1 Développement intra-utérin interrompu	5
2.2 Conséquences à long terme d'une naissance prématurée	8
3. Naissance prématurée et capacité aérobie.....	11
3.1 Importance d'étudier la capacité aérobie	11
3.2 Implication des différents systèmes lors du test à l'effort cardio-pulmonaire.....	13
3.3 La capacité aérobie des individus nés prématurément.....	13
4. Naissance prématurée et capacité musculaire.....	15
4.1 Importance d'étudier la capacité musculaire	15
4.2 Évaluation de la capacité musculaire	16
4.3 La capacité musculaire des individus nés prématurément.....	17
5. L'impact d'une intervention en activité physique sur la santé	18
5.1 Adaptations biologiques par l'activité physique.....	18
5.2 Chez les individus sains.....	19
5.4 Chez les individus nés prématurément	20
Problématique	21

Objectifs.....	22
Article 1	23
Article 2	53
Discussion générale des résultats.....	82
6. La faisabilité du projet HAPI Fit	83
6.1 Le recrutement	84
6.2 Influence de l'échantillon recruté sur l'efficacité de l'intervention.....	85
7. Estimé des effets de l'intervention en AP du projet HAPI Fit.....	88
7.1 En comparaison aux individus nés à terme.....	88
7.2 En comparaison à des enfants nés prématurément	91
7.3 En comparaison à des individus atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique.....	94
8. Forces et limites	97
9. Perspectives et avenues de recherche	98
10. Contributions personnelles.....	100
Conclusion	101
Références bibliographiques.....	102

Liste des sigles et des abréviations

AP : Activité physique

CA : Capacité aérobie

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

Dre. : Docteur

e.g. : Par exemple

Et al. : *et alii* (et autres)

Etc. : Et caetera

HAPI Fit : *Health of Adults born Preterm Investigation Fit*

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

O₂ : Oxygène

Remerciements

À tous les participants, intervenants et professionnels du projet HAPI Fit. Un grand merci pour votre implication si précieuse, sans laquelle je n'aurais pu réaliser ce projet de maîtrise.

À ma directrice de recherche, Marie-Ève Mathieu. Merci pour ta passion, ton soutien et ta patience.

À ma co-directrice de recherche, Thuy Mai Luu. Merci de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir partagé ton expertise.

À tous mes collègues du laboratoire d'Activité Physique et Santé. Merci pour votre aide, vos encouragements et votre humour. Merci pour nos séances d'étude très enrichissantes et efficaces. Mes années de maîtrise ont passées vites grâce à vous!

À tous mes collègues du laboratoire des Dre. Luu et Nuyt. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre laboratoire. Un merci spécial à Anik Cloutier, pour son aide.

À ma famille et mes amis. Merci pour votre support et votre écoute.

Merci à la générosité de l'Université de Montréal et aux fonds de recherche des Dre. Luu et Nuyt pour leur soutien financier tout au long de mes études.

Introduction

Le présent projet s'inscrit dans le cadre de l'étude HAPI Fit (*Health of Adults born Preterm Investigation Fit*) qui désire connaître l'impact d'une intervention en exercice sur la santé des jeunes adultes nés prématurément (≤ 29 semaines de gestation). Il s'agit d'une étude-pilote interventionnelle de type pré-post intervention qui s'intéresse principalement au volet physiologique des systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, métabolique et musculaire. Les profils nutritionnel, d'activité physique et de qualité de vie sont également étudiés.

Au Canada, près de 8 % des naissances sont prématurées (<37 semaines de gestation) ("Highlights of 2010–2011 selected indicators describing the birthing process in Canada," 2012), dont un à deux pourcent se déroulant à <32 semaines de gestation (Irvine, 2015). Malheureusement, la naissance prématurée survient à un moment clé dans le développement de plusieurs organes. Les nouveau-nés prématurés sont exposés à diverses agressions intra-utérines et extra-utérines (inflammation, stress oxydatif, malnutrition, etc.) pouvant entraîner des lésions directes aux organes immatures ou modifier la séquence normale du développement des organes (Luu, 2016). Ultiment, ces altérations peuvent se traduire par un risque accru de maladies chroniques à l'âge adulte (Luu, 2016).

La première génération de nouveau-nés nés à l'extrême de la prématurité (< 28 semaines) atteint maintenant l'âge adulte et les études longitudinales démontrent des altérations organiques persistantes (Nuyt, Lavoie, Mohamed, Paquette, & Luu, 2017). Les jeunes adultes nés prématurément souffrent dans une plus grande mesure d'élévation chronique de la tension artérielle, de diminution de la capacité musculaire (flexibilité, force et endurance musculaire), ainsi que de changements des structures et des fonctions pulmonaires et cardiovasculaires (Bolton, Bush, Hurst, Kotecha, & McGarvey, 2015; Rogers, Fay, Whitfield, Tomlinson, & Grunau, 2005; Sutherland et al., 2014). Tous ces éléments sont des facteurs importants dans la réduction de la capacité aérobie, un fort prédicteur de mortalité ultérieure (Harber et al., 2017).

La capacité aérobie est liée à la capacité des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et musculaire à fournir et à utiliser de l'oxygène (O₂) durant un effort physique maximal (American College of Sports Medicine, 2018). Les résultats les plus récents indiquent une capacité aérobie inférieure d'environ 10 % pour les individus nés prématurément par rapport à leurs homologues nés à terme, une réduction directement proportionnelle à la diminution de l'âge gestationnel (Edwards et al., 2015). À l'effort, une dyspnée (difficulté respiratoire) de même qu'une fatigue musculaire au niveau des jambes plus importantes ont été rapportées chez les individus nés prématurément (Lovering et al., 2014).

Les bienfaits de l'activité physique (AP) sur la santé sont nombreux et s'appliquent à une majorité d'individus. Les évidences font état d'une réduction des risques d'au moins 20 % à 30 % dans plus de 25 maladies chroniques, dont cardiovasculaires et métaboliques, et de mortalité précoce (Warburton & Bredin, 2017). Bien que les recommandations suggèrent la pratique d'au moins 150 minutes d'AP d'intensité moyenne à élevée par semaine chez les adultes (Haskell et al., 2007), les plus grands bienfaits ont été observés à des niveaux et volumes beaucoup plus faibles chez des individus sains et malades. Le simple passage d'un état d'inactivité à la pratique d'AP est associé aux plus grandes réductions des risques relatifs (Warburton & Bredin, 2017). Il est donc intuitif que de tels bienfaits puissent se produire dans la population des jeunes adultes nés prématurément. Cependant, aucune intervention par l'AP n'a encore été faite dans cette population. Connaitre si les effets négatifs d'une naissance prématurée sont réversibles grâce à une intervention d'AP reste donc à être étudié.

L'intervention en AP pourrait avoir un réel potentiel pour atténuer les dysfonctionnements cardiovasculaires, pulmonaires et musculaires liés à la prématurité chez le jeune adulte et est une étape clé dans la réduction du risque de développer des maladies chroniques auxquelles ils sont susceptibles. Toutefois, l'ampleur des adaptations d'une intervention en AP sur les dysfonctionnements des individus nés prématurément reste peu connue. Nous postulons donc qu'une intervention en exercice auprès d'une population de jeunes adultes nés prématurément permettra d'améliorer leur fonction cardiorespiratoire et musculaire, mais à un degré moindre qu'un groupe témoin né à terme. Ainsi, le présent projet vise à connaître la faisabilité et à estimer les effets d'une intervention en exercice sur la santé cardiorespiratoire et musculaire des jeunes adultes nés à moins de 29 semaines de gestation.

Ceci permettra d'estimer si les réponses adaptatives à l'exercice des jeunes adultes prématurés sont similaires à celles observées dans la population générale et sont suffisantes pour surmonter ou améliorer les altérations du développement des systèmes organiques liées à la prématurité. Ces connaissances pourraient mener à des interventions non pharmacologiques afin de prévenir les atteintes cardiorespiratoires et musculaires à la suite d'une naissance prématurée.

Dans ce mémoire, vous trouverez en premier lieu une revue de la littérature présentant l'épidémiologie de la prématurité, ses implications physiologiques sur la santé des jeunes adultes, ainsi qu'une présentation de l'importance de l'AP et des mécanismes physiologiques sous-jacents. Par la suite, deux articles scientifiques seront introduits pour décrire les résultats d'une telle intervention sur la santé des jeunes adultes nés à moins de 29 semaines de gestation. La faisabilité de l'intervention en AP sera discutée dans le premier article et l'impact potentiel de cette intervention sur la santé des jeunes adultes nés très prématurément dans le deuxième. Finalement, une discussion des résultats et une conclusion complèteront ce mémoire.

Revue de la littérature

1. La prématurité

Une naissance prématurée se définit comme un accouchement à moins de 37 semaines ou 259 jours de gestation. Elle peut être subdivisée selon l'âge gestationnel : prématurité moyenne ou tardive (32 à <37 semaines), grande prématurité (28 à <32 semaines) et très grande prématurité (< 28 semaines) (Dbstet, 1977). Afin de simplifier la suite du mémoire, les individus atteints de grande ou très grande prématurité seront nommés comme étant très prématurés. Les complications liées aux naissances prématurées sont responsables de 35 % des 3,1 millions de décès infantiles à travers le monde et se retrouvent ainsi au premier rang des causes de morts néonatales (Blencowe et al., 2012). Au Canada, près de huit pourcent des naissances sont prématurées ("Highlights of 2010–2011 selected indicators describing the birthing process in Canada," 2012), dont un à deux pourcent surviennent avant 32 semaines de gestation (Irvine, 2015).

Que la naissance prématurée soit provoquée ou spontanée, les mécanismes sous-jacents sont multifactoriels et très complexes. Ils incluent les infections et/ou l'inflammation, l'ischémie et/ou l'hémorragie utéroplacentaire ainsi que la distension utérine et/ou des processus à médiation immunologique (R. Romero et al., 2006). Ces mécanismes sont principalement influencés par des caractéristiques maternelles ou foetales. Les caractéristiques démographiques, le statut nutritionnel de la mère, l'historique de grossesse, les comportements délétères de la mère, les infections, les contractions utérines et les marqueurs biologiques et génétiques ont été associés à la naissance prématurée (Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008). Toutefois, malgré toutes ces connaissances concernant les facteurs de risques et les mécanismes liés au déclenchement d'une naissance prématurée, le taux de naissances prématurées ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés (Aye et al., 2017; Goldenberg et al., 2008). En Amérique du Nord, par exemple, l'âge grandissant des femmes donnant naissance augmente grandement les complications obstétricales et les chances d'avoir recours à une césarienne, ce qui augmente le taux de naissances prématurées (Beck et al., 2010).

Heureusement, bien que le taux de naissances prématurées augmente, la survie des enfants nés prématurément augmente aussi et ce, grâce aux nouvelles avancées technologiques (S. Saigal & Doyle, 2008). Ainsi, près de 90 % des enfants nés prématurément survivent et atteignent l'âge adulte (Blencowe et al., 2012). Cette augmentation du taux de survie n'est toutefois pas sans conséquence. En effet, les naissances prématurées surviennent pendant une période critique du développement de plusieurs organes. Les nouveau-nés très prématurés sont exposés à diverses agressions intra-utérines et extra-utérines (par exemple, inflammation, stress oxydatif, malnutrition, etc.) qui peuvent entraîner des lésions directes aux organes immatures ou modifier la séquence normale du développement de ces derniers (Luu, 2016). Ces altérations peuvent se traduire par un risque accru de maladies chroniques à l'âge adulte, telles que l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertension (Luu, 2016). Ayant ainsi considérablement diminué la mortalité chez les nouveau-nés prématurés, il est maintenant important de comprendre les risques auxquels cette population est exposée à l'âge adulte afin de prévenir et réduire les complications à long terme sur la santé physique.

2. Altérations structurelles et fonctionnelles des organes à la suite d'une naissance prématurée

2.1 Développement intra-utérin interrompu

Une naissance prématurée vient altérer ou interrompre le développement normal intra-utérin de plusieurs organes, notamment celui du cœur, des poumons, des vaisseaux et celui des muscles (Flahault et al., 2020). Il existe des fenêtres de sensibilité spécifiques d'exposition aux facteurs de stress qui conduisent à des changements structuraux et physiologiques permanents (Heindel & Vandenberg, 2015). Ces changements organiques non optimaux sont une manifestation du phénomène de plasticité des organes (D. J. Barker, 2007). Le fœtus ou le nouveau-né s'adapte ainsi aux changements qui surviennent dans son environnement afin d'améliorer ses chances de survie (Nuyt et al., 2017).

2.1.1 Cœur

Le cœur humain est l'un des premiers organes à se former et à fonctionner pendant l'embryogenèse (4 premières semaines de gestation) (Bulatovic, Mansson-Broberg, Sylven, & Grinnemo, 2016). Lorsqu'un individu naît prématurément, la maturation de la circulation fœtale n'est pas complète, ce qui augmente la susceptibilité à une transition sous-optimale de la circulation des poumons à celle du cœur (Finnemore & Groves, 2015; Wu, Azhibekov, & Seri, 2016). Le système cardiovasculaire du nouveau-né prématuré possède donc des caractéristiques fonctionnelles et structurales immatures. Les récentes études démontrent que le myocarde et les ventricules sont particulièrement touchés chez les nouveau-nés prématurés (Aye et al., 2017; Bensley, Stacy, De Matteo, Harding, & Black, 2010; Bertagnolli et al., 2014). Selon les études de Bensley et al. (2010) et de Bertagnolli et al. (2014) utilisant un modèle animal, la transition hémodynamique obligatoire avant maturation et l'exposition précoce à un niveau élevé d'O₂ mènent à l'hypertrophie des cardiomyocytes (cellules contractiles du cœur), une augmentation du dépôt de collagène (menant à une fibrose affectant la conductibilité et la contractilité du myocarde) et une altération de la maturation des cardiomyocytes. De plus, grâce à des échographies cardiaques effectuées sur des nouveau-nés, la récente étude de Aye et al. (2017) indique une augmentation deux fois plus importante de la masse des ventricules droit et gauche chez les nouveau-nés prématurés comparativement à ceux nés à terme. Une réduction de la fonction diastolique du ventricule gauche et une réduction persistante de la fonction systolique du ventricule droit ont donc été observées (Aye et al., 2017). Ultimement, ces altérations structurelles et fonctionnelles du cœur, qui surviennent tôt à la période postnatale, augmentent le risque de complications cardiovasculaires à long terme chez les individus nés prématurément.

2.1.2 Poumons

La croissance et le développement des poumons arrivent à maturité en fin de grossesse. La limite actuelle de viabilité se situe à 23-24 semaines de gestation voire 22 dans des cas extrêmes, soit durant une des dernières périodes du développement pulmonaire intra-utérin (Smith, McKay, van Asperen, Selvadurai, & Fitzgerald, 2010). La période sacculaire qui est suivie de la période alvéolaire jouent toutes deux un rôle important dans le développement des sacs alvéolaires, dans l'expansion vasculaire et dans le système de surfactant pulmonaire (Smith

et al., 2010). Lorsqu'elles sont interrompues, la division des saccules alvéolaires et des canaux ainsi que la prolifération du réseau capillaire sont incomplètes (Smith et al., 2010). La capacité d'absorption de l'O₂ se trouve ainsi amoindrie. De plus, le système de surfactant pulmonaire, crucial pour maintenir l'intégrité alvéolaire, est immature et la quantité de surfactant est insuffisante. Une détresse respiratoire dès la naissance peut donc survenir puisque le système pulmonaire n'est pas prêt à remplir son rôle essentiel dans les échanges gazeux (Orgeig, Morrison, Sullivan, & Daniels, 2014). Plusieurs interventions ont été développées pour prévenir et traiter la détresse respiratoire afin d'assurer la survie des nouveau-nés prématurés, telles que l'utilisation de glucocorticoïdes en période prénatale, la supplémentation en surfactant et en O₂ de même que la ventilation assistée (Orgeig et al., 2014; D. Roberts, Brown, Medley, & Dalziel, 2017). Toutefois, ces interventions et l'exposition à d'autres facteurs délétères (par exemple, l'infection, la malnutrition, le stress oxydatif) ne sont pas sans conséquence sur le développement pulmonaire (Coalson, 2006). La principale complication pulmonaire reliée à la prématurité est la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), une affection pulmonaire chronique (O'Reilly, Sozo, & Harding, 2013) conduisant à une morbidité significative chez les individus nés prématurément (Voynow, 2017). Les récentes études font état d'une obstruction persistante des voies respiratoires de l'enfance à l'âge adulte chez les individus atteints de DBP se manifestant par des symptômes chroniques de toux ou de dyspnée à l'effort et une utilisation accrue des services de santé (Islam, Keller, Aschner, Hartert, & Moore, 2015; Vollsaeter, Roksund, Eide, Markestad, & Halvorsen, 2013).

2.1.3 Muscle squelettique

Le développement prénatal du muscle squelettique débute dès le premier trimestre de la grossesse et se termine au début du troisième trimestre (31-33 semaines gestationnelles) (Romero, Mezmezian, & Fidzianska, 2013). Les muscles squelettiques sont principalement constitués de myofibrilles, responsables de la contraction musculaire, et de cellules satellites, responsables de la croissance et de la réparation musculaire (Romero et al., 2013). Au cours du deuxième trimestre de gestation (au moment de la naissance prématurée), les myofibrilles sont dans une phase critique de maturation caractérisée par une croissance extensive des fibres et la détermination de leurs types (Grefte, Kuijpers-Jagtman, Torensma, & Von den Hoff, 2007). Selon l'étude de Liu et al. (2012), les conditions hypoxiques relatives de la vie fœtale sont essentielles à la prolifération et à l'auto-renouvellement des cellules satellites et de

l'établissement du type de fibres (Liu et al., 2012). Par conséquent, l'interruption du développement intra-utérin de même que l'exposition prématurée des nouveau-nés prématurés à des niveaux relatifs plus élevés d'O₂ durant la vie extra-utérine (pour compenser l'immaturité du système cardiorespiratoire) laissent croire à un développement sous-optimal du muscle squelettique. De plus, certaines études ont rapporté une plus petite masse maigre, mais aussi un pourcentage de graisse corporelle plus élevé chez les enfants nés prématurément, exposant ainsi les individus nés prématurément à des troubles métaboliques (Andrews, Beattie, & Johnson, 2019; Brown, 2014; Johnson, Wootton, Leaf, & Jackson, 2012).

2.2 Conséquences à long terme d'une naissance prématurée

Les altérations des systèmes organiques viennent également perturber à long terme la santé des individus nés prématurément. En effet, il est rapporté par plusieurs études que les individus nés prématurément sont plus susceptibles de développer des maladies chroniques à l'âge adulte (Kajantie & Hovi, 2014; Luu, 2016). Bien que certaines maladies puissent apparaître cliniquement tout au long de la vie, il est rapporté que de nombreuses maladies prennent origine lors du développement intra-utérin (D. J. P. Barker, 1992). En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre les événements pathologiques durant la grossesse et le développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques plus tard au cours de la vie (Calkins & Devaskar, 2011).

Les premiers à avoir étudié ce phénomène sont Kermack et al. en 1934. Ils ont observé une corrélation positive entre l'amélioration du niveau socioéconomique de l'enfance à l'âge adulte et la réduction du risque de maladies cardiovasculaires (Kermack, 1934). Ce n'est toutefois qu'en 1994 que Barker et son équipe ont cherché à élucider les origines développementales des maladies adultes et qu'ils ont émis l'hypothèse que le poids de naissance est un indicateur de santé non seulement du fœtus, mais également de l'adulte (Calkins & Devaskar, 2011). Ils ont suggéré qu'un petit poids à l'âge d'un an prédit la mort cardiaque ischémique à l'âge adulte, soit un risque trois fois plus élevé chez les individus avec un poids inférieur ou égale à 18 livres (3629grammes) (Barker, Osmond, Winter, Margetts, & Simmonds, 1989). Ainsi, Barker proposa le concept du « *Developmental origins of health and disease* », soit que les conditions gestationnelles sous-optimales apporteraient des perturbations dans le

développement du fœtus, ce qui causerait des adaptations et modifications délétères et permanentes dans la physiologie de l'individu (Calkins & Devaskar, 2011).

Bien que la théorie de Barker s'adresse aux individus avec petits poids à la naissance, plusieurs évidences suggèrent que ce phénomène est aussi vrai pour la naissance prématurée (Calkins & Devaskar, 2011). Les conditions anténatales menant à la naissance prématurée (inflammation chronique, infections, diète maternelle sous-optimale) et l'exposition à des facteurs de stress postnataux associés à la prématurité (corticoïdes, sepsis, hypoxie, stress oxydatif, malnutrition, etc.) joueraient également des rôles importants sur la physiologie de l'adulte (Gluckman, Hanson, Cooper, & Thornburg, 2008). Ainsi, comme vu précédemment, l'ensemble des perturbations cardiovasculaires, pulmonaires et musculaires provoqué par les facteurs de stress reliés à une naissance prématurée crée un environnement prénatal et postnatal délétère prédisposant les jeunes adultes nés prématurément au développement précoce de maladies chroniques, ce qui s'inscrit dans la théorie du « *Developmental origins of health and disease* ».

D'ailleurs, plusieurs évidences suggèrent que les individus nés prématurément présentent, dans leur vingtaine, des capacités fonctionnelles physiologiques réduites comparativement à ceux nés à terme (Nuyt et al., 2017). Les troubles de santé auxquels les individus nés prématurément sont exposés dès le développement prénatal perdurent ou se manifestent à l'âge adulte. La mortalité chez ces jeunes adultes est 40 % plus élevée comparativement à des jeunes nés à terme en raison d'anomalies congénitales, respiratoires, endocriniennes et cardiovasculaires (résultats contrôlés pour les caractéristiques périnatales et socio-démographiques) (Casey Crump, 2011).

2.2.1 Fonction cardiovasculaire

À l'âge adulte, les individus nés prématurément ont une tension artérielle et un taux d'hypertension plus élevés que les individus nés à terme, augmentant ainsi leur risque de décès liés aux maladies cardiovasculaires (Bertagnolli et al., 2014; de Jong, Monuteaux, van Elburg, Gillman, & Belfort, 2012). Les valeurs de tension artérielle systolique et diastolique des jeunes adultes nés prématurément sont en moyenne plus élevées que celles des contrôles nés à terme de 3,4 et 2,1 millimètres de mercure, respectivement. Une corrélation inverse significative entre la tension artérielle systolique et l'âge gestationnel à la naissance a été systématiquement observée

de l'enfance à l'âge adulte chez les individus nés prématurément (Hack, Schluchter, Cartar, & Rahman, 2005; Irving, Belton, Elton, & Walker, 2000). D'ailleurs, selon Lewandowski et son équipe (2013), une altération de la forme du cœur et une réduction des volumes ventriculaires ont été observées lors d'études d'imagerie cardiaque par résonance magnétique structurale chez les adultes nés prématurément (Lewandowski et al., 2013). Finalement, une diminution de la densité des microvaisseaux pulmonaires et de ceux du système vasculaire périphérique, y compris les muscles striés, serait observable chez les adultes nés prématurément (Bonamy, Martin, Jorreskog, & Norman, 2007; Lewandowski et al., 2015).

2.2.2 Fonction pulmonaire

Les symptômes respiratoires, tels que la toux chronique, la dyspnée et les signes d'obstruction et de restriction des voies respiratoires sont également plus fréquents chez les adultes nés prématurément (Bolton et al., 2015; Lovering et al., 2014). Lovering et al. (2014) ont fait état de symptômes récurrents d'obstruction des voies aériennes chez les adultes nés prématurément, indépendamment de la présence ou non de DBP. Grâce à des tests de la fonction pulmonaire, ils ont également observé une limitation du débit d'air dans les voies aériennes proximales et distales chez les individus nés prématurément, qu'ils soient ou non atteints de DBP. Des revues systématiques avec méta-analyse, dont celles de Gough et al. (2014) et de Gibson et al. (2015), ont également mis en évidence une réduction du volume expiratoire forcé en 1 seconde, de la capacité vitale forcée et du débit expiratoire moyen forcé, mesurées par des évaluations de spirométrie, chez les individus nés prématurément comparativement à ceux nés à terme (Gibson et al., 2015; Gough et al., 2014). De plus, l'étude de Gough et al. (2014) a révélé que les adultes nés prématurément possèdent une capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone diminuée. Ainsi, plusieurs altérations pulmonaires dès la naissance persistent jusqu'à l'âge adulte et prédisposent les jeunes adultes nés prématurément à un risque accru de développer la maladie pulmonaire chronique.

2.2.3 Fonction musculaire

Jusqu'à présent, aucune étude ne s'est attardée à décrire l'impact de la naissance prématurée sur le développement et la fonction des muscles squelettiques. Cependant, plusieurs études connexes suggèrent que l'exposition à des niveaux élevés d'O₂ pendant la phase critique du développement musculaire pourrait fortement et durablement venir altérer l'activité des cellules satellites, la croissance et la capacité de régénération du muscle squelettique (Liu et al., 2012). L'exposition précoce des nouveau-nés prématurés à la vie extra-utérine (niveau plus élevé d'O₂) et la supplémentation en O₂ souvent nécessaire pour compenser l'immaturation du système cardiorespiratoire contribuent à ces phénomènes. Pour leur part, Fukada et al. (2018) ont documenté que certaines affections telles que les maladies cardiovasculaires et pulmonaires chroniques de même que l'inflammation et les conditions oxydatives sont associées à une capacité à l'exercice réduite et une altération des cellules satellites, contribuant à diminuer la masse musculaire (Fukada, 2018). De plus, quelques études ont révélée l'effet d'un environnement prénatal sous-optimal sur la composition et la taille des fibres musculaires à l'âge adulte (Jensen, Storgaard, Madsbad, Richter, & Vaag, 2007; Patel et al., 2012). Elles ont d'ailleurs révélé une association entre un petit poids à la naissance et un changement dans la répartition des types de fibres (augmentation des fibres de type Iix et diminution des fibres Iia) de même qu'une association entre le petit poids à la naissance et l'augmentation de la taille et la diminution de la densité des fibres musculaires (Jensen et al., 2007; Patel et al., 2012). Ainsi, ces résultats nous laissent croire que la fonction musculaire des jeunes adultes nés prématurément pourrait être affectée négativement.

3. Naissance prématurée et capacité aérobie

3.1 Importance d'étudier la capacité aérobie

La capacité aérobie (CA), aussi nommée capacité cardiorespiratoire, a initialement été décrite comme étant la quantité maximale d'O₂ qui peut être absorbée, transportée et utilisée par les tissus au travail pendant un exercice dynamique intense impliquant de grandes masses musculaires (Hill & Lupton, 1923). Elle dépend donc de l'état physiologique et fonctionnel intégré des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et musculaire (American College of Sports

Medicine, 2018). La CA est considérée comme une composante de la condition physique liée à la santé générale et elle est considérée comme étant un important prédicteur de la mortalité et de la qualité de vie (Ross et al., 2016). En effet, des niveaux plus élevés de CA sont associés à une diminution marquée du risque de décès de toutes causes et plus particulièrement de maladies cardiovasculaires. Précisément, chaque augmentation d'un équivalent métabolique de la CA est associée à une réduction de 13 % du risque de décès de toutes causes et de 15 % de morts cardiovasculaires (Kodama, 2009).

Ainsi, l'évaluation de la CA permet d'améliorer l'évaluation des individus atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladies cardiovasculaires, pulmonaires ou de troubles musculosquelettiques (Guazzi et al., 2012). L'évaluation de la CA possède plusieurs applications cliniques, dont le diagnostic, l'évaluation thérapeutique, la stratification du risque et un guide pour la pratique d'AP (American College of Sports Medicine, 2018). Quantifier la CA est un élément important de prévention primaire et secondaire de même que de traitement chez les populations à risque et en santé (Guazzi et al., 2012). D'ailleurs, dans une récente déclaration scientifique, *l'American Heart Association* a plaidé en faveur de l'évaluation systématique de la CA comme signe clinique vital (Ross et al., 2016).

Afin de quantifier la CA, le test à l'effort cardio-pulmonaire est utilisé. Il permet d'effectuer des mesures plus précises et plus objectives de la CA et il est considéré comme l'étalon d'or (Harber et al., 2017). Le test à l'effort cardio-pulmonaire est une procédure non invasive qui fournit l'analyse des gaz expirés (O_2 et dioxyde de carbone) ainsi que l'évaluation des variables de l'électrocardiogramme, la pression sanguine et de la saturation en O_2 (Paolillo & Agostoni, 2017), fournissant un portrait clinique global et détaillé. La consommation en O_2 , la ventilation minute (volume de gaz expiré par minute) et la production de dioxyde de carbone sont les variables clés du test à l'effort cardio-pulmonaire (Ross et al., 2016). De plus, la consommation maximale d' O_2 peut donner de l'information sur la présence et/ou la sévérité de certaines conditions de santé et elle est donc important à interpréter (Guazzi et al., 2012). Par exemple, les valeurs de la consommation maximale d' O_2 peuvent varier de $<10 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez les patients avec une maladie chronique avancée à $>80 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez les jeunes athlètes de l'élite en sport d'endurance (Ross et al., 2016).

3.2 Implication des différents systèmes lors du test à l'effort cardio-pulmonaire

Directement lié à la fonction intégrée de nombreux systèmes, le test à l'effort cardio-pulmonaire reflète la capacité intégrée de transporter l'O₂ de l'atmosphère vers les mitochondries des muscles pour effectuer un travail physique (Ross et al., 2016). Pour ce faire, le test à l'effort cardio-pulmonaire dépend d'un engrenage de plusieurs mécanismes physiologiques, tels que la ventilation et la diffusion pulmonaires, les fonctions ventriculaires droite et gauche (systole et diastole), le couplage ventriculaire artériel, la capacité du système vasculaire à accueillir et à transporter efficacement le sang du cœur, de même que la capacité des cellules musculaires à recevoir et à utiliser l'O₂ et les nutriments fournis par le sang (Ross et al., 2016). En d'autres mots, les taux de ventilation et de circulation sont fonctionnellement couplés à l'activité métabolique des cellules musculaires (Wasserman, 1978).

Pendant l'exercice, la quantité d'O₂ consommée et de dioxyde de carbone produit est déterminée par la quantité d'activité métabolique de la cellule. La ventilation minute (volume de gaz expirés par minute) et les taux d'absorption d'O₂ et de production de dioxyde de carbone augmentent de façon linéaire jusqu'à environ 60 % de la capacité maximale de l'individu (Wasserman, 1978). Au-delà de ce niveau de travail, la réponse ventilatoire augmente davantage, de façon curvilinéaire, pour répondre à la demande métabolique. À des niveaux élevés de travail, le métabolisme anaérobie augmente la production d'acide lactique, libérant davantage de dioxyde de carbone et augmentant simultanément la ventilation minute (Wasserman, 1978). Pendant ce temps, puisque le taux d'absorption en O₂ continue à augmenter linéairement avec le niveau de travail, le poumon hyperventile par rapport à l'O₂ afin d'évacuer le CO₂ (Wasserman, 1978).

3.3 La capacité aérobie des individus nés prématurément

Lors de la première étude *Health of Adults born Preterm Investigation* qui avait pour objectif de décrire la santé des jeunes adultes nés prématurément (≤ 29 semaines de gestation), le test à l'effort cardio-pulmonaire nous a permis, ainsi qu'à d'autres, de documenter une limitation

à l'exercice chez les jeunes adultes nés prématurément, et ce, indépendamment de la présence ou non de la DBP (données non publiées - Girard-Bock C. et al. manuscrit en préparation).

Les plus récentes études suggèrent que dès le plus jeune âge, la CA des individus nés prématurément est réduite significativement. Elle diminue légèrement entre l'enfance et l'adolescence, et plus fortement entre l'adolescence et l'âge adulte afin d'atteindre une réduction de près de 10 % comparativement aux individus nés à terme (Ferreira, Gbatu, & Boreham, 2017). En effet, à l'exercice, les adultes nés prématurément ont des valeurs plus élevées de limitation du débit d'air expiratoire et ils seraient incapables d'augmenter leur volume courant respiratoire pour répondre à la demande, suggérant des contraintes ventilatoires qui pourraient mener à une dyspnée importante (Lovering et al., 2014; MacLean et al., 2016). La dyspnée serait due à une contrainte sur l'amplitude du volume courant, soit le volume d'air inspiré et expiré à chaque mouvement respiratoire normal.

Cette réduction de la CA suggère donc un dysfonctionnement au niveau des systèmes cardiovasculaire, pulmonaire et musculaire des jeunes adultes nés prématurément. Selon de nombreuses études, ce dysfonctionnement serait dû aux différentes altérations structurelles et fonctionnelles auxquelles les individus nés prématurément sont sujets dès la naissance. Ferreira et al. (2017) ont également suggéré que l'âge gestationnel joue un rôle crucial dans la réduction de la CA des individus nés prématurés. Chaque semaine additionnelle d'âge gestationnel est associée à une réduction de 14 % du risque relatif d'avoir une mauvaise CA et à une augmentation de $0,46 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ de la CA (Ferreira et al., 2017). Le niveau d'AP des individus nés prématurément serait également en cause dans cette réduction de la CA. Bien que les données objectives d'AP révèlent des niveaux similaires entre les individus nés à terme et ceux nés prématurément (Tikanmaki et al., 2017), les individus nés prématurément rapportent avoir une perception de leur propre forme physique et une participation d'AP de loisir réduites (Kaseva et al., 2012; Saigal et al., 2006). D'ailleurs, il existe une association entre la perception d'un niveau d'AP faible et une diminution de la CA (Kaseva et al., 2012). La combinaison d'une mauvaise perception de leur capacité physique de même qu'une CA diminuée plonge donc les individus nés prématurément dans un cercle vicieux de déconditionnement, pouvant accélérer la progression des dysfonctionnements et des maladies chroniques. Un grand effort est donc

nécessaire afin de comprendre et réduire les problèmes de santé qui pourraient guetter la population des jeunes adultes nés prématurément.

4. Naissance prématurée et capacité musculaire

4.1 Importance d'étudier la capacité musculaire

La capacité musculaire est un déterminant important de la santé. Une bonne santé musculaire (force, endurance, puissance) serait associée à une amélioration globale de la santé et une diminution des incidences de maladies chroniques, de limitations fonctionnelles et de mortalité précoce (Canadian Society for Exercise Physiology, 2003). Les individus avec une capacité modérée et élevée auraient, respectivement, une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues de 44% et de 35% comparativement aux individus avec une faible capacité musculaire (FitzGerald et al., 2004). Il est généralement rapporté dans la littérature que l'entraînement en résistance possède plusieurs bienfaits sur la santé cardiométabolique. Ce dernier améliore la sensibilité à l'insuline et des profils lipoprotéiques et lipidiques, de même qu'une réduction de la pression artérielle au repos et de la masse grasse totale (Braith & Stewart, 2006; Wayne L. Westcott, 2012). Strasser et son équipe (2014) ont d'ailleurs rapporté une réduction significative de l'hémoglobine glyquée de 0,48%, de la masse grasse de 2,33kg et de la pression artérielle systolique de 6,19 millimètres de mercure chez des individus présentant une dysrégulation de la glycémie. Ces résultats suggèrent un effet statistiquement et cliniquement significatif de l'entraînement en résistance sur les facteurs de risque du syndrome métabolique (Barbara Strasser, Siebert, & Schobersberger, 2010). De plus, l'amélioration de la capacité musculaire permettrait le maintien ou l'amélioration de la santé des os, reliée à l'ostéoporose, de la masse musculaire, reliée à la sarcopénie, et à l'intégrité musculo-tendineuse, ce qui permet la diminution des blessures (American College of Sports Medicine, 2018; Braith & Stewart, 2006; Wayne L. Westcott, 2012). Par exemple, l'équipe de Westcott (2012) a rapporté une augmentation moyenne d'environ 1 à 3 % de la densité minérale osseuse à la suite d'un entraînement en résistance. Toutes ces manifestations positives sur la santé d'une bonne capacité musculaire permettent donc une indépendance fonctionnelle pour effectuer les activités de la vie

quotidienne de même qu'un état psychologique de bien-être et une bonne qualité de vie (Williams et al., 2007).

4.2 Évaluation de la capacité musculaire

Tout comme l'évaluation de la CA, l'évaluation de la capacité musculaire a des applications au niveau du diagnostic, de la stratification du risque et de la prescription de l'AP. En effet, identifier la faiblesse de certains groupes musculaires ou les déséquilibres musculaires permet l'élaboration de programmes d'AP adaptés et ainsi la réduction des risques de santé énumérés précédemment (American College of Sports Medicine, 2018). Aucune évaluation n'existe pour évaluer la force ou l'endurance musculaire totale du corps. L'évaluation de la force ou de l'endurance musculaire est donc spécifique au groupe musculaire ou à l'articulation ciblée, à l'action du muscle, à la vitesse du mouvement et au type d'équipement utilisé (American College of Sports Medicine, 2018). La stabilité d'évaluation est donc très importante afin de quantifier le changement.

Pour ce faire, c'est en 1979 que le premier test canadien normalisé d'évaluation de la condition physique, incluant toutes les composantes importantes liées à la condition physique, a été mis sur pied (Canadian Society for Exercise Physiology, 2003). À ce moment, l'interprétation des résultats s'appuyait sur les percentiles. Plusieurs autres versions ont ensuite été élaborées avec l'interprétation des risques sur la santé. Il aura fallu attendre jusqu'en 1996 pour la publication du premier Guide canadien pour l'évaluation de la condition physique et des habitudes de vie, comprenant l'évaluation de la composition corporelle et de la CA accompagnée d'interprétations fondées sur les bénéfices-santé (Canadian Society for Exercise Physiology, 2003). Depuis, une quatrième version a été publiée en 2019 et elle offre les plus récentes avancées dans le domaine de l'évaluation de la condition physique et des habitudes de vie au Canada. De ce fait, seules les évaluations de la capacité musculaire préconisées par le guide seront discutées ici-bas.

L'évaluation de la force musculaire, la capacité du muscle à exercer une force maximale en une seule contraction, peut être faite avec un mouvement statique ou dynamique. La force de préhension exécutée avec un dynamomètre est le test statique le plus utilisé pour quantifier la

force. Facile à administrer, sécuritaire et fidèle, il permet de discriminer une personne en bonne santé d'une personne en moins bonne santé musculaire. La force de préhension est en effet un indicateur important de la mortalité toutes causes confondues, de maladies cardiovasculaires et du cancer en plus de prédire le risque de décès chez les personnes qui développent une maladie cardiovasculaire ou non (Gale, Martyn, Cooper, & Sayer, 2007; Leong et al., 2015).

L'endurance musculaire, soit la capacité du muscle à effectuer des contractions musculaires successives contre une charge sous-maximale et durant une période de temps donnée, peut être quantifiée par l'évaluation du nombre de pompes et de redressements assis. Une association entre l'augmentation du risque de mortalité et une faible performance à l'évaluation des redressements assis serait présente chez les deux sexes (Katzmarzyk & Craig, 2002). De plus, une bonne capacité à faire des pompes serait inversement associée au risque d'incidence de maladies cardiovasculaires chez les hommes âgés entre 21 et 66 ans (Yang et al., 2019). Précisément, les hommes effectuant plus de 40 pompes avaient une réduction de 96 % d'incidence d'évènements cardiovasculaires (Yang et al., 2019). L'endurance musculaire est très importante dans les activités de la vie quotidienne, dont la marche, la bicyclette, le jardinage et la capacité à pelleter. Sans une bonne endurance, une fatigue est présente plus rapidement et peut causer des blessures (American College of Sports Medicine, 2018).

L'évaluation de la flexibilité, l'amplitude de mouvement autour d'une articulation ou de plusieurs articulations, se fait généralement par une flexion du tronc. Un individu avec une meilleure flexibilité a un risque moindre de blessures, ce qui, à long terme, est associé à une meilleure qualité de vie et une plus grande autonomie (American College of Sports Medicine, 2018). Selon la méta-analyse de Shiri et al. (2018), des exercices de renforcement pour la colonne vertébrale avec des étirements pourraient réduire de 30 % l'apparition de lombalgie accompagnée d'une réduction de la douleur au dos (Shiri, Coggon, & Falah-Hassani, 2018).

4.3 La capacité musculaire des individus nés prématurément

À ce jour, quelques études ont rapporté une capacité musculaire réduite chez les individus nés prématurément par rapport à ceux nés à terme. Lovering et son équipe (2014) ont démontré chez les individus nés prématurément une plus grande fatigue musculaire lors d'un test à l'effort

(Lovering et al., 2014). L'étude *Health of Adults born Preterm Investigation* a également fait état que 85 % des participants nés prématurément arrêtaient le test à l'effort cardio-pulmonaire sur bicyclette stationnaire principalement à la suite d'une trop grande fatigue musculaire comparativement à 55 % des jeunes adultes nés à terme (données non publiées). De plus, il est rapporté dans la littérature que les individus nés prématurément possèdent une force et une endurance musculaire, de même qu'une flexibilité moindres que les individus nés à terme (Morrison et al., 2020; Rogers et al., 2005; Tikanmaki et al., 2017). Morrison et son équipe ont d'ailleurs rapporté une réduction significative de la force de préhension de 19,2 % chez l'homme né prématuré et de 18,8% chez la femme née prématurée comparativement à ceux et celles nés à terme (Morrison et al., 2020).

5. L'impact d'une intervention en activité physique sur la santé

5.1 Adaptations biologiques par l'activité physique

5.1.1 Adaptations cardiorespiratoires

Le fort lien entre la pratique d'AP et l'amélioration de la CA est connu. La pratique d'AP régulière, de type endurance, produit une variété d'adaptations biologiques qui conduisent à une augmentation de la CA (Ross et al., 2016). Les adaptations biologiques s'opèrent au niveau du myocarde, du système vasculaire, pulmonaire et musculaire. Précisément, chez les individus atteints de maladie pulmonaire ou cardiovasculaire chronique, l'amélioration de la CA s'explique, en outre, par l'amélioration de la perfusion et de l'oxygénation du myocarde à l'effort (Kemi & Wisloff, 2010) et des muscles périphériques à l'effort (Volker, Doring, & Schuler, 2018). La fonction endothéliale joue un rôle significatif dans l'amélioration de la livraison d'O₂ aux muscles (Schuler, Adams, & Goto, 2013). La CA s'améliore par l'intermédiaire d'une augmentation du volume courant et par la diminution de la teneur en O₂ veineux résultant d'une augmentation de l'extraction d'O₂ dans le muscle entraîné (Ross et al., 2016).

5.1.2 Adaptations musculaires

La pratique d'AP permet d'augmenter la masse et la force musculaires en augmentant la synthèse de protéines, le nombre de myofibrilles et la section transversale des fibres (Gomes,

2017). De plus, avec l'AP, l'expression de PGC-1, un co-activateur de facteurs de transcription important, augmente. Principalement, le PGC-1 active la biogenèse mitochondriale (augmentation du nombre de protéines mitochondriales) permettant une plus grande consommation d'O₂ et de synthèse de l'adénosine-Triphosphate par gramme de muscle (Carter, Chen, & Hood, 2015). Accompagné par d'autres processus cellulaires, le PGC-1 permet aussi l'augmentation de la mitophagie et de l'apoptose, permettant l'élimination des mitochondries endommagées pour l'amélioration de la fonction mitochondriale (Carter et al., 2015; Joseph, Adhihetty, & Leeuwenburgh, 2016). D'ailleurs, une bonne fonction mitochondriale est essentielle pour l'apport en énergie aux cellules musculaires. L'étude de Russell et al. (2003) a également rapporté que l'augmentation de PGC-1 avec l'entraînement d'endurance permettrait une augmentation du contenu des mitochondries, mais également un changement dans la composition des fibres musculaires, avec une augmentation du pourcentage de fibres de type I et une diminution des fibres de type II (Russell et al., 2003). Par ailleurs, Farup et al. (2014) indiquent que l'entraînement en résistance, principalement concentrique, augmente le contenu de cellules satellites dans les muscles, jouant un rôle crucial dans la croissance et régénération musculaire, ce qui permet une croissance des fibres de même qu'une augmentation de la force musculaire (Farup et al., 2014).

5.2 Chez les individus sains

Les évidences démontrant que la pratique d'AP régulière contribue à la prévention primaire de plusieurs maladies chroniques et qu'elle est associée à la réduction du risque de mort prématurée sont nombreuses (D. E. Warburton, Nicol, & Bredin, 2006). Spécifiquement, elle réduit de 31 % la mortalité de toutes causes confondues, de 33 % les risques de maladies cardiovasculaires et de 32 % les risques d'hypertension (Warburton & Bredin, 2017). Une relation linéaire entre le volume d'AP et l'état de santé d'un individu semble exister, de sorte que les individus les plus actifs, avec une forme physique supérieure, ont un taux plus faible de mortalité toutes causes confondues (Lee & Skerrett, 2001). Les bénéfices de la pratique d'AP régulière sont nombreux. Pour n'en nommer que quelques-uns, elle améliore la composition corporelle, le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline, l'homéostasie du glucose, le flux sanguin coronarien, la fonction cardiaque et la santé psychologique en plus de réduire la pression

artérielle et l'inflammation systémique (Lavie, Ozemek, Carbone, Katzmarzyk, & Blair, 2019; Ostman et al., 2017).

Bien que les recommandations actuelles en matière d'AP suggèrent la pratique d'AP à raison d'au moins 150 minutes par semaine chez les adultes sains, l'étude de Lee et al. (2001) mentionne que la pratique de la moitié de la recommandation pourrait être suffisante et ce, particulièrement chez des individus déconditionnés ou âgés. Les bénéfices de l'AP les plus importants seraient observés à des niveaux plus faibles d'AP (d'un état sédentaire à un état plus actif) et donc à des niveaux bien inférieurs aux recommandations internationales actuelles pour les adultes (Arem et al., 2015; Warburton & Bredin, 2017).

5.4 Chez les individus nés prématurément

Jusqu'à présent, quelques interventions en AP passive (amplitude de mouvement) de même qu'une intervention en AP supervisée ont été effectuées chez les enfants de 4-6 ans nés prématurément. Les résultats de ces études suggèrent que l'AP passive, administrée à l'unité des soins intensifs néonataux, augmente la force musculaire, la minéralisation des os ainsi que la prise de poids des enfants (âgés de 1-8 jours) nés prématurément entre 28-30 semaines de gestation (Erdem et al., 2015; Litmanovitz et al., 2016; Sezer Efe, Erdem, & Güneş, 2020). Les résultats de l'étude de Mestre et al. mettent, quant à eux, en lumière une augmentation de la tolérance à l'exercice, de la capacité d'exercice et de la flexibilité d'enfants âgés entre 4-6 ans nés prématurément (moins de 37 semaines de gestation) à la suite d'une intervention de quatre semaines d'entraînement cardiovasculaire et en résistance (Morales Mestre, Papaleo, Morales Hidalgo, Caty, & Reychler, 2018). Toutefois, au-delà de la petite enfance, aucune étude n'a encore fait l'objet de l'impact d'un programme en AP sur la santé des jeunes adultes nés très prématurément. Pourtant, les évidences des bienfaits de la pratique d'AP dans une population saine et à risque, telles qu'énumérées précédemment, nous laissent croire que la population de jeunes adultes nés très prématurément pourrait également bénéficier de ces bienfaits. Ultiment, connaître l'impact de l'AP chez cette population permettrait de prévenir et réduire la morbidité et la mortalité à long terme auxquelles ils sont à risque.

Problématique

Dans l'ensemble, la recherche a constamment mis en évidence une association entre les naissances prématurées et les symptômes persistants d'obstruction respiratoire, l'élévation chronique de la pression sanguine et la diminution de la capacité musculaire, ainsi que la détérioration de la structure et la fonction pulmonaire et cardiovasculaire. Tous ces éléments sont des signes avant-coureurs indépendants de maladies cardiovasculaires et pulmonaires chroniques et des facteurs importants de réduction de la capacité aérobie chez les jeunes adultes nés prématurément. Les nombreux bienfaits de la pratique d'AP sur la santé globale et précisément sur la capacité aérobie des individus sains et malades sont bien connus. Cependant, on ignore si les conséquences d'une naissance prématurée sur les systèmes cardiorespiratoires et musculaires sont réversibles par l'AP et si elles le sont, jusqu'à quel point. Nous postulons que les jeunes adultes nés très prématurément amélioreront leur capacité aérobie et musculaire, mais à un degré moindre que les jeunes adultes nés à terme. Ces connaissances pourraient mener à d'autres interventions non pharmacologiques en amont afin de prévenir les atteintes cardiovasculaires, pulmonaires et musculaires ou au développement d'interventions plus ciblées chez cette population à risque afin d'éviter des morbidités à long terme. Toutefois, avant de mener un essai clinique d'envergure, il est important d'effectuer dans un premier temps une étude pilote qui nous permettra d'évaluer la faisabilité de mettre en place une intervention en exercice et d'en estimer les effets.

Objectifs

Le but général de ce projet de maîtrise est d'évaluer la faisabilité d'une intervention en exercice (entraînement cardiovasculaire, en résistance et de flexibilité) et d'en estimer ses effets potentiels sur la capacité à l'exercice des jeunes adultes nés à moins de 29 semaines de gestation comparativement à de jeunes adultes nés à terme. Une étude-pilote interventionnelle de type pré-post visant à comparer 60 jeunes adultes nés très prématurément et 30 nés à terme est proposée. Les objectifs spécifiques de ce mémoire sont de : 1. Évaluer la faisabilité d'une intervention par l'exercice de 14 semaines chez une population de jeunes adultes nés très prématurément; 2. Quantifier l'évolution de la fonction cardiorespiratoire et musculaire des jeunes adultes nés très prématurément à la suite d'une intervention par l'exercice; 3. Comparer l'évolution de la fonction cardiorespiratoire et musculaire de jeunes adultes nés très prématurément à celle de témoins nés à terme.

Article 1

A 14-week supervised exercise intervention to improve the health of young adults born very preterm: a feasibility study.

Article à resoumettre

Auteurs: Camille Bastien Tardif, Thuy Mai Luu, Amy Al-Simaani, Camille Girard-Bock, Anik Cloutier, Ryan Reid, Anne-Monique Nuyt, Marie-Ève Mathieu

A 14-week supervised exercise intervention to improve the health of young adults born very preterm: a feasibility study.

Author names and affiliations:

Camille Bastien Tardif, M.Sc. candidate¹⁻², Thuy Mai Luu, M.D.²⁻³, Amy Al-Simaani, M.Sc.², Camille Girard-Bock, M.Sc.², Anik Cloutier, M.Sc.², Ryan Reid, PhD⁴, Anne Monique Nuyt, M.D.²⁻³ et Marie-Ève Mathieu, Ph.D.¹⁻²

¹School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ²Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montréal, QC, Canada; ³Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ⁴Department of Human Kinetics, Saint Francis Xavier University, Antigonish, Nova Scotia, Canada.

Corresponding author:

Marie-Ève Mathieu

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal

CEPSUM 2100, boul.Édouard-Montpetit, bureau 8223

Montréal (Canada) H3T 1J4

Phone number: 514-343-6737

Fax number: 514-343-2181

me.mathieu@umontreal.ca

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Financial Disclosure: No financial disclosures were reported by the authors (C.B.T., T.M.L., A.A., C.B.G., A.C., R.R., A.M.N., M-E.M.) of this paper.

Funding Source: This study was supported by the Heart and Stroke Foundation (to A.M.N, T.M.L., M-E.M.), the Canada Foundation for Innovation (to A.M.N.), the Canada Research Chairs (salary support to M-E.M.) and the Fonds de Recherche du Québec–Santé (salary support to T.M.L., C.G.B.).

Author's contribution

Camille Bastien Tardif is the first author of this manuscript whose contribution is primary for each section of the manuscript and from the beginning (literature review) to the end.

Amy Al-Simaani and Camille Girard-Bock are two students of the HAPI Fit project who helped with the data collection and in reviewing.

Anik Cloutier is the research assistant of the laboratory working on the HAPI Fit project. She helped in reviewing the article and provided her professional expertise.

Pr. Ryan Reid assisted in the analysis and interpretation of the physical activity data and commented on each section of the manuscript.

Dr Anne-Monique Nuyt and Dr Thuy May Luu are the co-researchers of the HAPI Fit project who obtained the funds, helped in reviewing and brought their knowledge to the article.

Pr Marie-Eve Mathieu is one of the principal researchers of the HAPI Fit project. She is the project mentor who guided and followed each step closely.

ABSTRACT

Background: Preterm birth is associated with long-term health impairments, such as hypertension and type 2 diabetes. Whether exercise intervention can be implemented and improve health of individuals born preterm remains unknown.

Methods: A pre- and post-intervention pilot study was conducted to investigate the feasibility and safety of an exercise intervention and the change in physical activity levels following the intervention for young adults born very preterm (borned ≤ 29 weeks) versus full-term controls (borned ≥ 37 weeks). 21 very preterm and 37 full-term individuals, aged 18-33 years, took part in a 14-week supervised exercise intervention of cardiovascular, resistance and flexibility training (three sessions/week).

Results: Of the 219 eligible individuals, 58 were enrolled and 14 participants dropped out over the course of the intervention. Among the 44 who completed the intervention, mean adherence for group sessions was 82% and for independent sessions 66%. Compliance with training requirement during group sessions was between 71 to 100%. Overall median satisfaction rate was 8.3/10.0 (interquartile range 8.0-9.5). None of the feasibility measures differed between the very preterm and term groups. One adverse event, unrelated to the intervention, was recorded for a full-term participant. Very preterm individuals improved significantly their level of moderate ($P=0.028$) and moderate-to-vigorous physical activity ($P=0.028$) per day over the course of the intervention.

Conclusions: This exercise intervention was found to be feasible and safe for young adults born very preterm and could therefore be used to mitigate health impairments in this population.

Key words: intervention, physical activity, safety, cardiovascular, resistance training, flexibility training

ABBREVIATIONS

CEPSUM : University of Montreal's sport center

CHUSJ : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

HAPI : Health of Adults born Preterm Investigation

HR : heart rate

MPA : moderate physical activity

MPVA : moderate to vigorous physical activity

PA : Physical activity

VPA : vigorous physical activity

1. Introduction

Nearly 8% of births are premature [1], but thanks to medical advances, the survival of children born preterm has increased considerably [2]. The first generation of infants born very preterm (<32 weeks' gestation) are now adults [3]. However, there are some concerns that the health of individuals born preterm may be impaired in the long term [4]. Indeed, longitudinal studies have shown that young adults born preterm have higher blood pressure [5], impaired blood glucose homeostasis [4], lower bone mineral density [6], reduced lung function [7], and impaired muscle function [8] compared to full-term peers. Reduced exercise capacity, a strong predictor of later mortality [9], has also been reported [7, 9, 10]. These prematurity-related adverse outcomes may explain, in part, the lower levels of daily physical activity (PA) observed in this population [11].

Regular physical activity is important in the primary and secondary prevention of chronic diseases and in reducing the risk of early death in healthy and at-risk populations [12], including through reducing the incidence of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and osteoporosis [13]. These health benefits may also apply to adults born preterm. However, no studies have addressed whether PA could be used as a primary intervention to avoid health disorders specifically following preterm birth.

The current study aims to assess the feasibility and safety of a 14-week supervised exercise intervention program in young adults born at ≤ 29 weeks' gestation and in term-born controls. The secondary objective is to quantify changes in PA level in young adults born very preterm compared to full-term following this intervention.

2. Methods

2.1 Design and Participants

Health of Adults born Preterm Investigation Fit (HAPI Fit) is a pilot pre-post intervention study on individuals born ≤ 29 weeks' gestational age and full-term controls. Participants were recruited from the previous *HAPI* cohort, a cross-sectional study which included both very preterm and full-term born individuals [4]. Participants born preterm in the *HAPI* cohort were recruited from a list of patients born at one of the three neonatal intensive care units in Montreal, Canada, between 1987 and 1998. Full-term (>37 week's gestational age) controls, with birth weight appropriate for gestational age, were recruited from peers of the preterm participant or from advertisement in social media. The same recruitment strategies were used in this current study. This project was approved by the Ethics Review Committee of Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), Montreal. All participants provided written informed consent and all measures and interventions took place between March 2018 and October 2019 at the CHUSJ and University of Montreal's sport center (CEPSUM). Trained assessors were blinded to prematurity status.

Participants were included if they were aged 18-33 years, reported <150 min/week of moderate-to-vigorous physical activity level and were willing to participate in a 14-week exercise intervention program. Exclusion criteria were currently pregnant and/or unable to perform the intervention program (e.g. severe neurological disorder).

2.2 Study intervention

All participants took part in a 14-week supervised program composed of cardiovascular, resistance and flexibility training. There were two group sessions conducted at the CEPSUM led

by certified kinesiologists, as well as one independent session a week. The exercise program was based on Canadian physical activity guidelines, that recommend ≥ 150 min of moderate-to-vigorous PA a week combined with resistance training [14] and was adapted from the Diabetaction program [15]. Personal activity monitors (Fitbit, Alta Hr, California, USA) were provided to follow exercise and motivate participants.

2.2.1 Group sessions

Group sessions of 10-15 participants lasted 90 minutes and included: 1) 15 minutes of warm-up games; 2) 5 minutes of warm-up specific to the planned cardiovascular activity (light to moderate intensity); 3) 45 minutes of cardiovascular exercise, which started with moderate-intensity continuous endurance training and gradually integrated high-intensity interval training; 4) 5 minutes of cool-down of the same cardiovascular activity (light to moderate intensity); 5) 10 minutes of resistance training and; 6) 5 minutes of flexibility exercises.

Warm-up games were changed weekly to introduce participants to new types of exercise. Cardiovascular, resistance and flexibility exercises were changed monthly to ensure progression. Monitoring of cardiovascular exercise intensity through the activity monitor (Fitbit) was based on the maximal heart rate (HR) of each participant obtained during the pre-intervention cardiopulmonary exercise testing. The intensity of cardiovascular exercise started with a HR above 80% of maximal HR (Phase 1), then reached a HR between 80-90% of maximal HR (Phase 2) and ended by adding two intervals of 2 minutes at 95% of maximal HR (Phase 3). Resistance and flexibility training consisted of a full body program targeting major muscle groups (i.e. quadriceps, hamstrings, chest, abdominals, upper and lower back muscles).

Resistance exercises were structured in 1 to 2 sets of 12 to 20 repetitions. Elastic bands, stability ball and light free weights were used for some exercises. For flexibility exercises, participants were told to hold the stretch for 30 to 45 seconds and to repeat 1 or 2 sets.

2.2.2 Independent sessions

Participants were encouraged to engage in a cardiovascular activity of their choice, independently, for a minimum of 30minutes/week. Progression of cardiovascular exercise intensity followed targets set up in group sessions. Participants reported their activity to the kinesiologist the following week and confirmation of the intensity level was done through the activity monitor. Each week, the kinesiologist recorded the data from the independent session in the participant report.

3. Measures

3.1 Feasibility and safety data

Feasibility and safety measures, included recruitment to the study and adherence rate, compliance to the requirements of the training program and adverse events. Feasibility of recruitment included number of eligible individuals, participation and dropout rate. Adherence rate referred to the percentage of training sessions completed out of a maximum of 28 group sessions and 14 independent sessions. Attendance was recorded by the kinesiologist. Compliance with the requirements of the training sessions was quantified for the cardiovascular (with the activity monitor), resistance and flexibility (repetitions and sets) training. More specifically, cardiovascular requirement was met if the average HR, taken at the 15 and 30 minutes of training, was at or above the targeted HR during cardiovascular training. The kinesiologist recorded compliance at each visit using participants' report. For independent sessions, detailed

motion data recorded by the activity monitor were analyzed by the kinesiologist. Serious adverse events resulting from participating in the exercise intervention were recorded and included any event requiring a medical assessment.

Satisfaction with the HAPI Fit intervention was obtained, at the last visit, using a specifically designed questionnaire. The questionnaire included 15 items rated using a 10-point Likert scale (10 being very satisfied or strongly agree). Domains assessed were: 1) training sessions (2 items) - whether training sessions met their expectations and were varied enough; 2) kinesiologist intervention (2 items) - whether advices were appropriate and interventions adapted; 3) level of motivation (8 items) – whether the training sessions, kinesiologist, group spirit and activity monitor allowed them to keep a good level of motivation; 4) intention to make lifestyle changes (3 items) - whether their PA level and fitness had improved as well as if they planned to maintain such level of exercise in the long term.

3.2 Objective physical activity data

PA and sedentary time were assessed with an accelerometer (ActiGraph GT3X+, ActiGraph, Pensacola, Florida) worn at the hip during waking hours for seven consecutive days one week before and one week after the intervention. Participants with valid data for at least 10 hours per day on three weekdays and one weekend day were included. The epoch length was 60 seconds, and the non-wear time was defined by an interval of at least 60 consecutive minutes of zero activity intensity counts [16]. Outcomes were total steps (steps/day), sedentary time (min/day, <100 counts/minute), moderate intensity physical activity (MPA, min/day, 2020-5998 counts/minute), vigorous intensity physical activity (VPA, min/day, ≥5999 counts/minute) and

moderate-to-vigorous intensity physical activity (MVPA, min/day, ≥ 2020 counts/minute) [16].

3.4 Others data of interest

In order to describe the study sample, neonatal and current health data as well as anthropometric, exercise capacity and pulmonary function measures were collected at the first clinical visit at CHUSJ. Musculoskeletal measures were collected at the second visit, which took place at the CEPSUM. Neonatal data were retrieved from medical records and included gestational age, birth weight, major neonatal complications and interventions. Participants also completed questionnaires on past and current medical history, medication use, socio-demographic status and lifestyle habits. Anthropometric (height, weight, body fat percentage as well as hip and waist circumference) and musculoskeletal (muscle strength, endurance and flexibility) measurements have been taken in accordance with the guidelines of the *Canadian Society for Exercise Physiology* [17]. Exercise capacity measurements were collected with an incremental maximal cardiopulmonary exercise test on an ergocycle (Corrival, Lode), using the Jones protocol, as recommended by the *American Heart Association* [18]. Finally, pulmonary function was assessed at rest according to standard quality criteria (Jaeger CareFusion Oxycon Pro Spirometer, Yorba Linda, CA) [19].

4. Statistical Analysis

Descriptive statistics included means \pm standard deviations, medians (interquartile ranges) or counts (proportions). Population characteristics and feasibility outcomes were compared between the very preterm and full-term groups using independent T-tests or Chi-square analysis. Satisfaction with the intervention and level of PA pre-post intervention were performed using

non-parametric Mann-Whitney *U* test to assess between-group comparisons. Within-subject difference in level of PA pre-post intervention was computed using non-parametric Wilcoxon signed rank test. All statistical analyses were performed in SPSS Statistic Version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), using $P < 0.05$ as an indicator of statistical significance.

5. Results

The study population consisted of 21 very preterm and 37 full-term individuals. Table 1 display neonatal, socio-demographic, and baseline adult health characteristics of the study sample. Participants in the study are predominantly women, accounting for 66% of all participants in the study (description of the study population according to sex is available in Supplement materials, Table 4). Participants born preterm had lower pulmonary function as well as reduced lower body strength and flexibility compared with term-born peers (Table 1).

Table 1. Study population characteristics

Clinical Characteristics	Term	Preterm	P-value
<u>Neonatal Characteristics</u>			
N	37	21	
Male sex	15 (40.5)	5 (23.8)	0.256
Gestation age, weeks	39.8 ± 1.3	26.8 ± 1.4	NA
Birth weight, g	3526.4 ± 461.3	893.6 ± 239.8	NA
Antenatal steroids	0	11 (52.4)	NA
Surfactant	0	7 (35)	NA
Major Neonatal Morbidities			
Bronchopulmonary dysplasia	0	8 (38.1)	NA
<u>Adult Characteristics</u>			
Age, years	25.2 ± 3.1	26.6 ± 3.7	0.141
Hypertension (57/58)	0	1 (4.8)	0.362
Asthma (57/58)	1 (2.7)	2 (9.5)	0.547
Current tobacco smoking (56/58)	4 (11.4)	4 (19.0)	0.456
Self-reported race Caucasian	34 (91.9)	17 (81)	0.241
Education level high school or more (53/58)	32 (97.0)	20 (100.0)	0.429
Body composition			
Weight, kg	78.4 ± 18.7	64.9 ± 13.0	0.438
Body mass index, kg/m ²	26.9 ± 6.0	24.7 ± 4.1	0.438
Waist circumference, cm	86.8 ± 12.7	83.3 ± 11.1	0.294
Hip circumference, cm	102.0 ± 13.0	96.2 ± 8.1	0.068
Exercise capacity			
Relative VO _{2peak} , ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	29.0 ± 7.1	26.8 ± 7.4	0.273
Muscular fitness			
Grip strength, kg	69.3 ± 22.3	60.2 ± 20.7	0.139
Vertical jump, cm	28.7 ± 12.6	20.0 ± 7.1	0.002
Push-ups, n	10.7 ± 10.1	12.3 ± 9.9	0.584
Abdominal sit-ups, n	18.2 ± 16.2	14.2 ± 17.2	0.413
Sit and Reach, cm	32.3 ± 9.1	24.0 ± 11.4	0.004
Respiratory Function			
FEV ₁ z-scores	-0.14 ± 1.28	-0.98 ± 1.11	0.015
FVC z-scores	0.186 ± 1.32	-0.10 ± 0.88	0.250
FEV ₁ /FVC z-scores	-0.52 ± 1.09	-1.25 ± 0.90	0.012

Data are presented as mean ± standard deviation, n (%) or stated otherwise. Boldface indicates statistical significance (p<0.05) and p-values were calculated using independent t-tests or chi-squares analysis.

Bronchopulmonary dysplasia was defined as oxygen use at 36 weeks' postmenstrual age. Hypertension and asthma are defined as currently taking hypertension or asthma medication. HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VO₂, oxygen consumption; RER, respiratory exchange ratio; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced vital capacity.

5.1 Safety and feasibility of the intervention

During the recruiting period, 542 very preterm and full-term individuals were contacted and 265 were reached. Of these 265 individuals, 219 were eligible and 58 were recruited including 21 preterm individuals (Figure 1). Over the course of the study, 14 participants dropped out. Reasons invoked for dropping out were change in work/study schedule (n= 10, 71%), back injury (n=1, 7%), problem with transportation to training center (n=1, 7%) and personal reasons (n=2, 14%). In total, 44 participants out of the 58 recruited completed the full intervention (76%). There was no difference between those who completed the intervention versus those who did not in terms of prematurity status, age, sex, and body mass index.

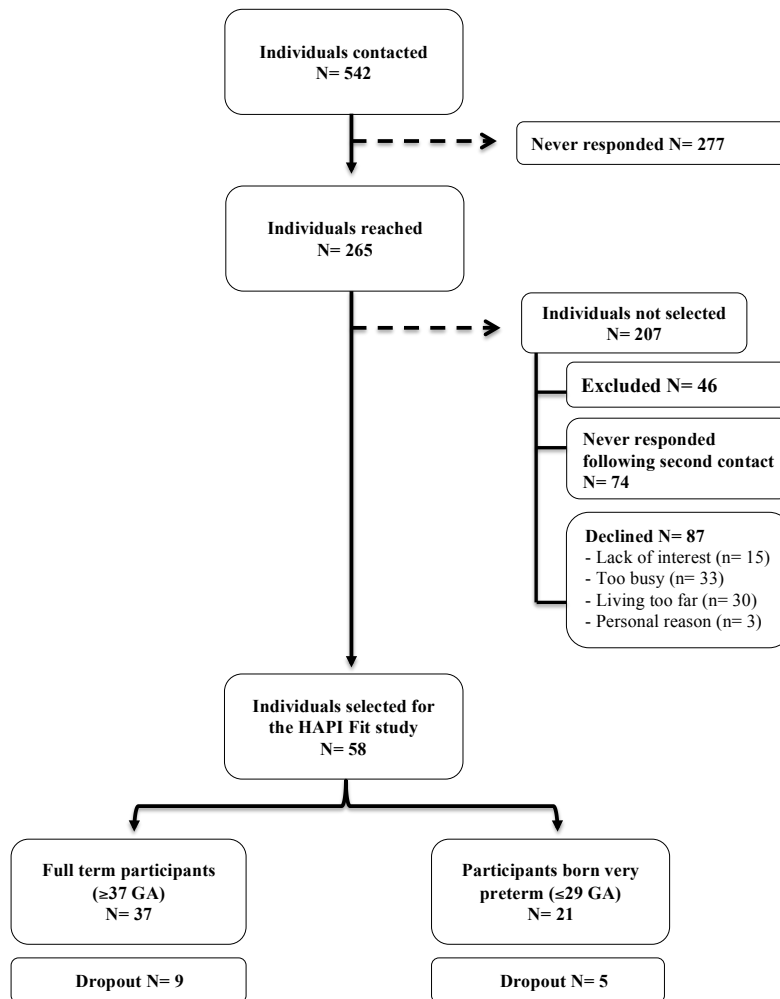


Fig. 1. Study flowchart

The 44 participants took part on average to 22.4/28 group sessions (82%) and performed 9.2/14 independent sessions (66%), with no difference between the very preterm and the full-term groups (Table 2). Overall, 34 (77%) participants completed $\geq 70\%$ of the 42 training sessions with 39 (89%) participating in $\geq 70\%$ of the group sessions and 20 (46%) doing $\geq 70\%$ of the independent sessions. No differences between the very preterm and full-term groups were

identified for adherence ($P>0.05$). Of note, five out of 16 very preterm participants and one out of 28 full-term attended all 28 group sessions.

During cardiovascular training in group sessions, targeted HR was reached by 31/44 (71%) participants in phase 1, 40/44 (91%) in phase 2, and 42/42 (100%) in phase 3. Mean percentage of maximal HR reached in phase 1 was 83%, 85% in phase 2 and 87% in phase 3. As for resistance and flexibility training, number of sets and repetitions requested were successfully completed by participants at each session. Compliance did not differ between the preterm and the full-term groups (Table 2). We were unable to accurately monitor HR during independent sessions because participants did not wear the monitor (e.g. activity occurring in the water) or recording did not work properly.

During the intervention, there was no serious adverse event. One participant ceased participation due to back pain, which was self-reported as unrelated to training.

No between-group difference was observed with regards to satisfaction with the HAPI Fit program (Table 2) with a median score for overall satisfaction with the program of 8.3/10.0 (IQR 8.0-9.5).

Table 2. Adherence, compliance and satisfaction rate of young adults born very preterm and full-term

	Term (n=28)	Preterm (n=16)	P-value
<u>Adherence rate</u>			
Group sessions (/28)			
Number of group sessions completed	21.9 ± 4.4	23.3 ± 3.2	0.254
% of group sessions completed	80 ± 16	85 ± 11	0.249
Number of participants who completed ≥70% of group sessions	24 (86)	15 (94)	0.638
Independent sessions (/14)			
Number of independent sessions completed	9.6 ± 2.5	8.4 ± 2.6	0.150
% of independent sessions completed	69 ± 18	60 ± 18	0.150
Number of participants who completed ≥70% of independent sessions	16 (57)	4 (25)	0.060
<u>Compliance to the requirements of the training program</u>			
Phase 1			
Number of participants who reached the targeted HR	19 (68)	12 (75)	0.738
Mean percentage of maximal HR reached	82.7 ± 4.1	82.5 ± 3.4	0.860
Phase 2			
Number of participants who reached the targeted HR	25 (89)	15 (94)	1.000
Mean percentage of maximal HR reached	84.3 ± 3.7	85.2 ± 2.1	0.307
Phase 3			
Number of participants who reached the targeted HR	26 (100)	16 (100)	1.000
Mean percentage of maximal HR reached	87.2 ± 3.9	86.0 ± 3.1	0.319
<u>Satisfaction with the HAPI Fit program, median (IQR)</u>			
Overall satisfaction	8.3 (7.9, 9.8)	8.0 (8.0, 9.5)	0.869
Training sessions	8.5 (7.9,10.0)	8.8 (7.5, 10.0)	0.762
Intervention from the kinesiologist	9.8 (8.5,10.0)	9.0 (8, 10.0)	0.474
Level of motivation	8.0 (8.0, 9.3)	8.0 (8.0, 9.0)	0.800
Lifestyle changes intention	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (7.0, 9.0)	0.144

Data are presented as mean ± standard deviation and n (%), unless otherwise specified. *P*-values were calculated using independent t-tests, Chi-square tests or Mann-Whitney U tests with statistical significance set at *P*<0.05. HR: heart rate; IQR: interquartile range.

5.2 Objective physical activity data

All participants with valid data from the accelerometers were analyzed. Data from 12 very preterm individuals and 16 born full-term were therefore included (Table 3). At baseline, very preterm individuals recorded a lower level of VPA per day than their full-term peers ($P=0.033$). In the very preterm group, 11 (92%) followed the recommended level of MVPA at baseline compared to 15 (94%) in the full-term group. Individuals born very preterm increased significantly their level of MPA by an average of 20 min/day ($P=0.028$) and their level of MVPA by an average of 22 min/day ($P=0.028$) after the intervention. No significant difference in changes between individuals born very preterm versus full-term was observed.

Table 3. Objective physical activity outcomes of young adults born very preterm and full-term

	Term (n=16)		Preterm (n= 12)	
	Baseline	Post-intervention	Baseline	Post-intervention
Steps, n/day	9127 (7584,10685)	9299 (768,12375)	8002 (6993, 10758)	10828 (8167, 12280)
Sedentary time	641.2 (532.9, 838.6)	575.8 (499.6, 755.8)	578.6 (546.0, 808.5)	635.6 (532.3, 901.2)
MPA	50.5 (37.6, 57.3)	47.5 (29.0, 63.3)	30.7 (27.6, 43.4)	50.7 (31.0, 61.0)^A
VPA	1.0 (0, 3.7)	2.2 (0, 6.0)	0.0 (0.0, 1.1)^B	0.8 (0.0, 4)
MVPA	52.0 (38.6, 57.9)	53.4 (30.8, 65.9)	30.7 (27.6, 43.3)	53.0 (31.0, 64.8)^A

Continuous data are presented as medians (interquartile ranges) and expressed in min/day, unless otherwise specified. P -values were calculated using the Mann-Whitney U tests with statistical significance set at $P<0.05$. MPA: moderate physical activity; VPA: vigorous physical activity; MVPA: moderate-to-vigorous physical activity.

^A Statistically significant difference within group, post-intervention versus baseline.

^B Statistically significant difference between preterm participants versus term participants at baseline.

6. Discussion

Being born very preterm confers an increased risk of chronic health diseases. Exercise could help mitigate this risk. This study aimed to assess the feasibility and safety of implementing a supervised intervention program of exercise combining both group and independent sessions for young adults born very preterm and full-term controls. Our results show that our intervention program is safe and feasible. Once enrolled into the program, adherence with group training sessions and compliance as well as participants' satisfaction were good. However, recruitment into such a program can be a challenge.

In our study, the adherence rate at group sessions of 82% was consistent with previous studies [20-22] whereas adherence to independent sessions was lower at 66% [20, 21, 23, 24]. Our population was relatively young and studies have shown that young adults prefer exercising in fitness centers, as opposed to older individuals who will favour home-based programs [25]. Group sessions in the sport center brought the advantages of social support and networking which is known to positively influence motivation to pursue exercise training [25-27]. An alternative to maintain group dynamics at home, to palliate for distance barriers, is to incorporate new technologies such as mobile apps paired with a tracking device and a web-based program. When used as an exercise intervention, studies have shown that both tools increase PA level by incorporating self-monitoring, individualized feedback, goal setting as well as social support, and the possibility for comparison and reward [28-30]. Indeed, the multiplication of web-based technologies to facilitate remote coaching and social support that are currently being developed could be an alternative to increase participation and deserves further investigation.

Another key component for the success of an exercise program is the coaching provided by a certified trainer (physical educators and kinesiologists). Professional supervision plays an important motivational role encouraging participants to complete training sessions and pushing them to improve [31, 32]. Supervised training is important in order to make individual exercise adjustments to avoid injury and allows for a better compliance with the prescribed exercises [23]. In fact, compliance to our program for reaching targeted HR was high with an increase over the 14 weeks of the intervention. Moreover, resistance and flexibility exercise requirements were equally met, thus underlying the important role of the coach to enhance adherence and compliance [33].

Above and beyond group dynamics and coaching to motivate participants to maintain their engagement into an exercise intervention, other strategies were also considered in the design of our program, such as the use of an activity monitor that allowed tracking of an individual's performance during each session [34, 35], the variety of exercises [36] and the adjustment of level of difficulty to each participant so improvement could be observed over time [37]. Other techniques could be considered in future studies to enhance adherence such as individual goal setting and development of strategies to improve time management and overcome perceived barriers [37, 38].

As with many interventions that require behavioral changes and a high level of commitment, recruitment and retention can be difficult. In our study, among eligible individuals that we were able to reach, participation rate was 26%, which is lower than other studies (31-50%) of high-risk or diseased populations [33, 39-41]. It is possible that young adults born preterm did not feel 'at risk' and therefore did not perceive the benefits of partaking into an exercise training

program. In total, 40% of individuals explicitly declined participation into the program. Lack of time as well as living too far were the main reasons evoked for not participating as reported in other studies [24, 42, 43]. Furthermore, dropouts (24%), which were comparable in numbers to other studies (18-29%) [44, 45], were also related to schedule changes and transportation issues [26, 43]. To facilitate participation into an exercise program, flexibility regarding the schedule and location should be taken into consideration. In addition, home-based program, as discussed above, could be developed [46, 47]. Whether these accommodation measures would be efficient or better than current program for a young population, including born preterm, remains to be evaluated.

In this pilot study, we showed that our intervention resulted in an increase in overall number of steps per day and the level of MVPA, which was objectively quantified using an accelerometer. At baseline, MVPA were similar between the very preterm and full-term groups, rebutting the findings that individuals born preterm are less active when asked subjectively [2, 48], but in agreement with studies using objective measures [49, 50]. In addition, at baseline, a high proportion of participants in both groups exceeded the recommended guidelines for PA in the general population [51], which differs from the level of PA reported by participants. The use of an accelerometer, prior to project participation, could better validate the PA level of individuals. Regarding changes brought by the intervention, the significant improvement in MPA and MVPA in individuals born very preterm supports their strong interest in PA and suggests that the intervention allowed them to reach the same amount of minutes of PA per day as their full-term peers. Our preliminary results suggest that an exercise intervention can enhance objective measures of PA in young adults born very preterm and thus may have the potential to improve their health.

Study limitations must be acknowledged. Men were under-represented in the study, making analysis by gender impossible. Small sample size has limited our power to examine changes in level of PA pre and post intervention. In addition, participants may represent more motivated individuals thus explaining the high adherence, compliance and level of satisfaction with the intervention. We did not have a comparison group without the exercise intervention to explore the effects of our intervention and therefore, the observed increase in PA level could be due to other factors than the intervention itself (e.g. seasons as well as provincial and national initiatives to improve lifestyle habits). To this effect, a randomized controlled trial is required. Nevertheless, this study provides evidence of the feasibility and safety of this 14-week supervised intervention program of exercise to improve the health of adults born very preterm.

7. Conclusion

This pilot feasibility study shows that a 14-week supervised exercise intervention combining cardiovascular, resistance and flexibility training is feasible and safe to conduct in young adults born very preterm despite the high level of commitment involved. Preliminary results, that need to be confirmed in a sufficiently powered randomized controlled trial, suggest lifestyle changes with increased overall PA. Such exercise intervention could be use to mitigate the impact of preterm birth on health outcomes.

Acknowledgments

The HAPI Fit project was funded by the Heart and Stroke Foundation (29277051); the Canada Foundation for Innovation; the Canada Research Chairs (232353); and the Fonds de Recherche du Québec–Santé (trial registration number: NCT03504215). The authors acknowledge and thank the participants and kinesiologists and the CEPSUM employees. CBT contributed to data collection, analysis and interpretation, and wrote the initial manuscript. MEM conceptualized and conducted the study, contributed to data analysis and interpretation, and revised the manuscript. AA and CGB contributed to data collection, interpretation, and revised the manuscript. AC coordinated the study, contributed to data collection, and revised the manuscript. RR contributed to data analysis and interpretation, and revised the manuscript. AMN conceptualized the study, obtained funding, conducted the study and revised the manuscript. TML conceptualized the study, obtained funding, conducted the study, contributed to data analysis and interpretation, and revised the manuscript. All authors reviewed and approved the final manuscript.

No conflict of interest and financial disclosures were reported by the authors of this paper.

References:

1. *Highlights of 2010–2011 selected indicators describing the birthing process in Canada.* Ottawa: Canadian Institute for Health Information, 2012.
2. Saigal, S. and L.W. Doyle, *An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood.* The Lancet, 2008. **371**(9608): p. 261-269 DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60136-1.
3. Nuyt, A.M., et al., *Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues.* Clin Perinatol, 2017. **44**(2): p. 315-332 DOI: 10.1016/j.clp.2017.01.010.
4. Flahault, A., et al., *Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm.* Hypertension, 2020. **75**(3): p. 796-805 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335.
5. Paquette, K., et al., *Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm.* Hypertension, 2018. **72**(4): p. 918-928 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11397.
6. Xie, L.F., et al., *The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density.* Bone Rep, 2019. **10**: p. 100189 DOI: 10.1016/j.bonr.2018.100189.
7. Vrijlandt, E.J., et al., *Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(8): p. 890-6 DOI: 10.1164/rccm.200507-1140OC.
8. Rogers, M., et al., *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, 2005. **116**(1): p. e58-65 DOI: 10.1542/peds.2004-1603.
9. Harber, M.P., et al., *Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009.* Prog Cardiovasc Dis, 2017. **60**(1): p. 11-20 DOI: 10.1016/j.pcad.2017.03.001.
10. Clemm, H.H., et al., *Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity.* Acta Paediatr, 2015. **104**(11): p. 1174-81 DOI: 10.1111/apa.13080.
11. Kajantie, E., et al., *Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term.* J Pediatr, 2010. **157**(4): p. 610-6, 616 e1 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002.
12. Warburton, D.E., C.W. Nicol, and S.S. Bredin, *Health benefits of physical activity: the evidence.* CMAJ, 2006. **174**(6): p. 801-9 DOI: 10.1503/cmaj.051351.

13. Warburton and Bredin, *Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews*. *Curr Opin Cardiol*, 2017. **32**(5): p. 541-556 DOI: 10.1097/HCO.0000000000000437.
14. Tremblay, M.S., et al., *New Canadian physical activity guidelines*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011. **36**(1): p. 36-46; 47-58 DOI: 10.1139/H11-009.
15. Mathieu, M.E., Brochu, M., & Béliveau, L. , *DiabetAction: changes in physical activity practice, fitness, and metabolic syndrome in type 2 diabetic and at-risk individuals*. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 2008. **18**(1): p. 70-75 DOI: 10.1097/JSM.0b013e31815c1d68.
16. Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K. W., Masse, L. C., Tilert, T., & McDowell, M. , *Physical activity in the United States measured by accelerometer*. *Medicine and science in sports and exercise*, 2008. **40**(1): p. 181 DOI: 10.1249/mss.0b013e31815a51b3.
17. Canadian Society for Exercise Physiology, *Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach. CSEP-Health and Fitness Program's Health-related Appraisal and Counselling Strategy*. 2003, Ottawa.
18. Gary J. Balady, M., FAHA, Chair; Ross Arena, PhD, FAHA; Kathy Sietsema, MD; Jonathan Myers, PhD, FAHA; Lola Coke, RN, PhD; Gerald F. Fletcher, MD, FAHA; and M.B.F. Daniel Forman, PhD, FAHA; Marco Guazzi, MD, PhD; Martha Gulati, MD; Steven J. Keteyian, PhD; Carl J. Lavie, MD; Richard Macko, MD; Donna Mancini, MD; Richard V. Milani, MD, *Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2010. **122**(2): p. 191-225 DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
19. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J*, 2005. **26**(2): p. 319-38 DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. Spence, R.R., K.C. Heesch, and W.J. Brown, *Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review*. *Cancer Treat Rev*, 2010. **36**(2): p. 185-94 DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.003.
21. Wurz, A. and J. Brunet, *Exploring the feasibility and acceptability of a mixed-methods pilot randomized controlled trial testing a 12-week physical activity intervention with adolescent and young adult cancer survivors*. *Pilot Feasibility Stud*, 2019. **5**: p. 154 DOI: 10.1186/s40814-019-0530-6.
22. Nikander, R., et al., *Effect of a vigorous aerobic regimen on physical performance in breast cancer patients - a randomized controlled pilot trial*. *Acta Oncol*, 2007. **46**(2): p. 181-6 DOI: 10.1080/02841860600833145.
23. Larsen, R.F., et al., *Supervised and home-based physical exercise in patients newly diagnosed with multiple myeloma-a randomized controlled feasibility study*. *Pilot Feasibility Stud*, 2019. **5**: p. 130 DOI: 10.1186/s40814-019-0518-2.

24. Granger, C.L., et al., *Safety and feasibility of an exercise intervention for patients following lung resection: a pilot randomized controlled trial*. *Integr Cancer Ther*, 2013. **12**(3): p. 213-24 DOI: 10.1177/1534735412450461.
25. Belanger, L.J., et al., *A survey of physical activity programming and counseling preferences in young-adult cancer survivors*. *Cancer Nurs*, 2012. **35**(1): p. 48-54 DOI: 10.1097/NCC.0b013e318210220a.
26. Arnold, E., A. Bruton, and C. Ellis-Hill, *Adherence to pulmonary rehabilitation: A qualitative study*. *Respir Med*, 2006. **100**(10): p. 1716-23 DOI: 10.1016/j.rmed.2006.02.007.
27. Kampshoff, C.S., Jansen, F., van Mechelen, W., May, A. M., Brug, J., Chinapaw, M. J., & Buffart, L. M., *Determinants of exercise adherence and maintenance among cancer survivors: a systematic review*. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2014. **11**(1): p. 80 DOI: 10.1186/1479-5868-11-80.
28. Lyons, E.J., et al., *Behavior change techniques implemented in electronic lifestyle activity monitors: a systematic content analysis*. *J Med Internet Res*, 2014. **16**(8): p. e192 DOI: 10.2196/jmir.3469.
29. Devi, R., J. Powell, and S. Singh, *A web-based program improves physical activity outcomes in a primary care angina population: randomized controlled trial*. *J Med Internet Res*, 2014. **16**(9): p. e186 DOI: 10.2196/jmir.3340.
30. Gell, N.M., et al., *Efficacy, feasibility, and acceptability of a novel technology-based intervention to support physical activity in cancer survivors*. *Support Care Cancer*, 2017. **25**(4): p. 1291-1300 DOI: 10.1007/s00520-016-3523-5.
31. Spence, R.R., K.C. Heesch, and W.J. Brown, *Colorectal cancer survivors' exercise experiences and preferences: qualitative findings from an exercise rehabilitation programme immediately after chemotherapy*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2011. **20**(2): p. 257-66 DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01214.x.
32. Buffart, L.M., et al., *Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs*. *Cancer Treat Rev*, 2017. **52**: p. 91-104 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.010.
33. Sellar, C.M., et al., *Feasibility and efficacy of a 12-week supervised exercise intervention for colorectal cancer survivors*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014. **39**(6): p. 715-23 DOI: 10.1139/apnm-2013-0367.
34. O'Reilly, G.A. and D. Spruijt-Metz, *Current mHealth technologies for physical activity assessment and promotion*. *Am J Prev Med*, 2013. **45**(4): p. 501-7 DOI: 10.1016/j.amepre.2013.05.012.
35. Mendoza, J.A., et al., *A Fitbit and Facebook mHealth intervention for promoting physical activity among adolescent and young adult childhood cancer survivors: A pilot study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. **64**(12) DOI: 10.1002/pbc.26660.

36. Sylvester, B.D., et al., *Variety support and exercise adherence behavior: experimental and mediating effects*. J Behav Med, 2016. **39**(2): p. 214-24 DOI: 10.1007/s10865-015-9688-4.
37. El-Kotob, R. and L.M. Giangregorio, *Pilot and feasibility studies in exercise, physical activity, or rehabilitation research*. Pilot Feasibility Stud, 2018. **4**: p. 137 DOI: 10.1186/s40814-018-0326-0.
38. Karmali, K.N., et al., *Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. CD007131 DOI: 10.1002/14651858.CD007131.pub3.
39. Hubbard, G., et al., *The feasibility and acceptability of trial procedures for a pragmatic randomised controlled trial of a structured physical activity intervention for people diagnosed with colorectal cancer: findings from a pilot trial of cardiac rehabilitation versus usual care (no rehabilitation) with an embedded qualitative study*. Pilot Feasibility Stud, 2016. **2**: p. 51 DOI: 10.1186/s40814-016-0090-y.
40. Peddle-McIntyre, C.J., et al., *Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors*. Lung Cancer, 2012. **75**(1): p. 126-32 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.05.026.
41. Jones, L.W., et al., *Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study*. Cancer, 2008. **113**(12): p. 3430-9 DOI: 10.1002/cncr.23967.
42. Maddocks, M., S. Mockett, and A. Wilcock, *Is exercise an acceptable and practical therapy for people with or cured of cancer? A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2009. **35**(4): p. 383-90 DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.11.008.
43. Keating, A., A. Lee, and A.E. Holland, *What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review*. Chron Respir Dis, 2011. **8**(2): p. 89-99 DOI: 10.1177/1479972310393756.
44. Lee, D.H., et al., *Effects of a 12-week home-based exercise program on the level of physical activity, insulin, and cytokines in colorectal cancer survivors: a pilot study*. Support Care Cancer, 2013. **21**(9): p. 2537-45 DOI: 10.1007/s00520-013-1822-7.
45. Dittus, K.L., R.E. Gramling, and P.A. Ades, *Exercise interventions for individuals with advanced cancer: A systematic review*. Prev Med, 2017. **104**: p. 124-132 DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.07.015.
46. Wong, J.N., E. McAuley, and L. Trinh, *Physical activity programming and counseling preferences among cancer survivors: a systematic review*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2018. **15**(1): p. 48 DOI: 10.1186/s12966-018-0680-6.
47. Steele, B.G., et al., *A randomized clinical trial of an activity and exercise adherence intervention in chronic pulmonary disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(3): p. 404-12 DOI: 10.1016/j.apmr.2007.11.003.

48. Kaseva, N., et al., *Lower conditioning leisure-time physical activity in young adults born preterm at very low birth weight*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e32430 DOI: 10.1371/journal.pone.0032430.
49. Kaseva, N., et al., *Objectively measured physical activity in young adults born preterm at very low birth weight*. J Pediatr, 2015. **166**(2): p. 474-6 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.018.
50. Tikanmaki, M., et al., *Objectively measured physical activity and sedentary time in young adults born preterm-The ESTER study*. Pediatr Res, 2017. **81**(4): p. 550-555 DOI: 10.1038/pr.2016.262.
51. Haskell, W.L., et al., *Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. Med Sci Sports Exerc, 2007. **39**(8): p. 1423-34 DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616b27.

SUPPLEMENT

Table 4. Study population characteristics of males and females born full-term and preterm

	Term (37)				Preterm (21)			
	n	Male	n	Female	n	Male	n	Female
Neonatal characteristics								
N	15 (40)		22 (60)		5 (24)		16 (76)	
Gestation age, weeks	15	39.7 ± 1.0	22	39.8 ± 1.5	5	27.6 ± 1.3	16	26.6 ± 1.3
Birth weight, g	15	3576 ± 325.2	22	3494.4 ± 535.2	5	1060.0 ± 291.5	16	841.6 ± 204.6
Antenatal steroids	15	0	22	0	5	3 (60)	16	8 (50)
Surfactant	15	0	22	0	5	2 (40)	16	5 (31)
Bronchopulmonary dysplasia	15	0	22	0	5	3 (60)	16	5 (31)
Adult characteristics								
Age, years	15	25.0 ± 2.6	22	25.4 ± 3.5	5	28.2 ± 3.7	16	26.1 ± 3.7
Hypertension	13	1 (7)	22	0	5	0	16	1 (6)
Asthma	13	1 (7)	22	1 (5)	5	0	16	2 (13)
Current tobacco smoking	13	4 (27)	22	0	5	1 (20)	16	3 (19)
Self-reported race Caucasian	15	14 (93)	22	20 (91)	5	5 (100)	16	12 (75)
Education level high school or more	13	12 (80)	20	20 (100)	5	5 (100)	15	15 (100)
Body composition								
Weight, kg	15	81.4 ± 11.7	22	76.6 ± 22.4	5	73.0 ± 12.2	16	62.4 ± 12.5
Body mass index, kg/m ²	15	25.8 ± 4.0	22	27.7 ± 7.1	5	25.0 ± 3.6	16	24.5 ± 4.3
Waist circumference, cm	15	88.8 ± 10.0	22	85.5 ± 14.3	5	90.5 ± 10.4	16	81.0 ± 10.5
Hip circumference, cm	15	96.7 ± 6.2	22	105.6 ± 15.2	5	97.3 ± 9.2	16	95.8 ± 8.0
Exercise capacity								
Relative VO _{2peak} , ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	15	34.8 ± 5.7	22	25.1 ± 5.1	5	32.1 ± 7.5	16	25.2 ± 6.7

Muscular fitness									
Grip strength, kg	14	91.1 ± 19.5	22	55.4 ± 8.9	5	89.8 ± 17.7	15	50.3 ± 8.6	
Vertical jump, cm	14	40.1 ± 7.0	21	21.1 ± 9.3	5	20.0 ± 6.5	13	20.0 ± 7.5	
Push-ups, n	14	15.9 ± 11.5	22	7.4 ± 7.6	5	9.4 ± 9.0	14	13.3 ± 10.3	
Abdominal sit-ups, n	13	24.5 ± 18.6	21	14.2 ± 13.4	4	14.3 ± 23.9	14	14.1 ± 16.0	
Sit and Reach, cm	14	34.5 ± 11.2	22	31.0 ± 7.5	5	15.1 ± 11.3	15	27.0 ± 10.1	
Respiratory Function									
FEV ₁ z-scores	15	-0.3 (-1.6, 0.9)	22	-0.1 ± 0.7	5	-0.2 (-2.0, 0.1)	16	-1.0 ± 1.1	
FVC z-scores	15	-0.1 (-.7, 1.5)	22	0.2 ± 0.9	5	-0.2 (-0.8, 0.4)	16	-0.2 ± 0.9	
FEV ₁ /FVC z-scores	15	-0.9 (-1.6, -0.1)	22	-0.4 ± 0.7	5	-0.6 (-2.1, 0.2)	16	-1.4 ± 0.8	

Data are presented as mean ± standard deviation and n (%). Denominator is indicated if data are missing. Bronchopulmonary dysplasia was defined as oxygen use at 36 weeks' postmenstrual age. Hypertension and asthma are defined as currently taking hypertension or asthma medication. HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VO₂, oxygen consumption; RER, respiratory exchange ratio; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced vital capacity.

Article 2

The effect of an exercise program on peak aerobic capacity and skeletal muscle function in young adults born very preterm: a pilot study

Article en préparation

Auteurs : Camille Bastien Tardif, Marie-Ève Mathieu, Maxime Caru, Amy Al-Simaani, Camille Girard Bock, Anik Cloutier, Michael Stickland, Anne-Monique Nuyt et Thuy Mai Luu.

The effect of an exercise program on peak aerobic capacity and skeletal muscle function in young adults born very preterm: a pilot study

Authors name and affiliations

Bastien Tardif, Camille¹⁻²; Mathieu, Marie-Eve¹⁻²; Caru, Maxime¹; Al-Simaani, Amy²; Girard-Bock, Camille²; Cloutier, Anik²; Stickland, Mickael⁴; Nuyt, Anne-Monique²⁻³; Luu, Thuy Mai²⁻³.

(1) School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, University of Montréal, Montréal, QC, Canada; (2) Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; (3) Department of Pediatrics, Sainte-Justine University Hospital Center, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; (4) Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Key words: preterm birth, cardiopulmonary exercise testing, intervention study, health promotion, chronic disease

Author's contribution

Camille Bastien Tardif is the first author of this manuscript whose contribution is primary for each section of the manuscript and from the beginning (literature review) to the end.

Maxime Caru assisted in the analysis and interpretation of the cardiopulmonary exercise test data and commented on each section of the manuscript.

Amy Al-Simaani and Camille Girard-Bock are two students of the HAPI Fit project who helped with the data collection and in reviewing.

Anik Cloutier is the research assistant of the laboratory working on the HAPI Fit project. She helped in reviewing the article and provided her professional expertise.

Pr Marie-Ève Mathieu and Dr Mickael Stickland are co-researchers of the HAPI Fit project who helped in reviewing and brought their knowledge to the article.

Dr Anne-Monique Nuyt is a co-researcher of the HAPI Fit project who obtained the funds and assisted with the review.

Dr Thuy Mai Luu is one of the principal researcher of the HAPI Fit project. She is the project mentor who guided and followed each step closely.

ABSTRACT

Background: Individuals born preterm have reduced aerobic capacity and muscle function. We aimed to evaluate changes in cardiorespiratory and muscular fitness following a 14-week supervised exercise intervention in adults born preterm versus term. **Methods:** Twelve adults (18-35 years) born very preterm (≤ 29 weeks of gestation) and 22 term controls completed a cardiovascular, resistance and flexibility training program performed three times/week. Pre- and post-intervention assessments included cardiopulmonary (peak $\dot{V}O_2$) and muscular testing (endurance, strength and flexibility). Given sex imbalance, only women (11 preterm, 13 term) were kept to assess within and between-groups differences using non-parametric tests. **Results:** Following the intervention, both the preterm and term groups improved their muscle endurance with increased repetitions of push-ups [term=median 1 (interquartile range (-3, 12) $P=0.021$; preterm=4 (0, 11), $P=0.03$] and abdominal sit-ups [term=4 (0, 13); $P=0.029$; preterm=1 (0, 19), $P=0.042$], and achieved higher peak $\dot{V}O_2$ [term=4.1 (2.5, 7.8) $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $P=0.023$; preterm=3.5 (2.9, 7.0) $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $P=0.008$]. Only the level of change in peak heart rate was significantly different between the two groups ($P=0.049$). **Conclusions:** This exercise intervention allows for cardiorespiratory and muscular improvement in women born preterm. This represents a non-pharmacological measure to be promoted in this at-risk population.

INTRODUCTION

Advances in obstetrical and neonatal care over the past three decades have allowed the first survivors of extreme prematurity to reach adulthood (Saigal & Doyle, 2008). Studies are now examining the impact of preterm birth on health in this emerging adult population. Indeed, preterm birth occurs during a critical period of organ development, affecting the heart, lungs, muscle and vessels (Luu, 2016). This leads to long-term alterations in pulmonary and cardiovascular structure and function (Caskey et al., 2016; Duke, Gladstone, Sheel, & Lovering, 2018; Gough et al., 2014; Lewandowski et al., 2013) and to reduced muscular capacity (Tikanmaki et al., 2017). These conditions, independently of age, are important contributors to cardiorespiratory fitness reduction, which is a strong predictor of later mortality in the general population (Harber et al., 2017).

Cardiorespiratory fitness (VO_{2max}) is related to the ability of the respiratory, cardiovascular and muscular systems to supply oxygen until maximal physical exertion is achieved by an individual (Medecine, 2018). Some recent findings suggest lower aerobic exercise capacity (~10% reduction) in individuals born preterm compare to their full-term counterparts (Clemm et al., 2014; Edwards et al., 2015; Farrell et al., 2015) and the reduction is directly proportional to the degree of prematurity (Ferreira, Gbatu, & Boreham, 2017). During exercise, individuals born preterm demonstrate greater expiratory airflow limitation and are unable to increase tidal volume to meet the demand (MacLean et al., 2016), suggesting ventilatory constraints that can lead to exertional dyspnea. Moreover, greater leg discomfort during exercise is also reported by those born preterm (Lovering et al., 2014).

Beneficial effects of exercise are well documented in the general and at-risk populations (D. E. Warburton, Nicol, & Bredin, 2006). Clear dose-response relationships have been demonstrated in the general population between exercise and health, with 20 and 30% risk reductions in early death and chronic disease, respectively (Warburton & Bredin, 2017). To date, only one exercise intervention study of 4 weeks has been performed in preterm children aged 4 to 6 years with bronchopulmonary dysplasia and results suggest an increase in exercise tolerance, exercise capacity and flexibility (Morales Mestre, Papaleo, Morales Hidalgo, Caty, & Reychler, 2018). Furthermore, one trial, which proposes a 16-week exercise program, is currently ongoing and involves young adults between 18 and 35 years of age, with a subgroup of individuals born preterm (before 37 weeks' gestation) (Williamson et al., 2018). Thus, studies examining the effect of exercise interventions in older and very preterm populations remain scarce.

Exercise intervention may have a real potential to reduce cardiopulmonary and muscle dysfunction associated with prematurity in young adults. However, given that preterm birth interrupts the normal sequence of organ development [Luu, 2017 #239], it is unclear to what extent function can be improved. This study aimed to explore the effects of a 14-week exercise intervention program on peak $\dot{V}O_2$ (cardiorespiratory fitness) and skeletal muscle function in young adults born very preterm (≤ 29 weeks' gestational age) compared to controls born full-term (37-41 weeks' gestational age).

METHODS

Study design and participants

Data from this pre-post intervention study were obtained from the HAPI Fit project, a pilot intervention study assessing the impact of a 14-week exercise intervention program on the health of young adults born preterm compared to a group of individuals born full-term, as described in the first article (à resoumettre). Participants born preterm (≤ 29 weeks' gestational age) were recruited from the previous Health of Adults born Preterm Investigation (HAPI) cohort. Full-term (> 37 week's gestational age) controls with birth weight appropriate for gestational age were recruited from peers of the preterm participant or from advertisement in social media. Participants were included if they were 18 to 35 years old, reported low level of moderate-to-vigorous physical activity (< 150 min/week) and were willing to participate in a 14-week exercise program at the University of Montreal. Participants who were pregnant or unable to complete the intervention program due to a medical condition (e.g. severe neurological disorder) were excluded. Written informed consent was obtained from all participants. The HAPI Fit protocol was approved by the Ethics Review Committee of the Sainte-Justine University Health Center, Montreal (Québec), Canada.

Outcome measurements

Between March 2018 and October 2019, all participants underwent health assessment one week prior and right after the 14-week exercise intervention program. Pulmonary function and cardiorespiratory exercise assessment were conducted at the Sainte-Justine University Health Center, whereas musculoskeletal health assessment and anthropometric measurements were taken

at the University of Montreal Sport Center, all under same conditions. Trained assessors (kinesiologist and physical educator) were blinded to prematurity status, but not to whether intervention had occurred or not.

Pulmonary Function

Pulmonary function was assessed at rest using a Jaeger CareFusion Oxycon Pro Spirometer (Yorba Linda, CA), according to standard quality criteria (Miller et al., 2005). Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were obtained. Variables were expressed as Z-scores for age, sex, and height using Stanojevic equations (Stanojevic et al., 2008).

Cardiopulmonary exercise test (CPET)

Peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$) was measured with an incremental maximal CPET on an ergocycle (Corrival, Lode), using the Jones protocol, as recommended by the *American Heart Association* (Balady et al., 2010). After a 3-minute resting period without pedaling, the CPET began with a 3-minute warm-up between 60 to 70-revolutions per minute (rpm) pedaling frequency. Workload was then increased every minute by 10, 15, 20 or 25 watts, depending on predicted maximal load, based on age, sex and weight of the participants, calculated by the Huet questionnaire (Trivel et al., 2004). The CPET was stopped when the participants indicated, verbally or physically, exhaustion. At the end of the CPET, an active rest period of 3 minutes was followed by a passive rest period on the bike of 3 minutes. Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) and airflow were measured with a breath-by-breath system using a facemask connected to a gas analysis system (Oxycon Pro, Jaeger, VIASYS). The system was calibrated

before each test. Breath-by-breath data were averaged at 20 seconds intervals to determine the peak $\dot{V}O_2$ at maximal CPET. Electrocardiogram and heart rate were also continuously recorded during the exercise with 12-lead electrocardiograph (CardioSys, GE Medical systems Inc., Milwaukee, WI). Oxygen saturation was determined by pulse oximetry (Nellcor™ OxiMax N600x Oximeter, Minneapolis, USA) and blood pressure was recorded every two minutes using a SunTech Tango M2 monitor (SunTech Medical, Wuxi, China).

To validate peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$), participants had to attain at least two out of three of the following criteria: a) maximum heart rate $\geq 85\%$ of predicted value ($220 - \text{age}$), b) respiratory exchange ratio (RER) value ≥ 1.15 and c) Borg scores $\geq 7/10$ for perceived muscle fatigue (Guazzi et al., 2012).

Anthropometric measurements

Height of each participant was measured using a mobile height chart (Portable Stadiometer, Seca 213, SECA, Hamburg, Germany). Total body composition analyzer (Total Body Analyzer BF 350, Tanita, Tokyo, Jaexercisen) was used to determine weight and body fat percentage. The waist and hip circumferences were measured three times and the average of these measurements were retained (CSEP, 2013).

Musculoskeletal health assessment

Musculoskeletal health assessments were conducted in accordance to the established standardized test protocol produced by the *Canadian Society for Exercise Physiology* (Physiology, 2013). Muscle strength was assessed by handgrip dynamometer and vertical jump. Handgrip

dynamometer (Grip-A, T.K.K.5001, Takei, Jaepan) test was performed twice with each hand alternately. The total grip strength (best of right + best of left hands) was analysed. The vertical jump was performed three times. The height of the highest jump minus the initial range of the participant was recorded as the maximal lower strength. Power of the lower legs was determined with Sayers' equation using age, body mass and maximal lower strength (Peak leg power (W) = $[60.7 \times \text{maximal lower strength (cm)}] + [45.3 \times \text{body mass (kg)}] - 2055$) ((S P Sayers, 1999)). Muscle endurance was examined using repetitions of push-ups (knees for women, feet for men) and abdominal sit-ups (maximal of 50 repetitions) and were executed once. The Sit and Reach test was performed twice to measure lower back flexibility with best score retained. Finally, balance was assessed by the one-leg stance test. For a maximum of 45 seconds, participants had to stand on one leg barefoot, one time on each side (right and the left leg) with their eyes open and eye closed. Best score for each of the tests were analysed.

Exercise intervention program

The exercise intervention program has been previously described in the first article HAPI Fit (à resoumettre). In brief, the program was composed of a 14-week exercise intervention with cardiovascular, resistance and flexibility training. Every week, participants attended two group sessions of 90 minutes supervised by an experienced trainer and were asked to complete one independent session at home for a minimum of 30 minutes with specific exercise routines (warm-up, cardiovascular training and cold-down) recommended by the trainer. An activity monitor (Fitbit, Alta Hr, California, USA) was provided for the duration of the study to follow up on level of physical activity and to obtain heart rate during group and independent. The trainer recorded

compliance at each group session using participants' report and analyzed detailed motion data recorded by the activity monitor for independent sessions.

In group sessions, the core cardiovascular training was 45 minutes in duration and the participant chose between a stationary bicycle, a treadmill or an elliptical. Intensity of cardiovascular exercises was based on the maximal heart rate attained by each participant set by baseline peak $\dot{V}O_2$ measured during CPET and progressed from 80 to 95% of maximal heart rate over the 14-week intervention, as recommended by the American College of Sports Medicine (American College of Sports, 2018). Resistance and flexibility training during group sessions consisted of a full body program targeting major muscle groups (i.e. quadriceps, hamstrings, chest, arms, abdominals, upper and lower back muscles) and changed monthly to ensure progression. Resistance exercises were gradually increased from 1 to 2 sets and from 12 to 20 repetitions whereas flexibility exercises were held for 30 to 45 seconds to the point of tightness for 1 or 2 sets.

Statistical analysis

Descriptive statistics included medians (interquartile ranges) and proportions (%). Between-group comparison were performed using the Fisher's exact (categorical variables) and the Mann-Whitney U (continuous) tests. Within-subject differences (pre-post intervention) were computed using Wilcoxon signed rank test whereas Mann-Whitney U test was used to assess between-group differences in level of change pre-post intervention. All statistical analyses were performed in SPSS Statistic Version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), using $p < 0.05$ as an indicator of statistical significance.

RESULTS

The majority of participants who completed the exercise intervention were female (16/21 very preterm and 22/37 full-term). Given the sex imbalance in the preterm group, only women were evaluated (analyses comprising of the full sample available in Supplemental materials, Table 4.). Table 1 displays neonatal, socio-demographic, and baseline adult health characteristics for women. Briefly, compared with term-born peers, women born preterm were more likely to smoke and had lower pulmonary function.

Table 1. Baseline characteristics of the study population (women only)

	Term (n=22)	Preterm (n=16)	<i>P</i> -value
Neonatal characteristics			
Gestation age, weeks	40.0 (39.0, 41.0)	26.2 (25.5, 27.9)	NA
Birth weight, g	3440 (3038, 3708)	793 (726-919)	NA
Antenatal steroids	0	8 (50)	NA
Surfactant	0	5 (31)	NA
Bronchopulmonary dysplasia	0	5 (31)	NA
Adult characteristics			
Age, years	26.6 (21.9, 28.9)	26.4 (22.5, 29.9)	0.425
Self-reported race Caucasian	20 (91)	12 (75)	0.190
Education level high school or more	20/20 (100)	15/15 (100)	1.000
Current tobacco smoking	0	3 (19)	0.037
Pulmonary function test			
FEV ₁ z-scores	-0.1 (-0.7, 0.7)	-1.0 (-1.7, -0.5)	0.003
FVC z-scores	0.3 (-0.5, 0.7)	-0.2 (-1.0, 0.6)	0.274
FEV ₁ /FVC z-scores	-0.4 (-0.9, 0.1)	-1.4 (-2.1, -0.7)	0.001

Data are presented as median (interquartile range), n (%) or stated otherwise. *P*-values were calculated using the Fisher exact or Mann-Whitney *U* tests. Bronchopulmonary dysplasia was defined as oxygen use at 36 weeks' postmenstrual age. FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced vital capacity.

In order to estimate the effects of the exercise intervention on the cardiovascular and musculoskeletal health of women born preterm and full-term, only those who have completed more than 70% of the intervention program were selected, which is 12/16 and 13/22 women respectively. Participants who completed more than 70% of the intervention were younger (25 vs. 29 years, *P*=0.000) than those who completed less than 70% of the intervention.

Anthropometric measurements

Following the exercise intervention program, waist circumference decreased by 5 cm in women born preterm (P=0.033) whereas hip circumference was reduced by 6 cm in women born full-term (P=0.011). However, changes in waist and hip circumferences were not statistically significantly different between the preterm and term groups (Table 2).

Table 2. Effects of the 14-week exercise intervention program on the anthropometric measurements of the preterm participants compare to full-term controls (women only)

	Term				Preterm			
	n	Baseline	n	Post-intervention	n	Baseline	n	Post-intervention
Weight, kg	22	72.2 (64.7, 86.4)	13	70.1 (62.9, 78.9)	16	60.9 (53.6, 71.9)	11	62.6 (50.5, 70.7)
Body mass index, kg/m ²	22	27.0 (22.2, 30.7)	13	24.5 (22.0, 29.2)	16	23.6 (20.6, 27.7)	11	22.9 (19.5, 27.5)
Waist circumference, cm	22	83.4 (74.9, 96.2)	13	80.5 (72.0, 95.8)	16	79.4 (74.8, 88.1)	11	76.7 (65.2, 87.6) ^A
Hip circumference, cm	22	104.9 (93.7, 111.1)	13	97.8 (90.0, 109.5) ^A	16	97.0 (87.7, 101.0)	11	96.3 (86.4, 100.30)

Continuous data are shown as median (interquartile range), and *P*-values were calculated using the Wilcoxon and the Mann Whitney *U* tests.

^A Statistically significant difference within group, post-intervention versus baseline (*P* < 0.05)

Exercise capacity

Of the 24 participating women who completed more than 70% of the intervention, one individual born preterm, with bronchopulmonary dysplasia, and one born full-term were unable to complete cardiopulmonary exercise testing (<2 out of 3 validity criteria met).

A greater change in peak heart rate was observed, from baseline to post intervention, in the preterm group (median increase of 4 beats/min) compared to the full-term group (no improvement) (between-groups difference $P=0.049$). Following the intervention program, both groups significantly improved their relative peak $\dot{V}O_2$ (preterm: $+ 3.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $P=0.008$; term $+ 4.1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $P=0.019$), with no significant difference between groups (Figure 1, Table 3). Women born full-term also significantly reduced their resting and recovery heart rate by a median of 9.0 beats/min ($P=0.021$) and 12.0 beats/min ($P=0.004$), respectively. Participants born preterm significantly improved their recovery absolute $\dot{V}O_2$ ($P=0.050$) and their recovery $\dot{V}CO_2$ ($P=0.015$) by a median of 0.1 L/min each, mitigating the significant difference initially seen between the two groups ($\dot{V}O_2$ $P=0.013$; $\dot{V}CO_2$ $P=0.011$). Finally, for significant between-group difference at baseline ($P=0.019$), participants born preterm also improved significantly their peak minute ventilation with a median increase of 17.7 L/min ($P=0.011$), but without cancelling the significant difference between-groups that remained after the intervention ($P=0.047$).

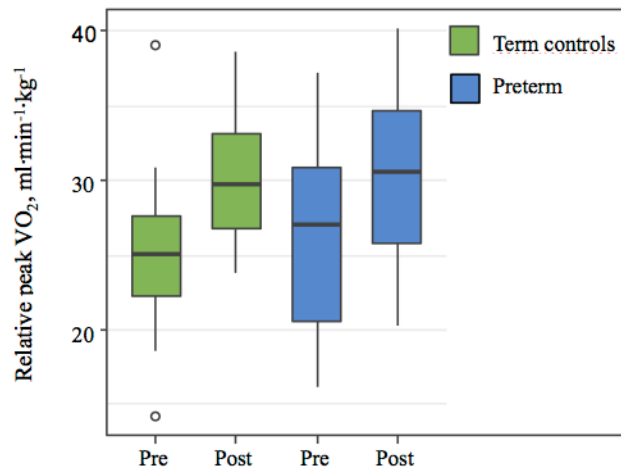


Figure 1 Increase in relative peak $\dot{V}O_2$ of preterm and full-term controls following the exercise intervention program

Table 3. Effects of the 14-week exercise intervention program on exercise capacity measurements of the preterm versus full-term groups (women only)

	Term (n=22)				Preterm (n=16)			
	n	Baseline	n	Post-intervention	n	Baseline	n	Post-intervention
Resting data before CPET								
HR, beats/min	22	103.5 (97.0, 112.0)	12	93.5 (85.5, 100.2)^A	13	106.0 (103.5, 113.0)	10	95.0 (86.8, 104.2)
SBP, mmHg	19	121.0 (110.0, 128.0)	12	113.5 (108.5, 126.8)	11	112.0 (107.0, 129.0)	10	133.0 (108.5, 151.8)
DBP, mmHg	19	72.0 (64.0, 80.0)	12	73.5 (67.0, 78.3)	11	61.0 (53.0, 72.0)^B	10	67.0 (55.8, 78.5)
Peak data during CPET								
HR, beats/min	22	185.0 (178.3, 190.0)	12	188.5 (177.5, 190.0)	13	184.0 (177.5, 196.0)	10	190.0 (172.0, 200.0)^D
Absolute VO ₂ , L/min	22	1.9 (1.6, 2.0)	12	2.2 (1.9, 2.4)^A	13	1.4 (1.3, 1.8)^B	10	1.7 (1.5, 2.0)^{A,C}
Relative VO ₂ , ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	22	25.1 (22.0, 27.8)	12	29.8 (26.3, 33.5)^A	13	27.1 (19.7, 33.0)	10	30.76 (24.5, 36.4)^A
VCO ₂ , L/min	22	2.5 (2.2, 2.7)	12	2.8 (2.6, 3.2)^A	13	1.9 (1.7, 2.2)^B	10	2.3 (1.8, 2.6)^{A,C}
RER	22	1.3 (1.3, 1.4)	12	1.35 (1.29, 1.39)	13	1.31 (1.20, 1.35)	10	1.28 (1.21, 1.32)^C
Power, watts	22	134.0 (50.0, 174.5)	11	188.0 (158.0, 213.0)	13	98.0 (50.5, 126.5)	10	110.0 (59.8, 161.0)
PetO ₂ , mmHg	22	117.6 (115.7, 121.3)	12	118.9 (115.7, 122.5)	13	117.0 (116.0, 119.0)	10	117.9 (116.4, 120.1)
PetCO ₂ , mmHg	22	36.6 (32.4, 38.2)	12	34.7 (31.5, 39.3)	13	34.0 (33.6, 36.5)	10	33.3 (31.1, 36.2)
VE, L/min	22	82.0 (70.9, 86.6)	12	92.3 (86.7, 99.7)	13	62.6 (59.0, 73.3)^B	10	77.2 (66.1, 96.0)^{A,C}
VE/VO ₂	22	43.3 (38.8, 47.7)	12	44.0 (40.2, 50.0)	13	44.1 (41.1, 45.7)	10	43.1 (39.9, 49.1)
VE/VCO ₂	22	31.9 (30.4, 35.8)	12	33.8 (29.8, 37.0)	13	33.2 (32.0, 34.8)	10	34.3 (31.2, 38.0)
Ventilatory Threshold	22	17.9 (15.2, 18.5)	12	18.5 (16.3, 21.7)	13	16.9 (14.6, 21.4)	10	20.2 (18.2, 24.1)
Respiratory rate, breaths/min	22	40.5 (38.3, 44.0)	12	46.5 (41.3, 49.5)	13	40.0 (36.0, 45.5)	10	40.0 (34.8, 49.3)
VT, L	22	1.9 (1.7, 2.2)	12	2.1 (1.8, 2.4)	13	1.5 (1.3, 2.0)^B	10	1.9 (1.5, 2.0)
VD/VT, %	22	16.0 (15.0, 18.0)	12	15.0 (14.3, 16.8)	13	17.0 (14.5, 18.0)	10	16.0 (13.8, 17.5)
Recovery data at 3-min after CPET								
HR, beats/min	22	155.0 (145.5, 169.0)	12	146.0 (136.0, 158.8)^A	13	153.0 (139.0, 167.5)	9	153.0 (134.0, 165.5)
Absolute VO ₂ , L/min	22	1.1 (1.0, 1.3)	12	1.1 (1.0, 1.2)	13	0.9 (0.8, 1.1)^B	10	1.0 (0.8, 1.2)^A
Relative VO ₂ , ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	22	16.1 (14.3, 17.3)	12	15.4 (14.4, 17.2)	13	17.5 (16.1, 18.9)	10	16.9 (15.7, 18.9)
VCO ₂ , L/min	22	1.3 (1.1, 1.4)	12	1.3 (1.1, 1.4)	13	1.0 (0.9, 1.3)^B	10	1.1 (1.0, 1.4)^A
Respiratory rate, breaths/min	22	32.5 (25.8, 38.3)	12	32.0 (25.5, 36.5)	13	32.0 (24.5, 34.0)	10	31.0 (28.8, 40.3)

Continuous data are shown as median (interquartile range), and *P*-values were calculated using the Wilcoxon and the Mann-Whitney *U* tests. CPET, cardiopulmonary exercise test; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VO₂, oxygen consumption; VCO₂, carbon dioxide production; RER, respiratory exchange ratio; PetO₂, end-tidal O₂; PetCO₂, end-tidal CO₂; VE, minute ventilation; VT, tidal volume; VD/VT, dead space/tidal volume ratio.

^A Statistically significant difference within-group, post-intervention versus baseline (*P* < 0.05)

^B Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participants at baseline (*P* < 0.05)

^C Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participants at post-intervention (*P* < 0.05)

^D Statistically significant difference between-group, magnitude of change of preterm participants versus the magnitude of change of term participant (*P* < 0.05)

Musculoskeletal capacity

As for musculoskeletal function, no difference in the magnitude of change was observed between groups (Table 4). Following the intervention program, both groups significantly improved muscle endurance as measured by push-ups (preterm $P=0.030$; full-term $P=0.021$) and abdominal sit-ups (preterm $P=0.042$; full-term $P=0.029$), with no significant difference between-groups (Figure 2 and Figure 3). Women born full-term also improved strength of their lower limbs by a median increase in vertical jump of 3 centimeters ($P=0.012$). This significant improvement resulted in a significant between-group difference in the lower limb strength of 8 cm ($P=0.028$).

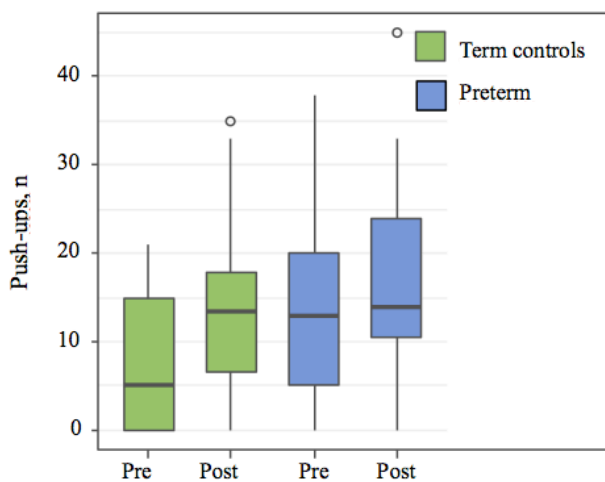


Figure 2 Changes in push-ups of preterm and full-term controls following the exercise intervention program

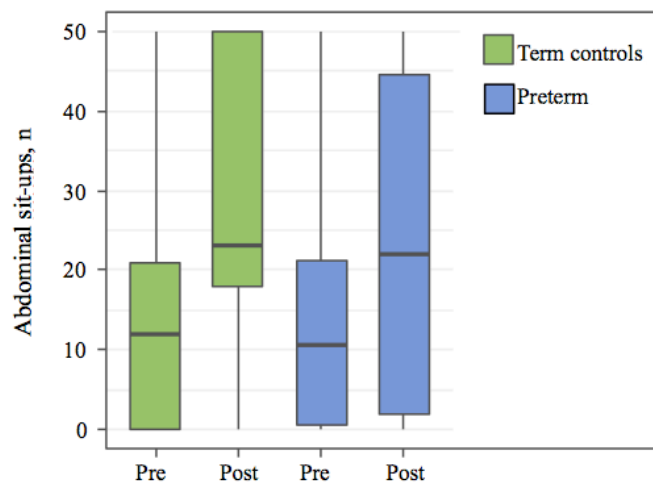


Figure 3 Changes in abdominal sit-ups of preterm and full-term controls following the exercise intervention program

Table 4. Effects of the 14-week exercise intervention program on the musculoskeletal measurements of the preterm participants compare to full-term controls (women only).

	Term (n=22)				Preterm (n=16)			
	n	Baseline	n	Post-intervention	n	Baseline	n	Post-intervention
Strength								
Grip strength, kg	22	55.8 (45.3, 61.1)	12	52.0 (47.0, 60.9)	15	51.0 (41.5, 56.0)	11	46.0 (36.0, 54.0)
Vertical jump, cm	21	22.0 (17.5, 27.0)	12	28.0 (24.0, 31.5) ^A	13	20.0 (14.0, 28.0)	9	20.0 (16.0, 27.0) ^C
Power of the lower limb, watts	22	2672 (2111, 3183)	11	2790 (2381, 3246)	14	2115 (1827, 2706)	10	2349 (1835, 2816)
Endurance								
Push-ups, n	22	5 (0, 15)	12	14 (6, 19) ^A	14	13 (4, 20)	11	14 (10, 27) ^A
Abdominal sit-ups, n	21	12 (0, 24)	13	23 (18, 50) ^A	14	11 (0, 23)	10	22 (0, 50) ^A
Flexibility								
Sit and Reach, cm	22	29.3 (25.9-36.8)	13	29.0 (28.0, 37.3)	15	27.0 (18.0, 37.5)	11	25.0 (22.5, 34.0)
One-leg stance								
Eyes opened, seconds	22	45.0 (45.0, 45.0)	13	45.0 (45.0, 45.0)	15	45.0 (45.0, 45.0)	10	45.0 (38.8, 45.0)
Eyes closed, seconds	22	13.5 (5.8, 21.5)	13	16.0 (13.5, 18.5)	14	7.5 (5.0, 21.0)	10	14.0 (4.8, 40.5)

Continuous data are shown as median (interquartile range), and *P*-values were calculated using the Wilcoxon and the Mann-Whitney *U* tests.

^A Statistically significant difference within-group, post-intervention versus baseline (*P* < 0.05)

^B Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participants at baseline (*P* < 0.05)

^C Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participant at post-intervention (*P* < 0.05)

DISCUSSION

Reduced cardiopulmonary and muscle function after preterm birth is well documented and could evolve to early development of chronic diseases in adulthood. The HAPI Fit intervention is one of the few studies examining the effects of supervised exercise training on physical fitness in young adults born preterm compared to full-term controls and is unique as it includes a group of individuals born at lower gestational ages who have now reached adulthood. After 14 weeks of cardiovascular, resistance and flexibility training, improvements in maximal oxygen consumption as well as muscular endurance (push-ups and abdominal sit-ups) were observed in women born preterm. Reduction in waist circumference was also observed in women born preterm, all resulting in important clinical health outcomes.

Following the intervention program, we found improved exercise capacity in both the preterm and the full-term groups. More specifically, women born preterm improved their peak $\dot{V}O_2$ by 11% ($3.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) while full-term control by 14% ($4.1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). The level of change corresponds to values reported in a meta-analysis that showed that following moderate-intensity continuous training, as suggested in our study, an average increase of $4.9\pm 1.4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in peak $\dot{V}O_2$ was seen in healthy adults aged 18-45 years (Milanovic, Sporis, & Weston, 2015). Previous studies have reported lower peak $\dot{V}O_2$ in individuals born preterm compared to full-term controls (Caskey et al., 2016; Clemm et al., 2014; Duke et al., 2018; Edwards et al., 2015). Our small sample size most likely explains the lack of observed between-group differences. However, the pre-post change in peak $\dot{V}O_2$ is clinically important as Kodama and al. (2009) have demonstrated that a $3.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ increase in peak $\dot{V}O_2$ was associated with a decrease in all-cause and cardiovascular mortality by 13% and 15%, respectively (Satoru Kodama, Miho Maki,

Yoko Yachi, & Ayumi Sugawara, 2009). A greater change of peak HR was also observed in women born preterm compared to full-term controls from baseline to post-intervention suggesting that preterm participants were able to attain an even higher level of intensity following exercise training, which is consistent with higher peak oxygen consumption. The increase in HR is also consistent with the CPET test. It is anecdotally observed that some exercise capacity parameters are higher in the second test since muscle fatigue, the main source of stopping, is observed at a higher intensity of effort after exercise training. Exercise testing experience, a training effect and the subject's ability/willingness to provide maximum efforts are also documented as factors influencing the exercise capacity parameters (Arena and al., 2007).

Altered breathing mechanics during incremental exercise assessment have been observed in young adults born preterm, with resulting constraints on expansion of tidal volume at peak effort (Clemm et al., 2014; Lovering et al., 2014; MacLean et al., 2016; Vrijlandt, Gerritsen, Boezen, Grevink, & Duiverman, 2006). In our study, we observed the same observation since individuals born preterm had lower values of minute ventilation at peak effort than individuals born at term, at baseline and following the exercise intervention. However, this altered breathing ventilation did not prevent individuals born preterm from reaching similar values of maximal oxygen consumption than individuals born at term. To overcome airway resistance, the preterm group increased peak tidal volume while maintaining comparable respiratory rate thus displaying deeper breaths, as seen in individuals with chronic obstructive pulmonary disease (Hallet 2020). Indeed, exercise intervention allows them to reduced their ventilator constraints by 23% by adapting their ventilatory response, but not at the same level as individuals born at term.

The HAPI Fit program also included resistance training to improve musculoskeletal function as this had been shown to be reduced in individuals born preterm (Tikanmaki et al., 2017)(Rogers, Fay, Whitfield, Tomlinson, & Grunau, 2005). After 14 weeks of training, improvement in muscle endurance was observed in both the preterm and full-term groups. Women born full-term also increased significantly strength in their lower limbs, which we did not find significant in the preterm group. Indeed, muscular strength and power remained lower in the preterm group compared to the full-term group. Developmental coordination disorders is frequent in individuals born preterm (Spiegler, Eves, Mendonca, & Wolke, 2019)(Husby, Skranes, Olsen, Brubakk, & Evensen, 2013) and could lead to more difficulties in mastering a strengthening exercise before it becomes efficient to improve capacity. Whether significant improvements would be seen with longer or adapted training is yet to be determined.

Following the exercise intervention, waist circumference was reduced by 2cm in the preterm group. Waist circumference may be used as an indicator of obesity-related health risk and represents a better measure of visceral adiposity (Medecine, 2018). Literature has shown that individuals born preterm displayed an altered distribution of adipose tissue with increased abdominal adiposity (E. Louise Thomas, 2011; Mathai et al., 2013). This change is clinically relevant as individuals with low birth weight and high waist circumference in adulthood are associated with approximately 5 times higher risk of cardiovascular disease than individuals without these conditions (Tian et al., 2017).

Results from present study must be interpreted with its limitations in mind. First, because this is not a randomized controlled trial, improvements in cardiovascular and muscular function could be due to other factors than the intervention itself (ex. increase in the level of physical activity).

However, study does provide some preliminary cues regarding the benefits of conducting such an exercise program in a larger clinical trial. Second, challenges with recruitment as previously described in the first HAPI Fit article (à resoumettre), resulted in a preterm group predominantly composed of women. Whether results would also apply to men born needs to be determined. In addition, the small sample size may have limited our ability in finding significant pre- post-intervention changes as well as between-group differences. We had hypothesized that given the fixed structural changes in organ development observed following preterm birth that the effect of an exercise intervention might not be as large in the preterm versus full-term group. Indeed, we initially aimed to recruit 50 individuals born preterm to achieve a 80% power to detect a pre- post intervention change of >0.4 standard deviation (mild to moderate effect size) with an alpha error of 5% using a two-sided paired test. Therefore, this study only allowed us to identify large changes, which are, however, of clinical relevance. The comparison of 50 preterm-born and 25 full-term born participants would have allowed us to detect a between-group difference of 0.4 standard deviation using two-sample t-test with same power and alpha error. Unfortunately, embarking in a 14-week exercise intervention program conducted at a sport center requires a great level of commitment that can be easily hindered by limited time or transportation issues. Examining other means to deliver a supervised exercise intervention program is worth considering especially in an era with multiplying electronic and web-based devices (Joseph 2014)(O'Reilly 2013).

CONCLUSION

In conclusion, this pre-post pilot study showed that following a 14-week supervised exercise intervention combining cardiovascular, resistance and flexibility training, women born preterm displayed improved cardiovascular and muscular fitness as well as better body composition. These observations are important in reducing the risk of chronic disease. Exercise intervention program should continue to be developed as a non-pharmacological mean to improve health in at-risk populations and tested in sufficiently powered randomized controlled trials to determine to which extent improvements can be expected.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge and thank all the study participants, kinesiologists, physical educators and the CEPSUM employees involved. The HAPI Fit project was funded by the Heart and Stroke Foundation (29277051), the Canada Foundation for Innovation, the Canada Research Chairs (232353) and the Fonds de Recherche du Québec–Santé. **Trial register:** Exercise Intervention to Rescue the Adverse Effect of Preterm Birth on Cardiovascular and Pulmonary Health (NCT03504215)

References:

- American College of Sports, M. (2018). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (W. Kluwer Ed. tenth ed.).
- Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Outcomes, R. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Caskey, S., Gough, A., Rowan, S., Gillespie, S., Clarke, J., Riley, M., . . . McGarvey, L. (2016). Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*, 13(8), 1262-1270. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-578OC
- Clemm, H. H., Vollsaeter, M., Roksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2014). Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc*, 11(4), 537-545. doi:10.1513/AnnalsATS.201309-311OC
- Duke, J. W., Gladstone, I. M., Sheel, A. W., & Lovering, A. T. (2018). Premature birth affects the degree of airway dysanapsis and mechanical ventilatory constraints. *Exp Physiol*, 103(2), 261-275. doi:10.1113/EP086588
- E. Louise Thomas, J. R. P., Matthew J. Hyde, Jimmy D. Bell, and Neena Modi.E. (2011). Aberrant Adiposity and Ectopic Lipid Deposition Characterize the Adult Phenotype of the Preterm Infant. *PEDIATRIC RESEARCH*, 70(5). doi:0031-3998/11/7005-0507
- Edwards, M. O., Kotecha, S. J., Lowe, J., Watkins, W. J., Henderson, A. J., & Kotecha, S. (2015). Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*, 50(3), 293-301. doi:10.1002/ppul.23117
- 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. *Ann Am Thorac Soc*, 12(8), 1130-1137. doi:10.1513/AnnalsATS.201410-470OC

- Ferreira, I., Gbatu, P. T., & Boreham, C. A. (2017). Gestational Age and Cardiorespiratory Fitness in Individuals Born At Term: A Life Course Study. *J Am Heart Assoc*, *6*(10). doi:10.1161/JAHA.117.006467
- Gough, A., Linden, M., Spence, D., Patterson, C. C., Halliday, H. L., & McGarvey, L. P. (2014). Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*, *43*(3), 808-816. doi:10.1183/09031936.00039513
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . American Heart, A. (2012). EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, *126*(18), 2261-2274. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Prog Cardiovasc Dis*, *60*(1), 11-20. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.001
- Husby, I. M., Skranes, J., Olsen, A., Brubakk, A. M., & Evensen, K. A. (2013). Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum Dev*, *89*(9), 747-754. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.05.009
- Lewandowski, A. J., Bradlow, W. M., Augustine, D., Davis, E. F., Francis, J., Singhal, A., . . . Leeson, P. (2013). Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*, *128*(7), 713-720. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583
- Lovering, A. T., Elliott, J. E., Laurie, S. S., Beasley, K. M., Gust, C. E., Mangum, T. S., . . . Duke, J. W. (2014). Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Ann Am Thorac Soc*, *11*(10), 1528-1537. doi:10.1513/AnnalsATS.201312-466OC
- Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thébaud, B., & Nuyt, A. M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*, *188*(10), 736-746. doi:10.1503/cmaj.150450
- MacLean, J. E., DeHaan, K., Fuhr, D., Hariharan, S., Kamstra, B., Henderson, L., . . . Stickland, M. K. (2016). Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*, *71*(11), 1012-1019. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207736
- Mathai, S., Derraik, J. G., Cutfield, W. S., Dalziel, S. R., Harding, J. E., Biggs, J., . . . Hofman, P. L. (2013). Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One*, *8*(11), e81840. doi:10.1371/journal.pone.0081840

- Medecine, A. C. o. S. (2018). *ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (tenth ed.).
- Milanovic, Z., Sporis, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med*, *45*(10), 1469-1481. doi:10.1007/s40279-015-0365-0
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Force, A. E. T. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, *26*(2), 319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
- Morales Mestre, N., Papaleo, A., Morales Hidalgo, V., Caty, G., & Reyckler, G. (2018). Physical Activity Program Improves Functional Exercise Capacity and Flexibility in Extremely Preterm Children With Bronchopulmonary Dysplasia Aged 4–6 Years: A Randomized Controlled Trial. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, *54*(12), 607-613. doi:10.1016/j.arbr.2018.05.019
- Physiology, C. S. f. E. (2013). *Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach: CSEP - Health and Fitness Program's Health-related Appraisal and Counselling Strategy*. Ottawa.
- 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. doi:10.1542/peds.2004-1603
- S P Sayers, D. V. H., E A Harman, P N Frykman, M T Rosenstein. (1999). Cross-validation of three jump power equations. . *Med Sci Sports Exerc*, *31*, 572.
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, *371*(9608), 261-269. doi:10.1016/s0140-6736(08)60136-1
- Satoru Kodama, K. S., Shiro Tanaka, , Miho Maki, Yoko Yachi, M. A., & Ayumi Sugawara, K. T., Hitoshi Shimano, Yasuo Ohashi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone. (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. doi:10.1001/jama.2009.681
- Spiegler, J., Eves, R., Mendonca, M., & Wolke, D. (2019). Association of physical activity and cardiorespiratory function or BMI and body composition in preterm-born individuals: a systematic review. *Acta Paediatr*, *108*(7), 1205-1214. doi:10.1111/apa.14726

- Stanojevic, S., Wade, A., Stocks, J., Hankinson, J., Coates, A. L., Pan, H., . . . Cole, T. J. (2008). Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*, *177*(3), 253-260. doi:10.1164/rccm.200708-1248OC
- Tian, J., Qiu, M., Li, Y., Zhang, X., Wang, H., Sun, S., . . . Ning, G. (2017). Contribution of birth weight and adult waist circumference to cardiovascular disease risk in a longitudinal study. *Sci Rep*, *7*(1), 9768. doi:10.1038/s41598-017-10176-6
- Tikanmaki, M., Tammelin, T., Kaseva, N., Sipola-Leppanen, M., Matinolli, H. M., Hakonen, H., . . . Kajantie, E. (2017). Objectively measured physical activity and sedentary time in young adults born preterm-The ESTER study. *Pediatr Res*, *81*(4), 550-555. doi:10.1038/pr.2016.262
- Trivel, D., Calmels, P., Leger, L., Busso, T., Devillard, X., Castells, J., & Denis, C. (2004). Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Can J Appl Physiol*, *29*(5), 623-638. doi:10.1139/h04-040
- Vrijlandt, E. J., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G., & Duiverman, E. J. (2006). Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, *173*(8), 890-896. doi:10.1164/rccm.200507-1140OC
- Warburton, & Bredin. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*, *32*(5), 541-556. doi:10.1097/HCO.0000000000000437
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, *174*(6), 801-809. doi:10.1503/cmaj.051351
- Williamson, W., Huckstep, O. J., Frangou, E., Mohamed, A., Tan, C., Alsharqi, M., . . . Leeson, P. (2018). Trial of exercise to prevent Hypertension in young adults (TEPHRA) a randomized controlled trial: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*, *18*(1), 208. doi:10.1186/s12872-018-0944-8

SUPPLEMENT

Table 5. Effects of the 14-week exercise intervention program on the health-related physical fitness of the preterm participants compare to full-term controls (males and females).

	Term (n=37)				Preterm (n=21)			
	n	Baseline	n	Post-intervention	n	Baseline	n	Post-intervention
Anthropometric								
Weight, kg	37	76.4 (66.9, 88.9)	22	73.0 (64.0, 84.2)	21	63.1 (57.7, 73.0)^B	12	61.4 (51.9, 70.2)^C
Body mass index, kg/m ²	37	25.9 (22.3, 30.7)	22	24.4 (22.6, 28.8)	21	23.7 (21.2, 27.1)	12	22.6 (20.0, 27.3)
Waist circumference, cm	37	84.5 (79.2, 96.6)	22	84.1 (76.5, 92.0)	21	82.0 (75.0, 89.5)	12	78.9 (74.1, 85.4)^A
Hip circumference, cm	37	99.6 (94.4, 106.0)	22	97.9 (90.2, 103.0)	21	96.4 (88.3, 102.1)	12	97.0 (88.0, 102.9)
Exercise capacity								
Resting data before CPET								
HR, beats/min	37	97.0 (88.0, 109.0)	22	91.5 (80.5, 98.8)^A	21	106.0 (100.5, 112.0)^B	11	99.0 (86.0, 111.0)
SBP, mmHg	33	123.0 (115.0-130.5)	22	120.0 (109.8, 134.3)	19	114.0 (108.0, 131.0)	10	131.0 (108.5, 147.3)
DBP, mmHg	33	74.0 (66.0, 80.5)	22	75.0 (67.0, 79.5)	19	71.0 (57.0, 76.0)	10	70.0 (55.7, 80.0)
PetCO ₂ , mmHg	37	32.9 (30.6, 35.2)	21	32.1 (29.4, 34.4)	21	33.1 (30.2, 36.1)	11	31.7 (31.1, 33.0)
Peak data during CPET								
HR, beats/min	37	187.0 (182.5, 193.0)	22	190.0 (181.0, 193.0)^A	21	184.0 (174.5, 196.0)	11	184.0 (173.0, 200.0)
Absolute VO ₂ , L/min	37	12.1 (1.8, 2.8)	21	2.5 (2.1, 3.0)^A	21	1.6 (1.3, 2.0)^B	11	1.8 (1.6, 2.1)^{A,C}
Relative VO ₂ , ml/kg·min	37	27.9 (24.1, 34.9)	21	33.0 (28.3, 39.0)^A	21	27.1 (20.5, 33.7)	11	30.7 (24.6, 38.7)^A
VC0 ₂ , L/min	37	2.7 (2.4, 3.7)	21	3.3 (2.6, 3.8)^A	21	2.0 (1.7, 2.7)^B	11	2.5 (1.9, 2.7)^{A,C}
RER	37	1.33 (1.27, 1.38)	21	1.34 (1.22, 1.39)	21	1.31 (1.20, 1.35)	11	1.3 (1.22, 1.35)
Power, watts	37	188 (96, 238)	20	194.5 (161.0, 256.8)	21	113.0 (50.0, 169.0)^B	11	115.0 (63.0, 170.0)^C
PetO ₂ , mmHg	37	117.6 (114.9, 121.6)	21	118.6 (115.6, 122.5)	21	116.8 (115.1, 118.71)	11	117.9 (114.3, 120.0)
PetCO ₂ , mmHg	37	35.8 (31.9, 38.7)	21	35.6 (31.0, 39.3)	21	34.9 (33.6, 37.2)	11	35.7 (31.3, 33.1)
VE, L/min	37	86.7 (77.2, 114.6)	21	99.7 (87.5, 122.8)	21	69.8 (59.0, 91.4)^B	11	79.9 (63.9, 103.14)^{A,C}
VE/VO ₂	37	43.8 (38.1, 48.4)	21	42.7 (38.8, 49.4)	21	43.0 (39.3, 45.7)	11	42.6 (37.9, 48.1)
VE/VCO ₂	37	32.6 (30.0, 35.9)	21	32.9 (29.9, 36.8)	21	32.6 (30.7, 34.8)	11	32.0 (30.9, 37.6)
Ventilatory Threshold	37	18.5 (16.4, 23.6)	21	22.1 (17.3, 24.2)	21	17.8 (15.1, 22.6)	11	19.6 (18.1, 24.6)
Respiratory rate, breaths/min	37	42.0 (37.0, 46.5)	21	46.0 (41.5, 49.0)	21	40.0 (34.5, 45.5)	11	39.0 (5.0, 50.0)
VT, L	37	2.2 (1.9, 2.7)	21	2.4 (1.2, 2.9)	21	1.8 (1.4, 2.2)^B	11	1.9 (1.5, 2.0)^C
VD/VT, %	37	15.0 (10.5, 16.0)	21	14.0 (10.5, 15.5)	21	17.0 (12.5, 17.5)	11	16.0 (14.0, 17.0)^C

Recovery data at 3-min after CPET									
HR, beats/min	37	155.0 (141.5, 166.0)	22	140.0 (135.5, 150.8) ^A	21	150.0 (140.0-163.0)	9	151.0 (134.0, 165.5)	
Absolute VO ₂ , L/min	37	1.3 (1.1, 1.4)	21	1.2 (1.0, 1.4)	21	1.0 (0.8, 1.3) ^B	11	1.0 (0.8, 1.3) ^A	
Relative VO ₂ , ml/kg·min	37	16.4 (15.1, 17.9)	21	16.3 (14.5, 19.8)	21	15.9 (14.5, 17.5)	11	16.9 (15.4, 18.9)	
VCO ₂ , L/min	37	1.4 (1.2, 1.7)	21	1.4 (1.2, 1.6)	21	1.2 (0.9, 1.5) ^B	11	1.2 (1.0, 1.5) ^A	
Respiratory rate, breaths/min	37	33.0 (26.0-35.5)	22	33.0 (27.0, 25.3)	21	32.0 (26.0, 34.0)	11	31.0 (28.0, 35.0)	
Musculoskeletal function									
Strength									
Grip strength, kg	36	61.8 (53.0, 82.0)	21	67.0 (52.0, 87.8)	20	55.3 (44.3, 72.8)	12	46.0 (36.5, 58.5) ^{A,C}	
Vertical jump, cm	35	28.0 (22.0, 40.0)	21	30.0 (27.0, 42.0) ^A	18	20.0 (14.0, 26.5) ^B	10	22.0 (16.0, 28.0) ^C	
Power of the lower limb, watts	35	3108 (2489, 4029)	20	3324 (2758, 3941)	18	2176 (1827, 2698) ^B	10	2315 (1835, 2622) ^C	
Endurance									
Push-ups, n	36	10 (3, 29)	21	15 (11, 21) ^A	19	12 (3, 20)	12	15 (10, 26) ^A	
Abdominal sit-ups, n	34	14 (6, 17)	22	29 (17, 50)	18	5 (0, 23)	11	24 (0, 50) ^A	
Flexibility									
Sit and Reach, cm	36	31.8 (26.5, 37.9)	22	31.3 (28.0, 41.3)	20	23.0 (17.6, 31.8) ^B	12	24.5 (20.6, 33.5) ^C	
One-leg stance									
Eyes opened, seconds	36	45.0 (45.0, 45.0)	22	45.0 (45.0, 45.0)	20	45.0 (45.0, 45.0)	11	45.0 (45.0, 45.0)	
Eyes closed, seconds	36	15.0 (6.3, 25.3)	22	16.0 (12.5, 39.8)	19	7.0 (5.0, 18.0)	11	8.0 (5.0, 39.0) ^C	

Continuous data are shown as median (interquartile range), and *P*-values were calculated using the Wilcoxon and the Mann-Whitney *U* tests. CPET, cardiopulmonary exercise test; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VO₂, oxygen consumption; VCO₂, carbon dioxide production; RER, respiratory exchange ratio; PetO₂, end-tidal O₂; PetCO₂, end-tidal CO₂; VE, minute ventilation; VT, tidal volume; VD/VT, dead space/tidal volume ratio.

^A Statistically significant difference within-group, post-intervention versus baseline (*P* < 0.05)

^B Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participants at baseline (*P* < 0.05)

^C Statistically significant difference between-group, preterm participants versus term participant at post-intervention (*P* < 0.05)

Table 6. Changes in health-related physical fitness of preterm participants compare to full-terms controls (females only).

		Term (n=13)		Preterm (n=9)	P-values
Anthropometric	n		n		
Weight, kg	13	0.2 (-0.7, 1.5)	11	-0.5 (-1.7, 0.6)	0.213
Body mass index, kg/m ²	12	-0.4 (-0.6, 0.3)	10	-0.2 (-0.6, 0.6)	0.424
Waist circumference, cm	13	1.3 (-2.4, 3.3)	11	-1.8 (-4.1, -0.1)	0.082
Hip circumference, cm	13	-4.1 (-6.4, 2.5)	11	0.1 (-1.3, 2.0)	0.093
Exercise capacity					
Resting data before CPET					
HR, beats/min	12	-9.0 (-14.0, -1.5)	9	-11 (-23.0, 0.0)	0.545
SBP, mmHg	12	-10.5 (-10.0, 6.5)	7	0 (-3.0, 25.0)	0.421
DBP, mmHg	12	-2.0 (-8.8, 6.8)	7	-1.0 (-4.0, 6.0)	0.735
Peak data during CPET					
HR, beats/min	12	0.0 (-5.8, 0.0)	9	4.0 (-4.5, 9.5)	0.049
Absolute VO ₂ , L/min	12	0.4 (0.2, 0.5)	9	0.2 (0.1, 0.5)	0.499
Relative VO ₂ , ml/kg·min	12	4.1 (2.5, 7.8)	9	3.5 (2.9, 7.0)	0.644
VCO ₂ , L/min	12	0.4 (0.1, 0.7)	9	0.3 (0.1, 0.5)	0.569
RER	12	-0.01 (-0.09, 0.03)	9	-0.07 (-0.12, 0.07)	0.721
Power, watts	11	29 (-80, 120)	9	8.0 (-37.5, 68.5)	0.568
PetO ₂ , mmHg	12	-0.6 (-1.7, 1.5)	9	0.2 (-2.2, 4.2)	0.499
PetCO ₂ , mmHg	12	0.8 (-0.9, 2.7)	9	-2.3 (-3.2, 2.3)	0.434
VE, L/min	12	11.9 (-3.3, 17.3)	9	17.7 (4.8, 21.4)	0.394
VE/VO ₂	12	-1.5 (-6.8, 2.8)	9	1.1 (-5.4, 6.5)	0.670
VE/VCO ₂	12	-0.5 (-2.5, 1.2)	9	1.4 (-2.0, 3.2)	0.294
Ventilatory Threshold	12	-1.9 (-3.5, 2.7)	9	2.8 (0.8, 4.6)	0.201
Respiratory rate, breaths/min	12	3.5 (-2.8, 10.0)	9	5.0 (4.8, 21.4)	0.887
VT, L	12	0.1 (-0.1, 0.3)	9	0.2 (-0.1, 0.5)	0.776
VD/VT, %	12	-1.5 (-3.5, 0.0)	9	0.0 (-1.5, 1.0)	0.368
Recovery data at 3-min after CPET					
HR, beats/min	12	-11.5 (-14.8, -6.5)	9	-1.5 (-13.0, 4.8)	0.113
Absolute VO ₂ , L/min	12	0.0 (-0.2, 0.1)	9	0.1 (0.0, 0.2)	0.213
Relative VO ₂ , ml/kg·min	12	-0.3 (-2.3, 2.3)	9	1.6 (-0.5, 2.5)	0.145
VCO ₂ , L/min	12	0.0 (-0.1, 0.1)	9	0.1 (0.1, 0.2)	0.101
Respiratory rate, breaths/min	12	-0.5 (-7.0, 0.0)	9	5.0 (-3.5, 8.0)	0.125
Musculoskeletal function					
Strength					
Grip strength, kg	12	-0.5 (-5.8, 1.8)	11	-4.0 (-7.5, 1.0)	0.324
Vertical jump, cm	12	3.0 (0.0, 8.0)	10	2.0 (-2.0, 4.5)	0.399
Power of the lower limb, watts	11	120.0 (-72.5, 550.8)	10	53.9 (-127.1, 375.2)	0.717
Endurance					
Push-ups, n	11	1 (-3, 12)	10	4 (0, 11)	0.672
Abdominal sit-ups, n	12	4 (0, 13)	9	1 (0, 19)	0.7866
Flexibility					
Sit and Reach, cm	13	0.0 (-2.2, 4.8)	11	3.0 (-2.5, 6.0)	0.663
One-leg stance					
Eyes opened, seconds	13	0.0 (0.0, 0.0)	10	0.0 (-1.8, 0.0)	0.072
Eyes closed, seconds	13	2.0 (-6.0, 10.5)	10	0.0 (-2.3, 1.3)	0.367

Continuous data are shown as median (interquartile range), and *P*-values were calculated using the Mann-Whitney *U* tests. CPET, cardiopulmonary exercise test; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RER, respiratory exchange ratio.

Discussion générale des résultats

Au terme de ce mémoire, il est important de se rappeler que les deux articles présentés font partie du grand projet HAPI Fit qui a pour objectif d'estimer les effets d'une intervention en exercice sur la santé cardiovasculaire, pulmonaire, musculaire et métabolique des jeunes adultes nés très prématurément (≤ 29 semaines de gestation). Cette étude pilote permettra le calcul de puissance pour un essai clinique de plus grande envergure. Afin d'assurer une bonne compréhension du projet, le premier article se voulait surtout descriptif et présente en détail l'échantillon recruté, l'intervention en exercice proposée ainsi que la réponse de participation des individus à l'intervention. Ceci avait pour objectif de renseigner sur la faisabilité et la sécurité d'un tel programme avec la population de jeunes adultes nés très prématurément. Par la suite, le second article voulait estimer l'effet de l'intervention en exercice sur la santé cardiorespiratoire et musculaire des jeunes adultes nés très prématurément comparativement à des jeunes nés à terme. Cette étape était importante afin de montrer le potentiel que peut avoir l'exercice sur la santé des jeunes adultes nés très prématurément. Ces deux articles permettent donc, pour la première fois, de situer et de comprendre le rôle de l'exercice sur la santé des jeunes adultes nés très prématurément.

Il est pertinent de rappeler que ce projet est de type pilote et le premier à étudier l'effet potentiel d'une intervention en exercice chez la population de jeunes adultes nés très prématurément. Les résultats obtenus sont donc importants pour l'élaboration d'un essai randomisé contrôlé de plus grande envergure qui permettra de réellement déterminer les effets d'un tel programme chez des individus nés très prématurément en comparaison à des contrôles nés à terme. Ensuite, selon les résultats, de futures interventions par l'exercice pourront être développées afin de trouver l'intervention la mieux adaptée à la population des prématurés et qui permettra de prévenir et surmonter les risques de maladies chroniques auxquelles ces individus sont à risque depuis la naissance. Ainsi, bien que les résultats de nos études soient positifs et très prometteurs, d'autres réflexions, stratégies et options restent à être explorées. La présente discussion de ce mémoire se concentrera ainsi sur les résultats des deux études présentées, notamment en confrontant les données de faisabilité aux données d'efficacité et en

confrontant les données du projet HAPI Fit recueillies à celles d'intervention par l'exercice chez d'autres populations d'individus atteints de conditions d'intérêts, soit les enfants nés prématurément (4-6ans) et les individus atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Ces comparaisons mèneront à l'identification de perspectives futures.

6. La faisabilité du projet HAPI Fit

La première étude a permis de révéler que des stratégies supplémentaires quant au recrutement des participants devront être mises de l'avant dans de futures études. En effet, une fois enrôlés, les individus nés très prématurément avaient une bonne participation à l'intervention et cette participation était similaire à celle des individus nés à terme. Il a été rapporté que l'intervention a recruté 21 jeunes adultes nés très prématurément et 37 jeunes adultes nés à terme, dont 16 et 28 qui ont complété les 14 semaines d'intervention et ce, avec une majorité de femmes. Ceci représentait un taux de participation de 26 % et un taux de rétention de 76 % ce qui a été suggéré être, respectivement, plus faible (Jones et al., 2008; Peddle-McIntyre, Bell, Fenton, McCargar, & Courneya, 2012; Sellar et al., 2014) et similaire (Dittus, Gramling, & Ades, 2017; D. H. Lee et al., 2013) à d'autres études interventionnelles avec une population à risque. Alors que le recrutement a occasionné plus de difficulté, le taux d'adhésion et de respect des exigences aux séances d'entraînement de groupe ont été très élevés. Les participants ont pris part en moyenne à 75 % des séances d'entraînement (groupe et autonomes) et ont respecté à plus de 71 % les exigences du programme d'entraînement (en endurance, de résistance et de flexibilité).

Ceci étant dit, les difficultés de recrutement rencontrées lors du projet HAPI Fit sont certainement l'aspect le plus important à adresser puisqu'elles ont occasionné une petite taille d'échantillon, ce qui, dans une étude de plus grande envergure nuirait définitivement à la puissance statistique, ne permettant donc pas de conclure sur les effets de l'intervention.

6.1 Le recrutement

Représentant seulement un à deux pourcent des naissances au Canada et une nouvelle population de survivants qui atteint maintenant l'âge adulte (Irvine, 2015; Luu, 2016), le nombre de participants potentiels nés très prématurément était initialement considérablement bas. De plus, il est possible de croire que les individus nés très prématurément ont un moins grand intérêt à participer à une telle intervention par l'exercice. En effet, des 207 individus approchés, mais qui n'ont finalement pas participé à l'étude, 74 (42 individus nés très prématurément) n'ont pas répondu au deuxième courriel de suivi qui expliquait en détail le projet et 15 (six individus nés très prématurément) ont mentionné explicitement ne pas être intéressés par le projet. Il a été rapporté dans la littérature que les individus nés prématurément avaient une perception moins positive de leur forme et de leur capacité physique que les individus nés à terme et que cette perception était associée aux complications de santé liées à la prématurité (Saigal et al., 2006; Tikanmaki et al., 2017). Les facteurs du début de la vie influencent donc le comportement en matière d'AP à l'âge adulte (Andersen et al., 2009) et ils affectent la motivation à participer. Selon des études sur les changements de comportement, le fait d'être informé et motivé sont des aspects importants à la participation à une intervention (Segar, Guérin, Phillips, & Fortier, 2016). Une solution pour optimiser la motivation des individus à participer à une intervention par l'exercice serait de privilégier l'émotion plutôt que la logique de santé (ex. baisse de la tension artérielle) et la pratique d'AP pour le plaisir, le bien-être et selon les intérêts des individus (Segar et al., 2016). Par exemple, les participants masculins sont plus susceptibles d'être motivés par la compétition tandis que les femmes par l'amélioration de leur apparence et de leur bien-être psychologique (Molanorouzi, Khoo, & Morris, 2015). Des études futures s'intéressant à la population spécifique que sont les individus nés très prématurément, quant aux stratégies motivationnelles, serait une avenue de recherche importante afin d'augmenter le recrutement. Aussi, comme suggéré en réhabilitation pulmonaire et cardiaque, le médecin référent joue un rôle clé dans la décision initiale des individus à participer à une intervention en exercice (Arnold, Bruton, & Ellis-Hill, 2006; Barber, Stommelb, Krollc, Holmes-Rovnerc, & McIntoshd, 2001; Keating, Lee, & Holland, 2011) et pourrait ainsi être une autre solution possible pour augmenter le recrutement. Le fait d'avoir l'approbation du médecin référent et de connaître les bénéfices de pratiquer de l'AP

est un encouragement à participer (Arnold et al., 2006; Barber et al., 2001; Keating et al., 2011). Selon les données collectées dans l'étude *Health of Adults born Preterm Investigation*, qui comprenait 101 jeunes adultes nés très prématurément et 105 contrôles nés à terme, environ la moitié des participants n'avaient toutefois pas de médecin de famille (Girard-Bock C et al – manuscrit en préparation). Ainsi, bien que ce n'est pas tous les individus qui ont la chance d'avoir un médecin référent, cette solution pourrait être complémentaire à d'autres stratégies afin d'augmenter la participation des individus nés très prématurément à l'intervention en exercice. D'ailleurs, pour augmenter la pertinence de cette solution un suivi plus spécifique aux prématurés dans une clinique spécialisée pourrait être proposée et serait pertinente afin d'améliorer au mieux la santé des individus nés très prématurément.

6.2 Influence de l'échantillon recruté sur l'efficacité de l'intervention

Si l'on s'attarde maintenant aux caractéristiques du petit échantillon recruté au projet HAPI Fit, celui-ci montre que l'intervention a attiré plus de femmes (75 %) que d'hommes et plus d'individus actifs (93 %) qu'inactifs, soit qui respectent les recommandations d'au moins 150 minutes d'AP d'intensité moyenne à élevée par semaine lorsque mesurées objectivement (C. Colley et al., 2011). De plus, 38 % des individus nés très prématurément avaient la DBP. Il s'agit d'aspects importants à prendre en considération dans l'analyse et l'interprétation des résultats lorsque la taille de l'échantillon le permet puisqu'ils peuvent influencer ces derniers.

Dans les autres études présentant des individus nés prématurément, bien qu'impliquant une seule visite, la participation des femmes était également supérieure, soit entre 53 et 78 % (Farrell et al., 2015; Kaseva et al., 2012; Rogers et al., 2005; Saigal et al., 2006; Tikanmaki et al., 2017). La littérature fait état d'un plus haut taux de mortalité chez les nourrissons de sexe masculin et des résultats neurologiques moins bons (Boghossian, Geraci, Edwards, & Horbar, 2018; Kent, Wright, Abdel-Latif, New South, & Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit, 2012), ce qui a donc pu affecter le recrutement des hommes à l'étude. Toutefois, il est également connu que les réponses à l'exercice peuvent différer entre les sexes et donc, que celui-ci devrait être pris en considération dans l'analyse et l'interprétation des résultats. Les recherches actuelles font en effet état d'une différence dans

la composition des fibres musculaires, des voies anaboliques et cataboliques, des interactions hormonales ainsi que dans le contenu et la fonction mitochondriale entre les hommes et les femmes (Rosa-Caldwell & Greene, 2019), tous pouvant impacter la réponse à l'exercice. Pour ne nommer que quelques différences, les femmes ont davantage de fibres oxydatives de type I, une meilleure capacité à utiliser les lipides intramyocellulaires comme source d'énergie ainsi qu'une moins grande quantité de cellules satellites que les hommes (Devries, 2016; Landen et al., 2019; Rosa-Caldwell & Greene, 2019). Les différences physiologiques entre les femmes et les hommes peuvent mener, par exemple, à une plus grande augmentation de la consommation maximale d'O₂, soit d'environ 2,0 ml·min⁻¹·kg⁻¹ chez les hommes en santé comparativement aux femmes en santé à la suite d'une intervention en endurance (Diaz-Canestro & Montero, 2019). Ce faisant, dans la seconde étude proposée, il est impossible de généraliser les adaptations cardiorespiratoires et musculaires de l'exercice observées chez les femmes nés très prématurément à la population d'hommes nés très prématurément, notamment puisque le déséquilibre des sexes et le petit nombre d'hommes (dix hommes dont un seul nés très prématurément) ont engendré le retrait complet de ces derniers des analyses. Il est toutefois possible de croire que des bénéfices sur la santé similaires pourraient être présents, mais à un degré physiologique différent.

Lorsque l'on compare les individus nés très prématurément recrutés au projet HAPI Fit aux autres études quantifiant objectivement le niveau d'AP d'adultes nés prématurément, les résultats sont similaires. Les individus nés prématurément font en moyenne entre 28 et 37 minutes par jour d'AP d'intensité moyenne à élevée (Kaseva et al., 2015; Tikanmaki et al., 2017) et ceux du projet HAPI Fit 31 minutes par jour, avant l'intervention. En général, les individus nés prématurément semblent donc actifs. Il est documenté que les individus intéressés à participer à une intervention en exercice sont déjà impliqués dans certaines activités sportives ou de loisir (El-Kotob & Giangregorio, 2018). Ainsi, la population de jeunes adultes nés très prématurément recrutés dans le projet HAPI Fit serait généralisable à la population d'adultes nés prématurément et en accordance avec la littérature quant au niveau d'AP. Il est toutefois important de mentionner que le niveau d'AP initial des participants est important à prendre en considération. Une relation dose-réponse entre l'AP et les bénéfices sur la santé existe, de sorte que les plus grands bénéfices sur la santé sont observés chez les

individus inactifs qui le deviennent (Warburton & Bredin, 2017; Warburton, Charlesworth, Ivey, Nettlefold, & Bredin, 2010).

Finalement, considérant qu'ils représentent une très petite portion de la population recrutée au projet HAPI Fit (seulement 38 % des participants très prématurés qui ont pris part à l'intervention), il a été impossible de prendre en considération les participants avec DBP lors des analyses sur l'effet de l'intervention. Pourtant, la littérature rapporte que les individus nés prématurément et avec DBP ont des anomalies structurelles pulmonaires plus importantes que les individus nés prématurément sans DBP (Caskey et al., 2013) et qu'ils ont une plus grande réduction du flot respiratoire (Gibson et al., 2015). Une étude a d'ailleurs révélé que ces mêmes individus possèdent une capacité à l'exercice significativement plus faible que celle d'individus nés prématurément sans DBP et à terme (36,4 vs. 38,7 vs. 47,0 ml·min⁻¹·kg⁻¹), respectivement), et ce malgré un niveau d'AP similaire (Caskey et al., 2013). Prendre en considération la présence ou non d'individus nés prématurément avec ou sans DBP semble donc important dans l'analyse et l'interprétation de futurs résultats. Connaître les différences entre ces deux populations pourrait avoir un impact quant à l'intervention optimale à prescrire et à la réponse à l'exercice. Une meilleure compréhension pourrait mener à une meilleure prévention de la MPOC qui pourrait possiblement toucher tout particulièrement la population d'individus nés prématurément.

À la lumière de ces informations, l'échantillon recruté par le projet HAPI Fit n'est pas parfait et ne permet pas une analyse des résultats par sous-groupe (e.g. sexes et DBP). Toutefois, il apporte des informations essentielles sur le recrutement et l'interprétation des résultats ainsi qu'à l'élaboration de futures études interventionnelles par l'exercice chez la population de jeunes adultes nés très prématurément. Mieux connaître cette population et ses nombreuses particularités permettrait l'élaboration d'une intervention par l'exercice plus ciblée pour de meilleures adaptations physiologiques.

7. Estimé des effets de l'intervention en AP du projet HAPI Fit

Incluant deux séances de groupe par semaine d'une durée de 90 minutes, combinant un entraînement en endurance, en résistance et de flexibilité, de même qu'une troisième séance autonome d'un minimum de 30 minutes, l'intervention proposée par HAPI Fit suggère des effets positifs sur le niveau d'AP de même que sur la santé cardiorespiratoire et musculaire des individus nés très prématurément. En démontrant son impact potentiel sur la santé et donc sa pertinence clinique, les résultats proposés dans les deux articles répondent à l'objectif principal du projet HAPI Fit. De plus, à la lumière des résultats observés, l'intervention en exercice chez la population de jeunes adultes nés très prématurément est réaliste et souhaitable à des fins de prévention et de réduction des risques de santé.

7.1 En comparaison aux individus nés à terme

7.1.1 Niveau d'activité physique

Le second objectif du premier article était d'estimer l'effet de l'intervention sur le niveau d'AP des individus nés très prématurément. Il a été mis en évidence que les individus nés très prématurément ont amélioré, en médiane, de 20 minutes par jour leur niveau d'AP d'intensité moyenne (30,7 à 50,7 minutes/jour) et de 22 minutes par jour leur niveau d'AP d'intensité moyenne à élevée (30,7 à 53,0 minutes/jour) à la suite de l'intervention. Par l'intervention, les participants nés très prématurément passent ainsi d'une réduction du risque de mortalité de 31 à 37%. En effet, il a été rapporté que la pratique d'AP dépassant de une à deux fois les recommandations réduit le risque de mortalité de 31% et que la pratique dépassant de deux à trois fois les recommandations de 37% (Arem et al., 2015). De plus, cette amélioration de leur niveau d'AP d'intensité moyenne à élevée a permis aux individus nés très prématurément de rattraper le niveau des individus nés à terme. Initialement la différence du niveau d'AP d'intensité moyenne à élevée, entre les individus nés très prématurément et ceux nés à terme, était de 41%. À la suite de l'intervention, cette différence était de un pourcent, ce qui suggère un potentiel d'amélioration du niveau d'AP supérieur chez les individus nés très prématurément. Ces résultats, cliniquement pertinents, suggèrent qu'une intervention par l'exercice pourrait permettre aux individus nés très prématurément d'améliorer leur niveau

d'AP et donc leur santé et ce, potentiellement à plus grande échelle que les individus nés à terme.

7.1.2 Capacité aérobie

À titre de comparaison, une adaptation similaire de la consommation maximale d'O₂ mais différente de la ventilation minute à l'effort ont été observées entre les individus nés très prématurément et ceux nés à terme à la suite de l'intervention HAPI Fit. Précisément, l'augmentation médiane de 3,6 ml·min⁻¹·kg⁻¹ chez les individus nés très prématurément et de 4,3 ml·min⁻¹·kg⁻¹ chez les individus nés à terme représentent des améliorations cliniques importantes. Comme mentionné dans le second article, une amélioration de 3,5 ml·min⁻¹·kg⁻¹ de la consommation maximale d'O₂ est associée à une diminution de 13% du risque de mortalité toutes causes confondues et de 15% de la mortalité cardiovasculaire (Kodama, 2009). De plus, le niveau de changement des deux groupes du projet HAPI Fit correspond à la valeur observée dans une méta-analyse qui a rapporté qu'après une intervention continue d'intensité moyenne, une augmentation moyenne de 4,9 ± 1,4 ml·min⁻¹·kg⁻¹ de la consommation maximale d'O₂ est observée chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 45 ans. Les résultats du projet HAPI Fit, appuyés par la littérature, suggèrent donc que les individus nés très prématurément ont un potentiel de changement similaire à celui des individus nés à terme quant à la CA. Toutefois, malgré qu'une amélioration clinique soit observée, les valeurs de la consommation maximale d'O₂, à la suite de l'intervention, des individus nés très prématurément et à terme se situent au 50^{ème} percentile par rapport aux valeurs de référence d'individus en bonne santé (Kaminsky, Imboden, Arena, & Myers, 2017). De plus, les individus nés très prématurément présentent une charge de travail maximale beaucoup moins élevée, soit de 100 watts comparativement aux valeurs de référence de 173 watts. Bien que non significative entre les deux groupes HAPI Fit potentiellement dû à une faible puissance statistique, une différence de 78 watts en faveur des individus nés à terme a également été observée. Cette valeur de la charge de travail maximale diminuée chez les individus nés très prématurément est cohérente avec la valeur inférieure de la ventilation minute à l'effort rapportée chez ces individus. Ceci suggère que les individus nés très prématurément ont une réponse ventilatoire des muscles périphériques potentiellement diminuée par rapport à celle d'individus né à terme, ce qui a déjà été rapporté dans d'autres

études (Lovering et al., 2014; Vrijlandt, Gerritsen, Boezen, Grevink, & Duiverman, 2006). L'augmentation marquée de 25% de la ventilation minute à l'effort des individus nés très prématurément suggère toutefois une adaptation compensatoire normale de la réponse ventilatoire à l'exercice via une augmentation du volume courant et de la fréquence respiratoire. Malgré cette augmentation, la ventilation minute maximale des individus nés très prématurément est demeurée diminuée par rapport aux individus nés à terme (79,9 vs. 92,3 litre/minute). Avec une fonction pulmonaire et une capacité musculaire réduite, tel que mentionné dans la revue de la littérature ci-haut, il apparaît plausible que des tels réponses à l'exercice soient observables. Une intervention par l'exercice peut ainsi potentiellement atténuer les contraintes ventilatoires des individus nés très prématurément, sans toutefois rejoindre les valeurs d'individus nés à terme. Une intervention en exercice d'une durée plus longue pourrait possiblement réduire la différence entre les deux groupes et gagnerait à être évaluée dans une future étude.

7.1.3 Capacité musculaire

Pour ce qui est de la capacité musculaire, à la suite de l'intervention, une adaptation similaire de l'endurance, soit du nombre de pompes et de redressements assis, mais différente de la force (saut vertical) et de la puissance du bas du corps ont été observées entre les individus nés très prématurément et ceux nés à terme. Afin de quantifier cliniquement ces améliorations et donc la performance des individus en fonction du risque sur la santé, la Société canadienne de physiologie de l'exercice propose des catégories de bénéfice-santé musculosquelettiques (excellent, très bien, bien, acceptable et à améliorer) (Annexe B). Ainsi, les individus nés très prématurément ont amélioré de 7% leur nombre de pompes, ce qui globalement les laisse dans la catégorie des bénéfices-santé « acceptable », tandis qu'ils sont passés de la catégorie « à améliorer » à « très bien » pour l'amélioration de 82% de leur nombre de redressements assis. La force musculaire des membres inférieurs des individus nés très prématurément, quantifiée par l'évaluation du saut vertical, s'est quant à elle améliorée de 20%, ce qui a ainsi causé l'amélioration de leur puissance musculaire de dix pourcent. Toutefois, malgré ces améliorations, la force (de 20 à 28 centimètres) et la puissance (de 2286 à 2777 watts) musculaires des membres inférieurs des individus nés très prématurément étaient diminuées par rapport à celles des individus nés à terme à la suite de l'intervention, ce

qui coïncide avec le résultat de la charge de travail maximale réduite lors du test d'effort cardio-pulmonaire rapporté ci-haut. L'intervention proposée par HAPI Fit, combinant des exercices d'endurance, de résistance et de flexibilité, créerait ainsi possiblement davantage d'adaptation aux muscles des individus nés à terme, témoignant d'un plus grand potentiel d'amélioration. Tel que rapporté dans la revue de la littérature, les individus nés prématurément présentent une répartition et une densité des fibres musculaires différentes à celles des individus nés à terme (Jensen et al., 2007), ce qui pourrait possiblement expliquer la réponse différente à l'exercice entre ces deux groupes. Une intervention proposant d'autres types et d'autres intensités d'entraînement serait ainsi pertinente à évaluer.

Pris tous ensembles, nos résultats vont dans le sens de notre hypothèse et suggèrent qu'il pourrait y avoir une différence dans les adaptations cardiorespiratoires et musculaires entre les individus nés très prématurément et ceux nés à terme, mais ceci doit être démontré dans une étude suffisamment puissante. Les résultats observés dans les deux études sont très prometteurs et encourageants pour la population de jeunes adultes nés très prématurément. Le fait d'observer majoritairement des améliorations des paramètres de santé cardiorespiratoire et musculaire suggère que notre intervention à l'exercice a des effets positifs et que les individus nés très prématurément pourraient bénéficier de l'exercice pour réduire leur risque de développer des maladies chroniques. Seules les adaptations ventilatoires à l'effort semblent différer, en faveur des individus nés à terme, entre les deux groupes et ce, à la suite d'une intervention à l'exercice. Améliorer la fonction pulmonaire et musculaire et donc de la réponse ventilatoire à l'exercice pourrait donc être une priorité à l'intervention en exercice.

7.2 En comparaison à des enfants nés prématurément

En 2018, Mestre et son équipe se sont intéressés à l'impact d'une intervention en exercice chez des enfants nés prématurément (moins de 37 semaines de gestation) avec DBP âgés entre 4 et 6 ans (Morales Mestre et al., 2018). Globalement, l'étude a suggéré qu'une intervention supervisée, d'exercices d'endurance, de résistance et de flexibilité de quatre semaines, était faisable et bénéfique pour la santé de ces enfants. À la suite de l'intervention, leur tolérance et leur capacité d'exercice ainsi que leur flexibilité se sont améliorées. Dans un

contexte où la pratique d'AP est préventive et importante dès le plus jeune âge puisqu'un niveau élevé d'AP chez les jeunes permettrait de prédire un niveau élevé d'AP à l'âge adulte (Telama, 2009), l'étude proposée par Mestre et son équipe est pertinente et en lien avec la nôtre.

En comparant l'intervention des deux projets, il est possible de constater que l'intervention HAPI Fit proposée est plus longue, 14 semaines comparativement à quatre semaines, plus exigeante, trois séances par semaine comparativement à deux séances, et a un taux de recrutement plus faible, soit de 26% comparativement à 35%. Toutefois, les deux études se ressemblent quant au type d'entraînement. Il est supervisé et combine des exercices d'endurance, de résistance et de flexibilité. Une durée d'intervention plus courte semble donc être privilégiée par l'étude de Mestre. Un niveau d'engagement moins important des participants peut expliquer ce choix et favoriser un recrutement plus élevé. Le choix d'une durée plus courte et d'un nombre moins élevé de séances par semaine dans l'étude de Mestre peut également s'expliquer par l'implication nécessaire des parents. Le manque de temps et d'énergie, le coût relié aux activités sportives, le transport et le travail des parents peuvent représenter des barrières à la pratique d'AP pour un enfant (Hesketh, Lakshman, & van Sluijs, 2017; Shields, Synnot, & Barr, 2011; N. Shields & Synnot, 2016). À l'opposé, les parents peuvent influencer positivement leurs enfants en étant eux même actifs (modèle de rôle) ainsi qu'en encourageant, en supportant et en participant avec leur enfant à la pratique d'AP (Hesketh et al., 2017; Shields et al., 2011; N. Shields & Synnot, 2016). Ces influences positives ont certainement permis un taux de recrutement plus élevé chez les enfants nés prématurément, chez qui les parents jouent un rôle plus important qu'à l'âge adulte. Encore une fois, tel que rapporté chez les jeunes adultes nés très prématurément à la première étude HAPI Fit, le manque de temps et les problèmes de transport semblent être des barrières récurrentes dans l'engagement à l'intervention en exercice et ce, à tous âges. Réduire l'engagement des individus impliqués à une intervention en exercice semble donc être une stratégie intéressante. Une évaluation intermédiaire d'une intervention par l'exercice de plus courte durée, demandant moins d'engagement, serait donc pertinente à étudier chez les jeunes adultes nés très prématurément et pourrait possiblement améliorer la faisabilité de l'intervention. Finalement, le fait que l'intervention par l'exercice des enfants propose un type

d'entraînement similaire (endurance, résistance et flexibilité) à celui proposé chez les jeunes adultes du projet HAPI Fit renforce la pertinence du choix d'entraînement au projet HAPI Fit. Toutefois, ceci n'exclut pas la possibilité, dans de futures études, de comparer différents types d'entraînement pour conclure de la supériorité d'un type par rapport à un autre.

Lorsque nous nous attardons à l'effet de l'intervention sur la santé des individus nés prématurément, une amélioration significative de la flexibilité est observable chez les enfants et non chez les adultes nés très prématurément. Cette différence peut s'expliquer par la différence d'âge. La littérature fait état d'une diminution linéaire de la flexibilité avec l'âge (McKay et al., 2017) via une diminution de la qualité des muscles, la perte d'unités motrices et la modification de la proportion des fibres, et via un changement dans la composition des muscles, une augmentation des tissus conjonctifs, une infiltration de graisse et une altération du métabolisme musculaire (De Carvalho, Justice, Freitas, Kershaw, & Sparks, 2019). Il est donc possible de croire qu'une intervention plus tôt permettrait une amélioration de la flexibilité supérieure et serait donc privilégiée pour ce paramètre de santé. De plus, bien que les évaluations administrées soient différentes, soit le test navette incrémenté (*Incremental shuttle walk test*) comparativement au test à l'effort cardio-pulmonaire de l'étude HAPI Fit, la CA s'est améliorée dans les deux études, soit de 47% chez les enfants et de 10% chez les adultes nés très prématurément. Les différences quantitatives importantes des réponses physiologiques à l'exercice, principalement liées aux différences anthropométriques (American College of Sports Medicine, 2018), entre les enfants et les adultes seraient responsables de cette différence d'amélioration de la CA. Toutefois, l'amélioration globale permet de mettre en évidence l'importance des interventions à l'exercice quant à l'amélioration de certains paramètres de santé à l'enfance et à l'âge adulte chez les individus nés très prématurément.

7.3 En comparaison à des individus atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique

Tout comme les individus nés prématurément, les individus atteints de la MPOC souffrent d'obstruction des voies aériennes (Singh, 2019) et donc possèdent une fonction pulmonaire réduite. De plus, la fonction musculaire de ces deux populations semblent être affectée négativement via, par exemple, une répartition du type et de la taille des fibres différentes (Jensen et al., 2007; Zeng, Jiang, Chen, Chen, & Cai, 2018). Les symptômes de la MPOC rendent la pratique d'AP désagréable et difficile en raison d'un emprisonnement de l'air et d'une hyperinflation dans les poumons, ce qui entraîne un essoufflement accru et une dyspnée à l'effort en raison de la respiration inefficace (O'Donnell et al., 2007). La dyspnée à l'effort et les difficultés ventilatoires ont également été rapportées chez la population de jeunes adultes nés prématurément (Lovering et al., 2014). Finalement, l'augmentation de la fonction musculaire et de la tolérance à l'exercice sont également des réponses à une intervention en exercice communes à ces deux populations. Il semble donc pertinent de penser que les individus nés très prématurément et ceux atteints de la MPOC partagent certains bénéfices sur la santé d'une intervention en exercice et donc que l'intervention peut être comparée.

Chez les individus atteints de la MPOC, la pratique d'AP fait partie intégrante du programme de réhabilitation. Son effet positif via l'adaptation des muscles squelettiques et du muscle cardiaque permet, en outre, l'amélioration de la tolérance à l'exercice (dyspnée et fatigue à l'effort), de la capacité à effectuer les activités quotidiennes et de la qualité de vie. Pour observer ces améliorations de la fonction pulmonaire, un minimum de six semaines d'entraînement est suggéré (Spruit et al., 2013). Encore une fois, il semble donc qu'une intervention de plus courte durée soit appropriée. Toutefois, les plus grands bienfaits sur la santé ont été observés à des durées plus longues. Par exemple, 12 semaines d'entraînement en endurance et en résistance permettraient une amélioration significative de la force du bas du corps de 20 à 26%, de la consommation maximale d'O₂ de quatre à dix pourcent et de la puissance musculaire de 14% (Vonbank et al., 2012; Zamboni-Ferraresi, 2015), des résultats similaires à ceux rapportés à l'étude HAPI Fit (20%, 12% et 10% respectivement). De plus, une récente méta-analyse a rapporté des améliorations plus importantes de la consommation maximale en O₂ avec des interventions par l'exercice de plus de 12 semaines par rapport à

celle d'une durée entre six et douze semaines chez les individus atteints de la MPOC (Ward et al., 2020). Les 14 semaines suggérées par le projet HAPI Fit étaient donc bien choisies et en accord avec la littérature chez les individus atteints de la MPOC, mais ne diminue pas l'importance d'évaluer une intervention à l'exercice plus courte afin de trouver la durée optimale conciliant les bienfaits sur la santé et la faisabilité de l'étude. Le choix de trois séances d'entraînement par semaine combinant des exercices en endurance, en résistance et de flexibilité du projet HAPI Fit est également en accord avec les recommandations de la population MPOC qui recommandent de deux à cinq séances par semaine ainsi que des entraînements d'endurance et de résistance (Garvey et al., 2016; Spruit et al., 2013). Toutefois, bien que non commun, l'entraînement des muscles respiratoires est parfois proposée en réhabilitation pulmonaire. Il semble efficace à la réduction de la dyspnée et donc à l'amélioration de la capacité à l'exercice chez les individus atteints de MPOC (Gosselink et al., 2011). Avec des troubles pulmonaires et une réponse à l'effort physique similaire à la population MPOC, il est donc pertinent de croire que ce type d'intervention des muscles respiratoires chez la population de jeunes adultes nés très prématurément pourrait sensiblement avoir les mêmes impacts positifs. Ceux-ci occasionneraient peut-être une amélioration de la réponse ventilatoire à l'effort supérieure que celle observée dans l'étude HAPI Fit. Finalement, l'entraînement de groupe semble être privilégié en réhabilitation pulmonaire (McCarthy et al., 2015) et a également été proposé dans HAPI Fit. En effet, dans la première étude présentée, l'entraînement de groupe était un aspect important de motivation à participer aux séances avec un taux de participation de 82% comparativement à 66% aux séances individuelles. L'aspect motivationnel et social de l'entraînement en groupe semble donc être à privilégier dans les futures études d'intervention à l'exercice avec les individus nés très prématurément.

Bien que notre recherche débute et ne soit donc pas assez avancée pour proposer un programme de réhabilitation complet chez les adultes nés très prématurément, certains aspects du programme de réhabilitation des individus atteints de la MPOC, non inclus au programme proposé par HAPI Fit, pourraient être bénéfiques à une intervention en exercice chez la population de jeunes adultes nés très prématurément. Par exemple, les programmes de réhabilitation chez les individus avec MPOC comprennent également des composantes

d'éducation sur la maladie, de techniques pour favoriser les changements de comportements et de l'autogestion, ce qui permet notamment d'améliorer la condition physique et psychologique des patients (McCarthy et al., 2015; Spruit et al., 2013). Malgré que le programme HAPI Fit inclus des conseils personnalisés sur une base informelle, une intervention plus structurée qui propose la fixation d'objectifs, la résolution de problème, la prise de décision, la gestion du temps et le dépassement des obstacles perçus, par exemple, permettrait des effets à court et à long terme quant à la pratique d'AP (Spruit, Pitta, McAuley, ZuWallack, & Nici, 2015). Il est pertinent de croire qu'un tel ajout permettrait une meilleure participation et rétention à l'intervention ainsi que de meilleurs effets sur la santé chez les individus nés très prématurément, tel qu'observé chez les individus avec MPOC. De plus, dans les programmes de réhabilitation pour individus atteints de la MPOC, quantifier la qualité de vie, à l'aide de questionnaires auto-rapportés, semble souvent utilisé comme objectif principal. L'évaluation de la qualité de vie englobe la perception, la valorisation des attributs de santé, tels que le sentiment de confort ou de bien-être, la capacité à maintenir une bonne santé physique, émotionnelle et intellectuelle ainsi que la capacité de participer de manière satisfaisante à des activités (Bize, Johnson, & Plotnikoff, 2007). Elle suggère donc une évaluation plus globale, plus multidimensionnelle de l'état de santé des participants (physique, mental et social) et va donc au-delà des bénéfices physiologiques de l'exercice. Il a été mis en évidence que des niveaux d'AP plus élevés sont systématiquement associés à des niveaux plus élevés de diverses dimensions de la qualité de vie, de sorte que les individus plus actifs peuvent avoir une meilleure qualité de vie ou qu'une meilleure qualité de vie peut rendre plus actif (Bize et al., 2007). Jusqu'à présent, les résultats sur la qualité de vie des adultes nés prématurément sont contradictoires, l'une suggérant une qualité de vie diminuée (S. Saigal & Doyle, 2008) et l'autre similaire (G. Roberts et al., 2013) à celle d'individus nés à terme. Il apparaît donc intéressant de clarifier ce paramètre de santé chez la population d'adultes nés prématurément. Dans le futur, l'évaluation de la qualité de vie peut aider à mieux cibler la mise en œuvre et l'efficacité d'une intervention par l'exercice.

Cette comparaison d'intervention par l'exercice entre les individus nés très prématurément et ceux atteints de la MPOC a permis d'identifier des aspects du programme et des stratégies motivationnelles pertinentes et possibles à intégrer à une intervention par

l'exercice chez la population de jeunes adultes nés très prématurément afin de bonifier le recrutement et les effets de l'intervention. Toutefois, il est important de mentionner la grande différence d'âge des populations comparées qui peut grandement influencer la faisabilité et l'efficacité d'un programme. Par exemple, il est connu que les individus plus âgés (60–89), tels que les individus atteints de la MPOC, sont moins actifs, craignent plus les chutes et les blessures, se préoccupent davantage des résultats en matière de santé, de la sécurité du lieu d'entraînement et de la facilité des transports pour s'y rendre (Franco et al., 2015; Molanorouzi et al., 2015). Il est ainsi important d'ajuster les interventions à la population à l'étude.

8. Forces et limites

Cette étude de type pilote comprend un groupe d'individus nés très prématurément et un groupe d'individus nés à terme, tous deux soumis à la même intervention en exercice. Aucun groupe de comparaison sans intervention n'a été inclus et donc, l'étude des effets directs de l'intervention par l'exercice n'a pu être faite. L'augmentation observée des différents paramètres de santé pourrait donc être due à d'autres facteurs que l'intervention elle-même (e.g. la simple augmentation du niveau d'AP). Cependant, l'étude fournit quelques indices préliminaires importants concernant les avantages de mener un tel programme d'exercice dans le cadre d'un futur essai contrôlé randomisé. Par exemple, les séances de groupes supervisées ont été bénéfiques à la participation et au respect du programme d'entraînement grâce aux aspects motivationnel et social qu'elles procuraient et qui sont recherchés par les jeunes adultes (Segar et al., 2016). La variété d'exercices proposée, soit durant la portion du jeu d'activation ludique, de l'entraînement cardiovasculaire ou en résistance, a permis aux participants d'explorer et de se familiariser avec différentes activités sportives et composantes d'entraînement, augmentant l'intérêt de chacun pour l'exercice et ainsi l'adhérence aux séances (Sylvester et al., 2016). Le type d'entraînement en endurance, en résistance et de flexibilité choisi a d'ailleurs apporté des améliorations cliniques de la santé cardiorespiratoire et musculaire des individus nés très prématurément et à terme.

La petite taille de l'échantillon recruté représente la plus grande limite de l'étude HAPI Fit. Afin d'avoir une puissance statistique adéquate, soit de 80% pour détecter un changement après l'intervention de $>0,4$ écart-type (taille d'effet légère à modérée) avec une erreur alpha de 5% en utilisant un test statistique pairé bilatéral, un échantillon de 50 individus nés très prématurément et 25 individus nés à terme avait été prévu. L'obtention d'un tel échantillon aurait permis une meilleure interprétation de l'effet de l'intervention et donc une meilleure discrimination des changements avant et après l'intervention par l'exercice et entre le groupe d'individus nés très prématurément et à terme. Toutefois, avec un échantillon de 16 individus nés très prématurément et 28 nés à terme, il a été possible d'identifier les points forts et les points à améliorer dans l'élaboration et la mise en œuvre d'une intervention en exercice de même que des changements cliniques importants afin que les prochaines études soient plus adaptées et représentatives de la population. Ceci permettrait, en outre, une meilleure compréhension de l'impact de l'exercice sur la santé des jeunes adultes nés très prématurément afin d'aider au mieux cette population à risque.

Aussi, il faut rappeler que la petite taille de l'échantillon a apporté certaines difficultés à la généralisation des résultats. Les participants recrutés peuvent représenter des individus plus motivés et déjà actifs, ce qui pourrait, en outre, expliquer le niveau élevé d'adhérence, de conformité et de satisfaction à l'égard de l'intervention en exercice du projet HAPI Fit proposé dans l'article un. D'autre part, la plus forte participation des femmes à l'intervention a engendré un déséquilibre des sexes et donc le retrait des hommes sous-représentés dans les analyses portant sur l'effet de l'intervention en exercice sur la santé. Il conviendrait donc de déterminer si les résultats obtenus s'appliquent également aux hommes nés très prématurément d'autant plus que la réponse à l'exercice diffère entre les femmes et les hommes, comme rapporté plus haut dans la discussion.

9. Perspectives et avenues de recherche

Dans la seconde étude, les effets potentiels du programme d'exercice sur la fonction cardiorespiratoire et musculaire ont été analysés. Bien que la nature de l'étude (étude pilote), le devis et l'échantillon de petite taille ne permettent pas de conclure formellement,

l'intervention proposée a permis certaines améliorations cliniques dans les deux groupes qui méritent d'être étudiées davantage. À la lumière des comparaisons avec la population d'individus MPOC et des jeunes enfants nés prématurément, il apparaît intéressant que de futurs travaux s'intéressent à d'autres type, durée et/ou intensité d'entraînement afin de trouver l'intervention optimale pour la population de jeunes adultes nés très prématurément. Par exemple, réduire la durée de l'intervention HAPI Fit pourrait certainement augmenter le recrutement par l'entremise d'une réduction de l'engagement des participants et donc possiblement permettre un intérêt plus élevé.

La modalité des séances d'entraînement de groupe à un centre d'entraînement et supervisées proposée par le projet HAPI Fit a été bénéfique. Tel que rapporté plus haut dans la discussion, les séances de groupe renforçaient l'aspect social et motivateur que les participants aimaient. En plus, ils pouvaient bénéficier de la présence de l'entraîneur sur place. Toutefois, dans le premier article, le manque de temps ainsi que le transport jusqu'au centre d'entraînement ont été identifiés comme les principales barrières à la participation au programme. L'exploration d'une intervention supervisée et permettant un soutien social à distance, telles que les interventions sur internet ou les applications sur le téléphone cellulaire, pourraient être d'intérêt afin de palier à ces barrières.

Finalement, l'étude pilote HAPI Fit proposait des évaluations avant et après une intervention en exercice, ce qui a permis d'évaluer les effets de l'intervention sur la santé cardiorespiratoire et musculaires des jeunes adultes nés très prématurément. Aussi, bien que non prioritaire et informelle, l'intervention HAPI Fit invitait et encourageait les participants à adopter un mode de vie sain et à le maintenir à la suite de l'intervention. Cependant, aucune évaluation du maintien d'un mode de vie sain n'était proposée dans le projet. Il serait donc d'intérêt d'intégrer une troisième visite et/ou l'évaluation du niveau d'AP via l'accéléromètre aux futures études afin d'évaluer le maintien du mode de vie sain et actif dans l'année suivant l'intervention.

10. Contributions personnelles

J'ai intégré l'équipe du projet HAPI Fit en octobre 2018 et donc j'ai pu m'impliquer auprès de trois cohortes sur quatre. Lors des rencontres avec les participants, soit au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine ou au Centre d'éducation physique et des sports de l'Université de Montréal, j'étais principalement responsable de collecter les données anthropométriques ainsi que les données de la fonction musculaire, pulmonaire et cardiorespiratoire. Tout au long des 14 semaines d'entraînement, j'ai assuré le suivi avec les entraîneurs et les participants de même qu'assurer la disponibilité du matériel et des installations. J'ai également joué un rôle important d'intermédiaire entre le laboratoire d'activité physique dirigé par Professeur Marie-Ève Mathieu et le laboratoire des Dre. Nuyt et Dre. Luu pour le bon déroulement du projet.

J'ai, par la suite, effectué la saisie et l'analyse des données récoltées, ce qui m'a permis de me familiariser grandement avec les logiciels Excel et SPSS. Finalement, j'ai interprété les résultats et rédigé les deux articles présentés de même que ce mémoire, sous la supervision de ma directrice et co-directrice de recherche. Ceci m'a d'ailleurs permis de participer à sept congrès scientifiques au niveau régional (ex. Congrès des étudiants des cycles supérieurs et des postdoctorants en recherche du CHU Sainte-Justine), provincial (ex. Congrès de l'Association Québécoise des Sciences de l'Activité Physique) et national (ex. *Canadian National Perinatal Research Meeting*). Ces expériences furent enrichissantes pour le partage de connaissances et les rencontres faites.

Conclusion

Ce mémoire a permis de proposer qu'une intervention en exercice supervisée, combinant des exercices d'endurance, de résistance et de flexibilité de 14 semaines, est faisable et sécuritaire pour les jeunes adultes nés à moins de 29 semaines de gestation, malgré un recrutement difficile. De plus, elle a également permis l'observation, à la suite de l'intervention, d'améliorations de plusieurs paramètres de santé chez les femmes nés très prématurément (niveau AP, circonférence de taille, capacité aérobie, endurance musculaire), ce qui est cliniquement important pour la réduction des risques de maladies chroniques.

Bien que les résultats du projet HAPI Fit soient difficilement généralisables, il n'en demeure pas moins que le développement et l'évaluation d'une telle intervention en exercice contribue à l'avancement des connaissances. L'étude HAPI Fit est, à notre connaissance, la première étude à proposer une telle intervention chez les jeunes adultes nés à moins de 29 semaines de gestation et à estimer ses effets. Elle fait état du rôle de l'exercice dans la santé des individus nés très prématurément et propose des pistes de solutions réalistes (stratégies de recrutement, durée de l'intervention, type d'entraînement, etc.) à l'élaboration de futures études cliniques plus larges. Elle permet notamment le développement d'autres interventions non-pharmacologiques plus ciblées à la prévention primaire et secondaire de la maladie dans de la population d'individus nés très prématurément, qui est plus à risque.

Références bibliographiques

American College of Sports Medicine. (2018). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (W. Kluwer Ed. tenth ed.).

Andersen, L. G., Angquist, L., Gamborg, M., Byberg, L., Bengtsson, C., Canoy, D., . . . NordNet Study, G. (2009). Birth weight in relation to leisure time physical activity in adolescence and adulthood: meta-analysis of results from 13 nordic cohorts. *PLoS One*, *4*(12), e8192. doi:10.1371/journal.pone.0008192

Andrews, E. T., Beattie, R. M., & Johnson, M. J. (2019). Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clin Nutr*, *38*(6), 2521-2530. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.033

Arem, H., Moore, S. C., Patel, A., Hartge, P., Berrington de Gonzalez, A., Visvanathan, K., . . . Matthews, C. E. (2015). Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, *175*(6), 959-967. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0533

Arnold, E., Bruton, A., & Ellis-Hill, C. (2006). Adherence to pulmonary rehabilitation: A qualitative study. *Respir Med*, *100*(10), 1716-1723. doi:10.1016/j.rmed.2006.02.007

Aye, C. Y. L., Lewandowski, A. J., Lamata, P., Upton, R., Davis, E., Ohuma, E. O., . . . Leeson, P. (2017). Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*, *82*(1), 36-46. doi:10.1038/pr.2017.96

Barbara Strasser, Siebert, U., & Schobersberger, W. (2010). Resistance Training in the Treatment of the Metabolic Syndrome. *Sports Medecine*, *40*(5), 397-415. doi:10.2165/11531380-000000000-00000

Barber, Stommelb, Krollc, Holmes-Rovnerc, & McIntoshd. (2001). Cardiac rehabilitation for community-based patients with myocardial infarction: Factors predicting discharge recommendation and participation. *Journal of Clinical Epidemiology*, *54*(10), 1025-1030. doi:10.1016/s0895-4356(01)00375-4.

Barker, Osmond, Winter, Margetts, & Simmonds. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*, *334*(8663), 557-580. doi:10.1016/S0140-6736(89)90710-1

Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, *261*(5), 412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x

Barker, D. J. P. (1992). Fetal growth and adult disease. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *99*, 275-282.

Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., . . . Van Look, P. F. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*, *88*(1), 31-38. doi:10.2471/BLT.08.062554

Bensley, J. G., Stacy, V. K., De Matteo, R., Harding, R., & Black, M. J. (2010). Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*, *31*(16), 2058-2066. doi:10.1093/eurheartj/ehq104

Bertagnolli, M., Huyard, F., Cloutier, A., Anstey, Z., Huot-Marchand, J. E., Fallaha, C., . . . Nuyt, A. M. (2014). Transient neonatal high oxygen exposure leads to early adult cardiac dysfunction, remodeling, and activation of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, *63*(1), 143-150. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01760

Bize, R., Johnson, J. A., & Plotnikoff, R. C. (2007). Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Prev Med*, *45*(6), 401-415. doi:10.1016/j.ypmed.2007.07.017

Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., . . . Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, *379*(9832), 2162-2172. doi:10.1016/s0140-6736(12)60820-4

Boghossian, N. S., Geraci, M., Edwards, E. M., & Horbar, J. D. (2018). Sex Differences in Mortality and Morbidity of Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics*, *142*(6). doi:10.1542/peds.2018-2352

Bolton, C. E., Bush, A., Hurst, J. R., Kotecha, S., & McGarvey, L. (2015). Lung consequences in adults born prematurely. *Postgrad Med J*, *91*(1082), 712-718. doi:10.1136/postgradmedj-2014-206590rep

Bonamy, A. K., Martin, H., Jorreskog, G., & Norman, M. (2007). Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med*, *262*(6), 635-642. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01868.x

Braith, R. W., & Stewart, K. J. (2006). Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, *113*(22), 2642-2650. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584060

Brown, L. D. (2014). Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth: impact on future metabolic health. *J Endocrinol*, *221*(2), R13-29. doi:10.1530/JOE-13-0567

- Bulatovic, I., Mansson-Broberg, A., Sylven, C., & Grinnemo, K. H. (2016). Human fetal cardiac progenitors: The role of stem cells and progenitors in the fetal and adult heart. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *31*, 58-68. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.08.008
- C. Colley, Garriguet, Janssen, L. Craig, Clarke, & Tremblay, S. (2011). Physical activity of Canadian adults: Accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Reports*, *22*(1), 7.
- Calkins, K., & Devaskar, S. U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, *41*(6), 158-176. doi:10.1016/j.cppeds.2011.01.001
- Canadian Society for Exercise Physiology. (2003). *Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach. CSEP-Health and Fitness Program's Health-related Appraisal and Counselling Strategy*. Ottawa.
- Carter, H. N., Chen, C. C., & Hood, D. A. (2015). Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. *Physiology (Bethesda)*, *30*(3), 208-223. doi:10.1152/physiol.00039.2014
- Casey Crump, K. S., Jan Sundquist, Marilyn A. Winkleby, . (2011). Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. *JAMA*, *306*(11), 1233-1240. doi:10.1001/jama.2011.1331
- Caskey, Nicholls, Riley, Shields, Halliday, & McGarvey. (2013). Premature Adult Lung Study: Exercise Capacity In Adult Survivors Of Bronchopulmonary Dysplasia. *B107. TOOLS OF THE TRADE: MODALITIES FOR EVALUATING PEDIATRIC LUNG DISEASE. American Thoracic Society*,, A3689-A3689.
- Coalson, J. J. (2006). Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, *30*(4), 179-184. doi:10.1053/j.semperi.2006.05.004
- Dbstet, A. (1977). WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *56*(3), 247-253.
- De Carvalho, F. G., Justice, J. N., Freitas, E. C., Kershaw, E. E., & Sparks, L. M. (2019). Adipose Tissue Quality in Aging: How Structural and Functional Aspects of Adipose Tissue Impact Skeletal Muscle Quality. *Nutrients*, *11*(11). doi:10.3390/nu11112553
- de Jong, F., Monuteaux, M. C., van Elburg, R. M., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*, *59*(2), 226-234. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784
- Devries, M. C. (2016). Sex-based differences in endurance exercise muscle metabolism: impact on exercise and nutritional strategies to optimize health and performance in women. *Exp Physiol*, *101*(2), 243-249. doi:10.1113/EP085369

- Diaz-Canestro, C., & Montero, D. (2019). Sex Dimorphism of VO₂max Trainability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*, 49(12), 1949-1956. doi:10.1007/s40279-019-01180-z
- Dittus, K. L., Gramling, R. E., & Ades, P. A. (2017). Exercise interventions for individuals with advanced cancer: A systematic review. *Prev Med*, 104, 124-132. doi:10.1016/j.ypmed.2017.07.015
- Edwards, M. O., Kotecha, S. J., Lowe, J., Watkins, W. J., Henderson, A. J., & Kotecha, S. (2015). Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*, 50(3), 293-301. doi:10.1002/ppul.23117
- El-Kotob, R., & Giangregorio, L. M. (2018). Pilot and feasibility studies in exercise, physical activity, or rehabilitation research. *Pilot Feasibility Stud*, 4, 137. doi:10.1186/s40814-018-0326-0
- Erdem, E., Tosun, O., Bayat, M., Korkmaz, Z., Halis, H., & Gunes, T. (2015). Daily physical activity in low-risk extremely low birth weight preterm infants: positive impact on bone mineral density and anthropometric measurements. *J Bone Miner Metab*, 33(3), 329-334. doi:10.1007/s00774-014-0594-6
- 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. *Ann Am Thorac Soc*, 12(8), 1130-1137. doi:10.1513/AnnalsATS.201410-470OC
- Farup, J., Rahbek, S. K., Riis, S., Vendelbo, M. H., Paoli, F., & Vissing, K. (2014). Influence of exercise contraction mode and protein supplementation on human skeletal muscle satellite cell content and muscle fiber growth. *J Appl Physiol (1985)*, 117(8), 898-909. doi:10.1152/jappphysiol.00261.2014
- Ferreira, I., Gbatu, P. T., & Boreham, C. A. (2017). Gestational Age and Cardiorespiratory Fitness in Individuals Born At Term: A Life Course Study. *J Am Heart Assoc*, 6(10). doi:10.1161/JAHA.117.006467
- Finnemore, A., & Groves, A. (2015). Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*, 20(4), 210-216. doi:10.1016/j.siny.2015.04.003
- FitzGerald, Barlow, Kampert, Morrow, Jr., Jackson, & Blair. (2004). Muscular Fitness and All-Cause Mortality: Prospective Observations. *Journal of Physical Activity and Health*, 1(1), 7-18. doi:doi.org/10.1123/jpah.1.1.7
- Flahault, A., Paquette, K., Fernandes, R. O., Delfrate, J., Cloutier, A., Henderson, M., . . . group*, H. c. (2020). Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension*, 75(3), 796-805. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335

- Franco, M. R., Tong, A., Howard, K., Sherrington, C., Ferreira, P. H., Pinto, R. Z., & Ferreira, M. L. (2015). Older people's perspectives on participation in physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative literature. *Br J Sports Med, 49*(19), 1268-1276. doi:10.1136/bjsports-2014-094015
- Fukada, S. I. (2018). The roles of muscle stem cells in muscle injury, atrophy and hypertrophy. *J Biochem, 163*(5), 353-358. doi:10.1093/jb/mvy019
- Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2007). Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol, 36*(1), 228-235. doi:10.1093/ije/dyl224
- Garvey, C., Bayles, M. P., Hamm, L. F., Hill, K., Holland, A., Limberg, T. M., & Spruit, M. A. (2016). Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev, 36*(2), 75-83. doi:10.1097/HCR.0000000000000171
- Gibson, A. M., Reddington, C., McBride, L., Callanan, C., Robertson, C., & Doyle, L. W. (2015). Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol, 50*(10), 987-994. doi:10.1002/ppul.23093
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., & Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med, 359*(1), 61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet, 371*(9606), 75-84. doi:10.1016/s0140-6736(08)60074-4
- Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M. D. M., Lima, A. R. R., ... & Okoshi, M. P. . (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget, 8*(12), 20428. doi:10.18632/oncotarget.14670
- Gosselink, R., De Vos, J., van den Heuvel, S. P., Segers, J., Decramer, M., & Kwakkel, G. (2011). Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J, 37*(2), 416-425. doi:10.1183/09031936.00031810
- Gough, A., Linden, M., Spence, D., Patterson, C. C., Halliday, H. L., & McGarvey, L. P. (2014). Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J, 43*(3), 808-816. doi:10.1183/09031936.00039513
- Grefte, S., Kuijpers-Jagtman, A. M., Torensma, R., & Von den Hoff, J. W. (2007). Skeletal muscle development and regeneration. *Stem Cells Dev, 16*(5), 857-868. doi:10.1089/scd.2007.0058

- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . American Heart, A. (2012). EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, *126*(18), 2261-2274. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- Hack, M., Schluchter, M., Cartar, L., & Rahman, M. (2005). Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res*, *58*(4), 677-684. doi:10.1203/01.PDR.0000180551.93470.56
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Prog Cardiovasc Dis*, *60*(1), 11-20. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.001
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., . . . Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(8), 1423-1434. doi:10.1249/mss.0b013e3180616b27
- Heindel, J. J., & Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr*, *27*(2), 248-253. doi:10.1097/MOP.0000000000000191
- Hesketh, K. R., Lakshman, R., & van Sluijs, E. M. F. (2017). Barriers and facilitators to young children's physical activity and sedentary behaviour: a systematic review and synthesis of qualitative literature. *Obes Rev*, *18*(9), 987-1017. doi:10.1111/obr.12562
- Highlights of 2010–2011 selected indicators describing the birthing process in Canada. (2012). *Ottawa: Canadian Institute for Health Information.*
- Hill, & Lupton. (1923). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *QJM: An International Journal of Medicine*(62), 135-171.
- Irvine, B., Dzakpasu, S., & Leon, J. A. (2015). Perinatal health indicators 2013: a surveillance report by the Public Health Agency of Canada's Perinatal Surveillance System. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice*, *35*(1), 23. doi:10.24095/hpcdp.35.1.05
- Irving, R. J., Belton, N. R., Elton, R. A., & Walker, B. R. (2000). Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *The Lancet*, *355*(9221), 2135-2136. doi:10.1016/s0140-6736(00)02384-9
- Islam, J. Y., Keller, R. L., Aschner, J. L., Hartert, T. V., & Moore, P. E. (2015). Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, *192*(2), 134-156. doi:10.1164/rccm.201412-2142PP

Jensen, C. B., Storgaard, H., Madsbad, S., Richter, E. A., & Vaag, A. A. (2007). Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(4), 1530-1534. doi:10.1210/jc.2006-2360

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. doi:10.1542/peds.2011-3379

Jones, L. W., Eves, N. D., Peterson, B. L., Garst, J., Crawford, J., West, M. J., . . . Douglas, P. S. (2008). Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study. *Cancer*, *113*(12), 3430-3439. doi:10.1002/cncr.23967

Joseph, A. M., Adhietty, P. J., & Leeuwenburgh, C. (2016). Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle. *J Physiol*, *594*(18), 5105-5123. doi:10.1113/JP270659

Kajantie, E., & Hovi, P. (2014). Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med*, *19*(2), 112-117. doi:10.1016/j.siny.2013.11.006

Kaminsky, L. A., Imboden, M. T., Arena, R., & Myers, J. (2017). Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured With Cardiopulmonary Exercise Testing Using Cycle Ergometry: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) Registry. *Mayo Clin Proc*, *92*(2), 228-233. doi:10.1016/j.mayocp.2016.10.003

Kaseva, N., Martikainen, S., Tammelin, T., Hovi, P., Jarvenpaa, A. L., Andersson, S., . . . Kajantie, E. (2015). Objectively measured physical activity in young adults born preterm at very low birth weight. *J Pediatr*, *166*(2), 474-476. doi:10.1016/j.jpeds.2014.10.018

Kaseva, N., Wehkalampi, K., Strang-Karlsson, S., Salonen, M., Pesonen, A. K., Raikonen, K., . . . Kajantie, E. (2012). Lower conditioning leisure-time physical activity in young adults born preterm at very low birth weight. *PLoS One*, *7*(2), e32430. doi:10.1371/journal.pone.0032430

Katzmarzyk, & Craig. (2002). Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Medecine & Science in Sports & Exercise*, *34*(5), 740-744.

Keating, A., Lee, A., & Holland, A. E. (2011). What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron Respir Dis*, *8*(2), 89-99. doi:10.1177/1479972310393756

Kemi, O. J., & Wisloff, U. (2010). Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta Physiol (Oxf)*, *199*(4), 425-439. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02132.x

- Kent, A. L., Wright, I. M., Abdel-Latif, M. E., New South, W., & Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit, G. (2012). Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*, *129*(1), 124-131. doi:10.1542/peds.2011-1578
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G., & McKinlay, P. L. (1934). Death-Rates in Great Britain and Sweden. Some General Regularities and their Significance. *Lancet*, *223*(5770), 698-703. doi:10.1016/S0140-6736(00)92530-3
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., ... & Yamada, N. . (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. doi:10.1001/jama.2009.681
- Landen, S., Voisin, S., Craig, J. M., McGee, S. L., Lamon, S., & Eynon, N. (2019). Genetic and epigenetic sex-specific adaptations to endurance exercise. *Epigenetics*, *14*(6), 523-535. doi:10.1080/15592294.2019.1603961
- Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N. (2019). Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*, *124*(5), 799-815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
- Lee, & Skerrett. (2001). Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *33*(6: SUPP), S459-S471. doi:10.1097/00005768-200106001-00016
- Lee, D. H., Kim, J. Y., Lee, M. K., Lee, C., Min, J. H., Jeong, D. H., . . . Jeon, J. Y. (2013). Effects of a 12-week home-based exercise program on the level of physical activity, insulin, and cytokines in colorectal cancer survivors: a pilot study. *Support Care Cancer*, *21*(9), 2537-2545. doi:10.1007/s00520-013-1822-7
- Leong, D. P., Teo, K. K., Rangarajan, S., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Orlandini, A., . . . Yusuf, S. (2015). Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*, *386*(9990), 266-273. doi:10.1016/s0140-6736(14)62000-6
- Lewandowski, A. J., Bradlow, W. M., Augustine, D., Davis, E. F., Francis, J., Singhal, A., . . . Leeson, P. (2013). Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*, *128*(7), 713-720. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583
- Lewandowski, A. J., Davis, E. F., Yu, G., Digby, J. E., Boardman, H., Whitworth, P., . . . Leeson, P. (2015). Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*, *65*(3), 607-614. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04662

- Litmanovitz, I., Erez, H., Eliakim, A., Bauer-Rusek, S., Arnon, S., Regev, R. H., . . . Nemet, D. (2016). The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. *Calcif Tissue Int*, *99*(3), 237-242. doi:10.1007/s00223-016-0145-3
- Liu, W., Wen, Y., Bi, P., Lai, X., Liu, X. S., Liu, X., & Kuang, S. (2012). Hypoxia promotes satellite cell self-renewal and enhances the efficiency of myoblast transplantation. *Development*, *139*(16), 2857-2865. doi:10.1242/dev.079665
- Lovering, A. T., Elliott, J. E., Laurie, S. S., Beasley, K. M., Gust, C. E., Mangum, T. S., . . . Duke, J. W. (2014). Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Ann Am Thorac Soc*, *11*(10), 1528-1537. doi:10.1513/AnnalsATS.201312-466OC
- Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thébaud, B., & Nuyt, A. M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*, *188*(10), 736-746. doi:10.1503/cmaj.150450
- MacLean, J. E., DeHaan, K., Fuhr, D., Hariharan, S., Kamstra, B., Henderson, L., . . . Stickland, M. K. (2016). Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*, *71*(11), 1012-1019. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207736
- McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3
- McKay, Baldwin, Ferreira, Simic, Vanicek, & Burns. (2017). Normative reference values for strength and flexibility of 1,000 children and adults. *Neurology*, *8*(1). doi:10.1212/WNL.0000000000003466
- Molanorouzi, K., Khoo, S., & Morris, T. (2015). Motives for adult participation in physical activity: type of activity, age, and gender. *BMC Public Health*, *15*, 66. doi:10.1186/s12889-015-1429-7
- Morales Mestre, N., Papaleo, A., Morales Hidalgo, V., Caty, G., & Reychler, G. (2018). Physical Activity Program Improves Functional Exercise Capacity and Flexibility in Extremely Preterm Children With Bronchopulmonary Dysplasia Aged 4–6 Years: A Randomized Controlled Trial. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, *54*(12), 607-613. doi:10.1016/j.arbr.2018.05.019
- Morrison, K. M., Gunn, E., Guay, S., Obeid, J., Schmidt, L. A., & Saigal, S. (2020). Grip strength is lower in adults born with extremely low birth weight compared to term-born controls. *Pediatr Res*. doi:10.1038/s41390-020-1012-5
- Nuyt, A. M., Lavoie, J. C., Mohamed, I., Paquette, K., & Luu, T. M. (2017). Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk

Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin Perinatol*, 44(2), 315-332. doi:10.1016/j.clp.2017.01.010

O'Donnell, Aaron, Bourbeau, Hernandez, Marciniuk, Balter, . . . Voduc. (2007). Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*, 14. doi:10.1155/2007/830570.

O'Reilly, M., Sozo, F., & Harding, R. (2013). Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 40(11), 765-773. doi:10.1111/1440-1681.12068

Orgeig, S., Morrison, J. L., Sullivan, L. C., & Daniels, C. B. (2014). The Development of the Pulmonary Surfactant System. In *The Lung* (pp. 183-209).

Ostman, C., Smart, N. A., Morcos, D., Duller, A., Ridley, W., & Jewiss, D. (2017). The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 16(1), 110. doi:10.1186/s12933-017-0590-y

Paolillo, S., & Agostoni, P. (2017). Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical Practice. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_1), S53-S58. doi:10.1513/AnnalsATS.201610-818FR

Patel, H. P., Jameson, K. A., Syddall, H. E., Martin, H. J., Stewart, C. E., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2012). Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(1), 82-87. doi:10.1093/gerona/qlr020

Peddle-McIntyre, C. J., Bell, G., Fenton, D., McCargar, L., & Courneya, K. S. (2012). Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung Cancer*, 75(1), 126-132. doi:10.1016/j.lungcan.2011.05.026

Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3

Roberts, G., Burnett, A. C., Lee, K. J., Cheong, J., Wood, S. J., Anderson, P. J., . . . Victorian Infant Collaborative Study, G. (2013). Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *J Pediatr*, 163(4), 1008-1013 e1001. doi:10.1016/j.jpeds.2013.05.048

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. doi:10.1542/peds.2004-1603

Romero, Mezmezian, & Fidzianska. (2013). Main steps of skeletal muscle development in the human: morphological analysis and ultrastructural characteristics of developing human muscle. *Handb Clin Neurol*, *113*, 1299-1310. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00002-2

Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., . . . Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG*, *113 Suppl 3*, 17-42. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x

Rosa-Caldwell, M. E., & Greene, N. P. (2019). Muscle metabolism and atrophy: let's talk about sex. *Biol Sex Differ*, *10*(1), 43. doi:10.1186/s13293-019-0257-3

Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Despres, J. P., Franklin, B. A., . . . Stroke, C. (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *134*(24), e653-e699. doi:10.1161/CIR.0000000000000461

Russell, Feilchenfeldt, Schreiber, Praz, Crettenand, Gobelet, . . . riaz, D. (2003). Endurance Training in Humans Leads to Fiber Type-Specific Increases in Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-. *Diabetes*, *52*(12), 2874-2881. doi:10.2337/diabetes.52.12.2874

Saigal, Stoskopf, B., Pinelli, J., Streiner, D., Hoult, L., Paneth, N., & Goddeeris, J. (2006). Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics*, *118*(3), 1140-1148. doi:10.1542/peds.2006-0119

Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, *371*(9608), 261-269. doi:10.1016/s0140-6736(08)60136-1

Schuler, G., Adams, V., & Goto, Y. (2013). Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*, *34*(24), 1790-1799. doi:10.1093/eurheartj/eh111

Segar, Guérin, Phillips, & Fortier. (2016). From a Vital Sign to Vitality: Selling Exercise So Patients Want to Buy It. *Current sports medicine reports*, *15*(4), 276-281. doi:10.1249/JSR.0000000000000284

Sellar, C. M., Bell, G. J., Haennel, R. G., Au, H. J., Chua, N., & Courneya, K. S. (2014). Feasibility and efficacy of a 12-week supervised exercise intervention for colorectal cancer survivors. *Appl Physiol Nutr Metab*, *39*(6), 715-723. doi:10.1139/apnm-2013-0367

Sezer Efe, Erdem, & Güneş. (2020). The Effect of Daily Exercise Program on Bone Mineral Density and Cortisol Level in Preterm Infants with Very Low Birth Weight: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Nursing*, *51*, 6-12. doi:10.1016/j.pedn.2019.05.021

Shields, Synnot, & Barr. (2011). Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: a systematic review. *British journal of sports medicine*, 46(14), 989-997. doi:10.1136/bjsports-2012-090236

Shields, N., & Synnot, A. (2016). Perceived barriers and facilitators to participation in physical activity for children with disability: a qualitative study. *BMC Pediatr*, 16, 9. doi:10.1186/s12887-016-0544-7

Shiri, R., Coggon, D., & Falah-Hassani, K. (2018). Exercise for the Prevention of Low Back Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Am J Epidemiol*, 187(5), 1093-1101. doi:10.1093/aje/kwx337

Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., ... & Varela, M. V. L. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report *European Respiratory Journal*, 53(5). doi:10.1183/13993003.00164-2019

Smith, L. J., McKay, K. O., van Asperen, P. P., Selvadurai, H., & Fitzgerald, D. A. (2010). Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*, 11(3), 135-142. doi:10.1016/j.prrv.2009.12.006

Spruit, M. A., Pitta, F., McAuley, E., ZuWallack, R. L., & Nici, L. (2015). Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(8), 924-933. doi:10.1164/rccm.201505-0929CI

Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., . . . Rehabilitation, A. E. T. F. o. P. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), e13-64. doi:10.1164/rccm.201309-1634ST

Sutherland, M. R., Bertagnolli, M., Lukaszewski, M. A., Huyard, F., Yzydorczyk, C., Luu, T. M., & Nuyt, A. M. (2014). Preterm birth and hypertension risk: the oxidative stress paradigm. *Hypertension*, 63(1), 12-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01276

Sylvester, B. D., Standage, M., McEwan, D., Wolf, S. A., Lubans, D. R., Eather, N., . . . Beauchamp, M. R. (2016). Variety support and exercise adherence behavior: experimental and mediating effects. *J Behav Med*, 39(2), 214-224. doi:10.1007/s10865-015-9688-4

Telama, R. (2009). Tracking of physical activity from childhood to adulthood: a review. *Obes Facts*, 2(3), 187-195. doi:10.1159/000222244

Tikanmaki, M., Tammelin, T., Kaseva, N., Sipola-Leppanen, M., Matinolli, H. M., Hakonen, H., . . . Kajantie, E. (2017). Objectively measured physical activity and sedentary time in young adults born preterm-The ESTER study. *Pediatr Res*, 81(4), 550-555. doi:10.1038/pr.2016.262

Volker, Doring, & Schuler. (2018). Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Frontiers in Bioscience*, 13(1), 302-311.

Vollsaeter, M., Roksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2013). Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax*, 68(8), 767-776. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202980

Vonbank, K., Strasser, B., Mondrzyk, J., Marzluf, B. A., Richter, B., Losch, S., . . . Haber, P. (2012). Strength training increases maximum working capacity in patients with COPD--randomized clinical trial comparing three training modalities. *Respir Med*, 106(4), 557-563. doi:10.1016/j.rmed.2011.11.005

Voynow, J. A. (2017). "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev*, 24, 17-18. doi:10.1016/j.prrv.2017.06.006

Vrijlandt, E. J., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G., & Duiverman, E. J. (2006). Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(8), 890-896. doi:10.1164/rccm.200507-1140OC

Warburton, & Bredin. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*, 32(5), 541-556. doi:10.1097/HCO.0000000000000437

Warburton, Charlesworth, Ivey, Nettlefold, & Bredin. (2010). A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7(39). doi:10.1186/1479-5868-7-39

Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Prescribing exercise as preventive therapy. *CMAJ*, 174(7), 961-974. doi:10.1503/cmaj.1040750

Ward, T. J. C., Plumpre, C. D., Dolmage, T. E., Jones, A. V., Trethewey, R., Divall, P., . . . Evans, R. A. (2020). Change in V O₂peak in Response to Aerobic Exercise Training and the Relationship With Exercise Prescription in People With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, 158(1), 131-144. doi:10.1016/j.chest.2020.01.053

Wasserman, K. (1978). Breathing during exercise. *New England Journal of Medicine*, 298(14), 780-785. doi:10.1056/NEJM197804062981408

Wayne L. Westcott. (2012). Resistance Training is Medicine: Effects of Strength Training on Health. *Current sports medicine reports*, 11(4), 209-216. doi:10.1249/JSR.0b013e31825dabb8.

Williams, M. A., Haskell, W. L., Ades, P. A., Amsterdam, E. A., Bittner, V., Franklin, B. A., . . . Metabolism. (2007). Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on

Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 116(5), 572-584. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214

Wu, T. W., Azhibekov, T., & Seri, I. (2016). Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatr Neonatol*, 57(1), 7-18. doi:10.1016/j.pedneo.2015.07.002

Yang, J., Christophi, C. A., Farioli, A., Baur, D. M., Moffatt, S., Zollinger, T. W., & Kales, S. N. (2019). Association Between Push-up Exercise Capacity and Future Cardiovascular Events Among Active Adult Men. *JAMA Netw Open*, 2(2), e188341. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.8341

Zambom-Ferraresi, F., Cebollero, P., Gorostiaga, E. M., Hernández, M., Hueto, J., Cascante, J., ... & Anton, M. M. (2015). Effects of combined resistance and endurance training versus resistance training alone on strength, exercise capacity, and quality of life in patients with COPD. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 35(6), 446-453. doi:10.1097/HCR.0000000000000132

Zeng, Y., Jiang, F., Chen, Y., Chen, P., & Cai, S. (2018). Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13, 2013-2023. doi:10.2147/COPD.S167098