

#### Muscle et mucoviscidose : S'engager dans le mouvement, de la stratégie à l'action



## Le muscle squelettique dans la mucoviscidose :

anomalies potentielles, rôle des modulateurs du CFTR et de l'activité physique



Professeur des Universités
Directeur adjoint – Laboratoire J-AP2S
Responsable Master Activité Physique Adaptée et Santé (APAS)











Pour les figures, images et tables: et/ou => autorisation, courtoisie des auteurs - version preprint, propre travail version preprint, ou, la plupart du temps, licence CC BY 4.0 DEED / CC BY-NC 3.0, etc...)

Certains éléments également présentés aux congrès ECFS récents (Rotterdam, Vienne, Prague ; Groupe « Exercise » et «Physiotherapy » )

## Uniquement dans un objectif éducatif

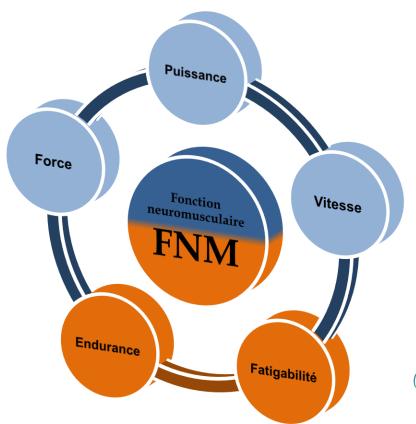
Aucune utilisation commerciale

Aucun conflit d'intérêt

Enjoy!

## Objectifs d'apprentissage

- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraı̂nement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?



#### Force musculaire (max):

Force qu'un muscle / groupe musculaire peut produire contre résistance au cours d'un effort maximal de quelques secondes.

(maximal voluntary contraction; MVC)







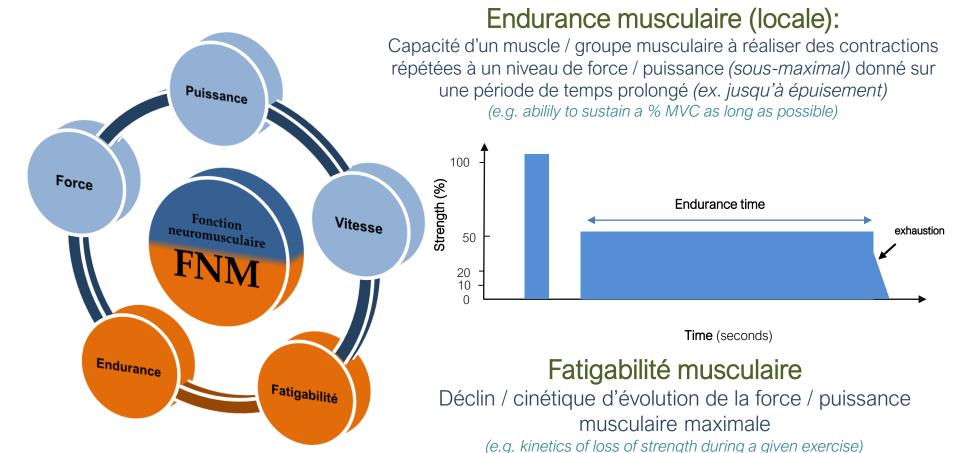


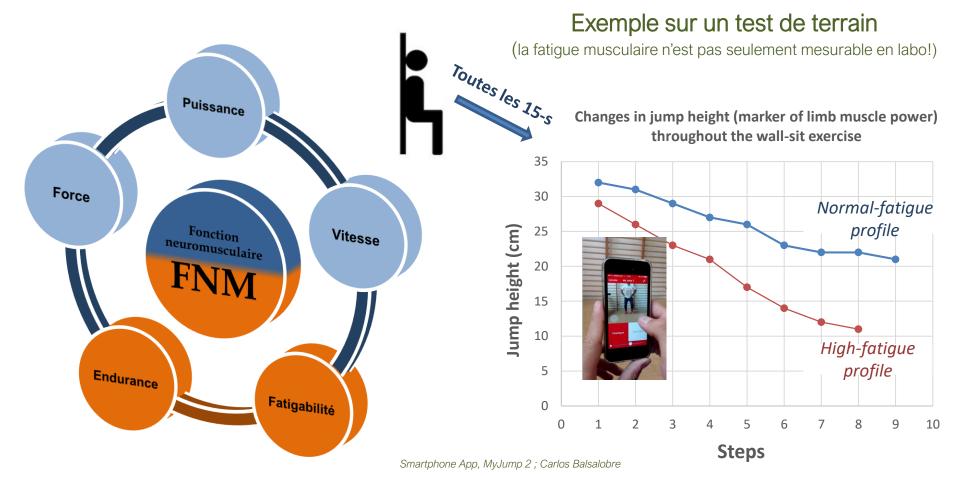
#### Puissance musculaire (max):

Capacité d'un muscle / groupe musculaire à produire le maximum de force avec une vitesse de contraction la plus élevée possible.

(muscle performance measurement that represents the physical formulation "work/time" or "force x velocity")

Adapted from Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine

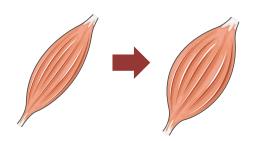


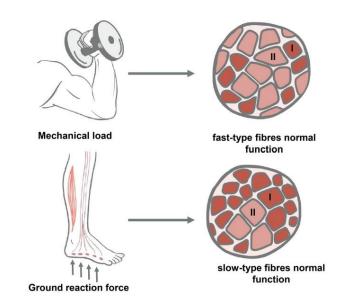


- Force et puissance musculaire maximale
- Taille / longueur des fibres / muscles
- Architecture musculaire
- Type de fibres

Fitts et al. J Biomech 1991 Suppl 1 pp111-122

Et beaucoup d'autres... (e.g. n ponts actine-myosine en parrallèle; force par ponts; vitesse maximale de dévelopement de la force (RFD), sensibilité Ca<sup>2+</sup>)





Sharlo, K.; Tyganov, S.A.; Tomilovskaya, E.; Popov, D.V.; Saveko, A.A.; Shenkman, B.S. Effects of Various Muscle Disuse States and Countermeasures on Muscle Molecular Signaling. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 468. https://doi.org/10.3390/ijms23010468

Force et puissance musculaire maximale

(a) Fascicle length: 53.8  $\pm$  7.4 mm Pennation angle: 20.2 ± 3.5 deg. (b) Fascicle length: 56.0 mm

Takahashi, K., Shiotani, H., Evangelidis, P.E., Sado, N. & Kawakami, Y. (2022) Three-dimensional architecture of human medial gastrocnemius fascicles in vivo: Regional variation and its dependence on muscle size. Journal of Anatomy, 241, 1324–1335. Available from: https://doi.org/10.1111/joa.13750

FIGURE 4 Typical example of muscle fascicles of human medial gastrocnemius (MG) measured by diffusion tensor imaging (a) and three-dimensional ultrasonography (b). In panel a, grey area represents the deep aponeurosis of MG.

Pennation angle: 17.9 deg.

Force et puissance musculaire maximale

Eur J Appl Physiol. 2022; 122(4): 1071-1084.

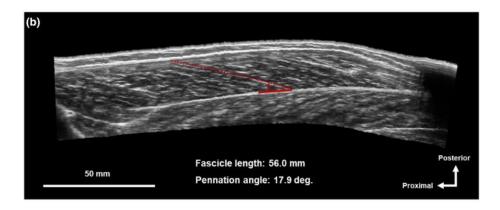
Published online 2022 Feb 18. doi: <u>10.1007/s00421-022-04898-3</u>

PMCID: PMC8927009

PMID: 35182181

The time course of different neuromuscular adaptations to short-term downhill running training and their specific relationships with strength gains

<u>Bastien Bontemps</u>, <sup>1,2</sup> <u>Mathieu Gruet</u>, <sup>1</sup> <u>Julien Louis</u>, <sup>3</sup> <u>Daniel J. Owens</u>, <sup>3</sup> <u>Stella Miríc</u>, <sup>3</sup> <u>Robert M. Erskine</u>, <sup>©#3,4</sup> and Fabrice Vercruyssen<sup>#1</sup>



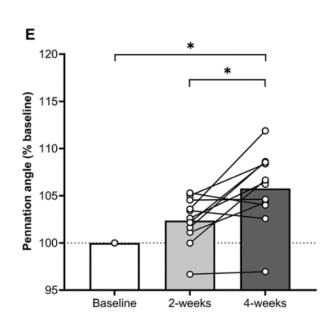
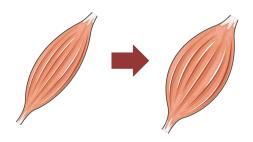


FIGURE 4 Typical example of muscle fascicles of human medial gastrocnemius (MG) measured by diffusion tensor imaging (a) and three-dimensional ultrasonography (b). In panel a, grey area represents the deep aponeurosis of MG.

- Force et puissance musculaire maximale
- Taille / longueur des fibres / muscles
- Architecture musculaire
- Type de fibres

Fitts et al. J Biomech 1991 Suppl 1 pp111-122

Et beaucoup d'autres... (e.g. n ponts actine-myosine en parrallèle; force par ponts; vitesse maximale de dévelopement de la force (RFD), sensibilité Ca<sup>2+</sup>)



Taille / volume musculaire responsable d'~60% de la variabilité inter-individuelle en terme de force (adulte non-entrainé en force)

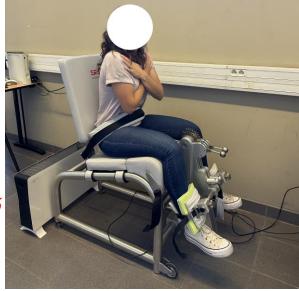
e.g. Blazevich et al. 2009; Trezise et al. 2016

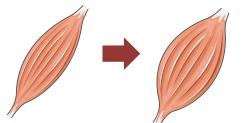
- Force et puissance musculaire maximale
- Taille du quadriceps
- Angle pennation Vastus Lateralis
- Activation Quadriceps

*Trezise et al. 2016 J. Appl. Physiol. 116, 1159–1177. doi: 10.1007/s00421-016-3352-8* 

*Meilleurs prédicteurs??* 

#### Force du quadriceps?

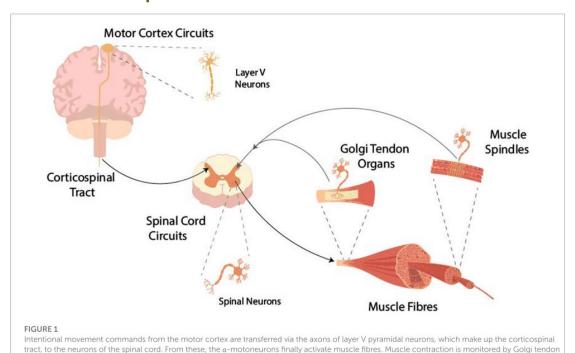




Taille / volume musculaire responsable d'~60% de la variabilité inter-individuelle en terme de force (adulte non-entrainé en force)

e.g. Blazevich et al. 2009; Trezise et al. 2016

Force et puissance musculaire maximale



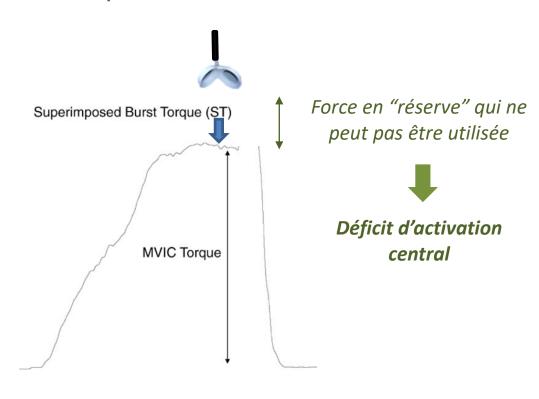
Haggie L, Schmid L, Röhrle O, Besier T, McMorland A and Saini H (2023), Linking cortex and contraction—Integrating models along the corticomuscular pathway. Front. Physiol. 14:1095260. doi: 10.3389/fphys.2023.1095260

organs and muscle spindles and sensory information is fed back to the spinal circuits modulating the activity of the neurons in the spinal cord.



Marillier M, Gruet M, Bernard A-C, Verges S and Neder JA (2022)
The Exercising Brain: An Overlooked Factor Limiting the
Tolerance to Physical Exertion in Major Cardiorespiratory
Diseases? Front. Hum. Neurosci. 15:789053. doi:
10.3389/fnhum.2021.789053

> Force et puissance musculaire maximale





Marillier M, Gruet M, Bernard A-C, Verges S and Neder JA (2022)
The Exercising Brain: An Overlooked Factor Limiting the
Tolerance to Physical Exertion in Major Cardiorespiratory
Diseases? Front. Hum. Neurosci. 15:789053. doi:
10.3389/fnhum.2021.789053

## Composantes et déterminants de la

Endurance / fatigue musculaire

## Approche métabolique



Flux sanguin musculaire, disponibilité des substrats, ∆ Métabolites phosphorées...

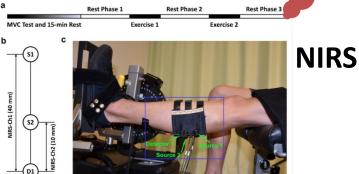


Fig. 1. Sites which can contribute to neuromuscular fatigue, modified from Bigland-Ritchie [12]. Fatigue may be due to alterations in: (1) activation of the primary motor cortex; (2) propagation of the command from the central nervous system to the motoneurons (the pyramidal pathways); (3) activation of the motor units and muscles; (4) neuromuscular propagation (including propagation at the neuromuscular junction); (5) excitation-contraction coupling; (6) availability of metabolic substrates; (7) state of the intracellular medium; (8) performance of the contractile apparatus; (9) blood flow.

Muscle cell *"PERIPHERAL"* 

Brain

"CENTRAL"

## Composantes et déterminants de la

Endurance / fatigue musculaire

### Approche neuromusculaire

- Focus voie pyramidale JNM muscle
- Distinction fatigue périphérique & centrale
- Comparaison optimale entre tâche et individus

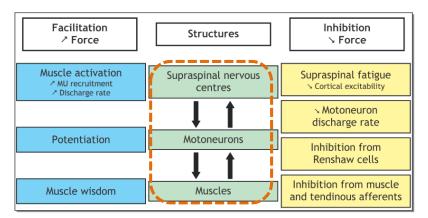


Fig. 2. Mechanisms influencing the maintenance of submaximal force, modified from Behm [10].

Brain "CENTRAL" *"PERIPHERAL"* Spinal cord Muscle cell fatigue, modified from Du recrutement des n: (1) activation of the m the central nervous motoneurones centraux (3) activation of the au couplage E-C... pagation (including propagacation-contraction coupling; (6)

available..., the contractile apparatus; (9) blood flow.

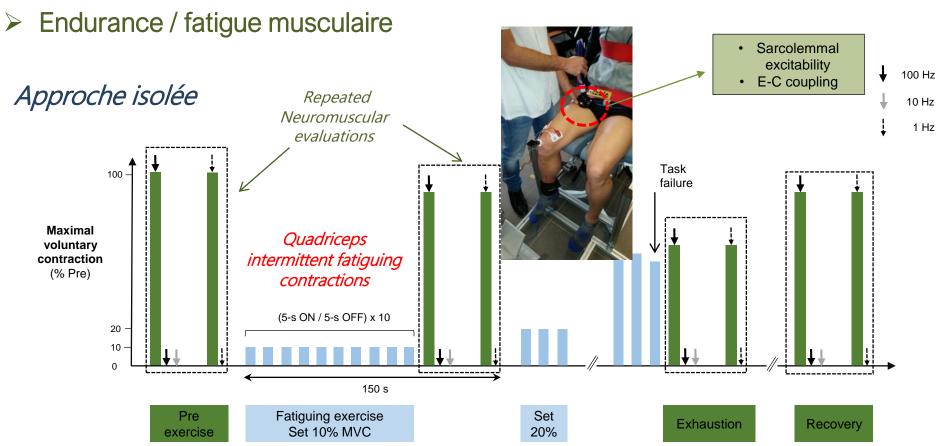


Fatigue périphérique:

∆ Excitabilité du sarcolemme et/ou couplage E-C

between av.

Bigland-Ritchie [12]. Fatigue may be due to alterations in: (1) activation of the primary motor cortex; (2) propagation of the command from the central nervous system to the motoneurons (the pyramidal pathways); (3) activation of the motor units and muscles; (4) neuromuscular propagation (including propagation at the neuromuscular junction); (5) excitation-contraction coupling; (6) availability of metabolic substrates; (7) state of the intracellular medium; (8) performance of the contractile apparatus; (9) blood flow.



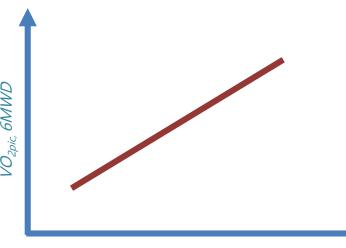
## Objectifs d'apprentissage

- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraînement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?









#### **Endurance & Force quadriceps** dynamique & isométrique





N = 3.246 BPCO

**Endurance du quadriceps**: un des

meilleurs prédicteurs de VO<sub>2pic</sub>, indépendamment de la fonction respiratoire (Gold I/II, r = 0.65; Gold III/IV, r = 0.62) Vaes et al. JAP 2021

Force & endurance du quadriceps réliés à VO<sub>2pic</sub> chez l'adulte muco

(e.g. Troosters et al. ERJ 2008, Gruet et al. JCF 2016)

Biodex image: Kowal, M et al. Ebbing Strength, Fading Power: Unveiling the Impact of Persistent Fatigue on Muscle Performance in COVID-19 Survivors. Sensors 2024, 24, 1250. https://doi.org/10.3390/s24041250

## Pourquoi est-ce im à la personne atteir

↑ fatigue muscul



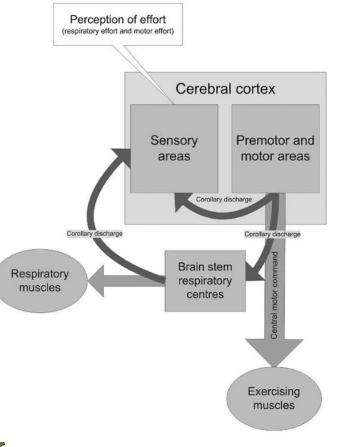
† recrutement des UM pour une tâche donnée



↑ décharge corollaire



**↑perception de l'effort** 

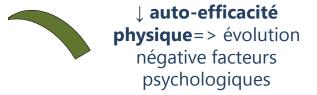


culaire: de la personne saine ement à l'effort

> \ récupération

#### pétées





Marcora, Psychobiology of fatigue during endurance exercise April 2019 DOI: <u>10.4324/9781315167312-2</u> In book: Endurance Performance in Sport (original image Morree & Marcora, 2015)

↑ fatigue musculaire => ↓ capacité fonctionnelle=> ↓ récupération



#### Accumulation fatigue lors de tâches répétées

↑ recrutement des UM pour une tâche donnée
↑ réponses nociceptives
Afférences musculaire III-IV

**↑perception de l'effort** 

↓ auto-efficacité
 physique=> évolution
 négative facteurs
 psychologiques

A terme: ↑ stratégies d'évitement => ↓ niveaux d'activité physique

Force musculaire necessaire pour réaliser différentes activités du quotidien (e.g., porter des affaires, transfert assis/debout, monter des escaliers)

## Faiblesse musculaire



↑ recrutement des UM pour une tâche donnée



↑ décharge corollaire



**↑perception de l'effort** 



Force du quadriceps reliée à l'AP modérée à vigoureuse dans la mucoviscidose (Troosters et al. ERJ 2008)



A terme: ↑ stratégies d'évitement => ↓ niveaux d'activité physique



↓ auto-efficacité physique=> évolution négative facteurs psychologiques

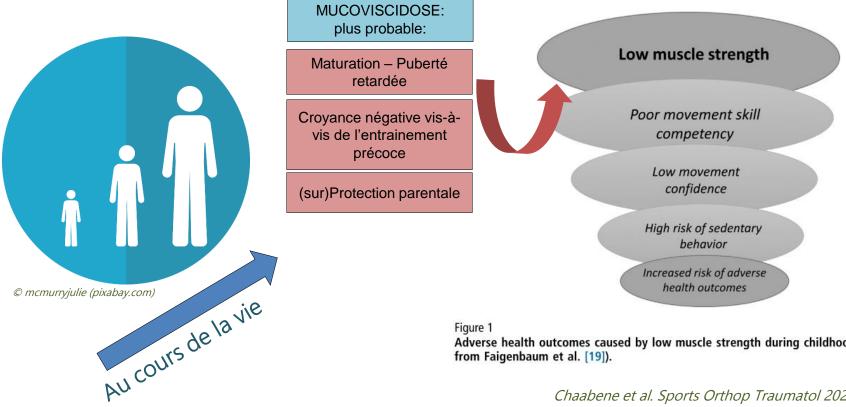
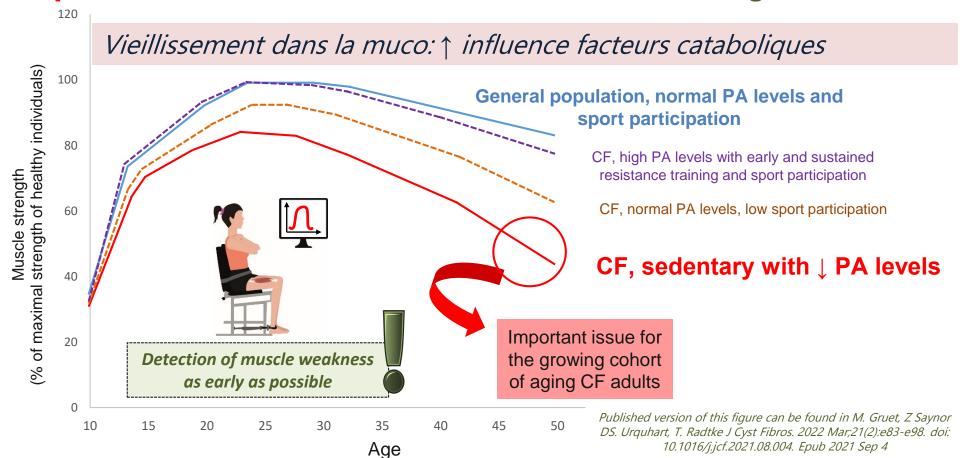


Figure 1 Adverse health outcomes caused by low muscle strength during childhood (modified from Faigenbaum et al. [19]).

Chaabene et al. Sports Orthop Traumatol 2020 36,231-240, https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2020.05.001

## Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose Prévention du déclin lié à l'âge

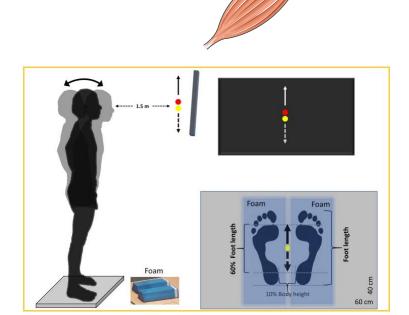


#### Decision tree for the selection of the most relevant outcome

Postural Balance

Lower limbs muscle strength

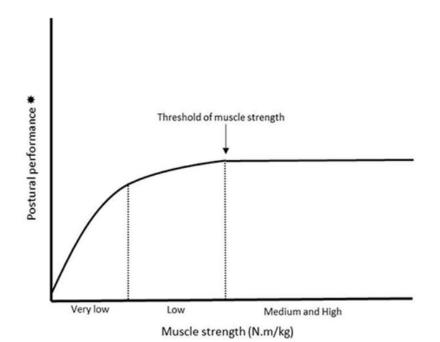
# Maximal Strength e.g. leg press one-repetition-maximum Dynamic Steady-state Balance e.g. walking speed Reactive Balance e.g. one-legged stabilization test [104] Proactive Balance e.g. Timed up-and-go test Static Steady-state Balance e.g. rumber of squats in 1 minute



Adams et al. Sports Med Open. 2023 Dec; 9: 61. Published online 2023 Jul 19. doi: 10.1186/s40798-023-00606-3

Mademli, L., Mavridi, D., Bohm, S. et al. Standing on unstable surface challenges postural control of tracking tasks and modulates neuromuscular adjustments specific to task complexity. Sci Rep 11, 6122 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-84899-y

 Associations force muscles membres inférieurs et performance posturale



L'intensité de l'association dépend du niveau de faiblesse musculaire!



Au-delà d'un seuil, très peu d'influence de la force

Paillard, Front. Physiol., 15 August 2017 Sec. Integrative Physiology Volume 8 - 2017 | https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00585

#### Entrainement en résistance: efficace pour améliorer la performance posturale

**Table 2** Effect of intervention types on overall strength

Intervention type	SMD <sup>a</sup>	95% CI	<i>p</i> -value
Step aerobic training	0.39	- 0.23; 0.99	0.22
Balance/ Functional training	0.57	- 0.03; 1.18	0.06
Three-dimensional (3D) training	0.79	- 0.70; 2.28	0.30
General PA	-0.04	- 1.38; 1.30	0.95
Strength training	1.02	0.73; 1.30	< 0.01**
Strength-aerobic training	1.41	0.80; 2.02	< 0.01**
Strength–endurance training	0.92	0.49; 1.36	< 0.01**
Whole-body vibration (WBV)	0.47	- 0.42; 1.36	0.30
Water-based training	1.08	0.06; 2.09	0.04*

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Effect sizes of intervention types compared to the control group 95% CI 95% confidence interval, SMD standardized mean differences, PA Physical activity

**Table 3** Effect of intervention types on overall balance

Intervention	SMD <sup>a</sup>	95% CI	<i>p</i> -value
Step aerobic training	0.18	- 1.0; 0.64	0.66
Balance/ Functional training	0.48	- 1.19; 1.16	0.16
Three-dimensional (3D) training	1.31	0.25; 2.36	0.02
General physical activity	- 0.21	- 1.80; 1.37	0.79
Strength training	1.16	0.70; 1.62	< 0.01*
Strength–aerobic training	0.98	0. 12; 1.83	0.02
Strength–endurance training	0.11	- 1.07; 1.30	0.85
Whole-body vibration (WBV)	0.17	- 1.54; 1.88	0.85
Water-based training	- 0.28	- 2.04; 1.48	0.75

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Effect sizes of intervention types compared to the control group 95% CILB lower bound of 95% confidence interval, SMD standardized mean differences

<sup>\*</sup> significant with  $p \le 0.05$  \*\* highly significant with  $p \le 0.01$ 

<sup>\*</sup> Significant with  $p \le 0.05$  \*\* highly significant with  $p \le 0.01$ 

Très peu d'études dans la mucoviscidose

Rôle potentiel de la force du quadriceps dans le contrôle postural et dans différents paramètres de la démarche

N = 14 - 21 muco

Lima et al. Physiother Theory Pract 2014 ; Ergin et al. Gait & Posture 2020

## Études futures chez le patient plus âgé (> 50 ans)

- Prévalence des anomalies posturales
- Liens entre force musculaire et anomalies posturales démarche risques de chute
- Rôle de l'entrainement en résistance sur ces paramètres

## Objectifs d'apprentissage

- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraı̂nement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?

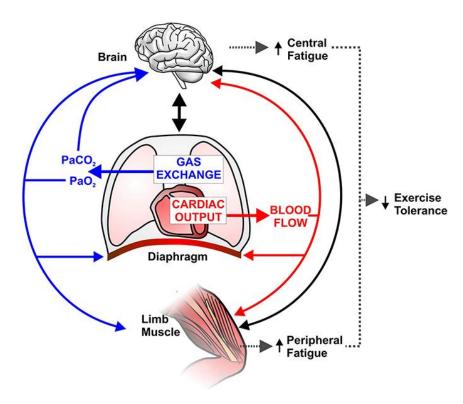
## Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco)



Compétition flux sanguin

Interactions facteurs périphériques et centraux

Difficile d'isoler des anomalies musculaires sur un exercice corps entier!



Oliveira MF, Zelt JTJ, Jones JH, Hirai DM, O'Donnell DE, Verges S and Neder JA (2015) Does impaired  $O_2$  delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? Front. Physiol. **5**:514. doi: 10.3389/fphys.2014.00514

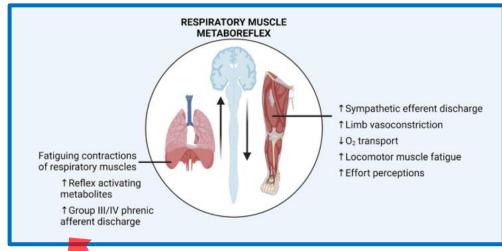
## Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco)



Compétition flux sanguin

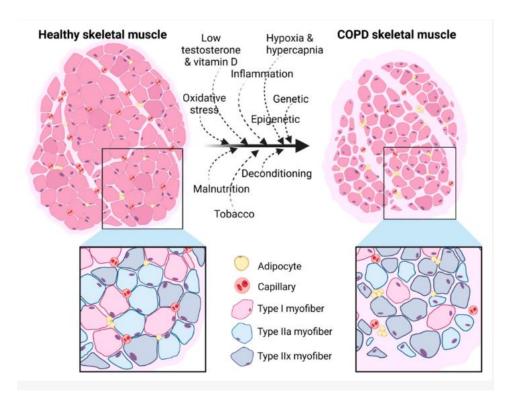
Interactions facteurs périphériques et centraux

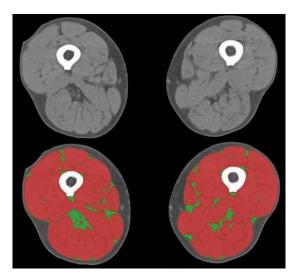
Difficile d'isoler des anomalies musculaires sur un exercice corps entier!



Camilla R Illidi , Lee M Romer, Michael A Johnson, Neil C Williams, Harry B Rossiter, Richard Casaburi, Nicholas B Tiller, Eur J Appl Physiol. 2023 Mar 14: 1–27. doi: 10.1007/s00421-023-05166-8

# Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco) Ce qui est bien établit au niveau périphérique en général...

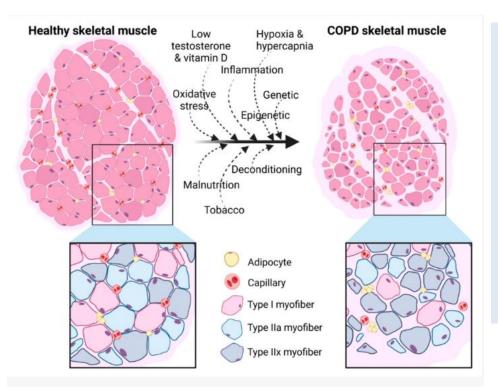




Maddocks et al. Eur Respir J. 2014 Nov; 44(5): 1188–1198. doi: 10.1183/09031936.00066414



# Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco) Ce qui est bien établit au niveau périphérique en général...

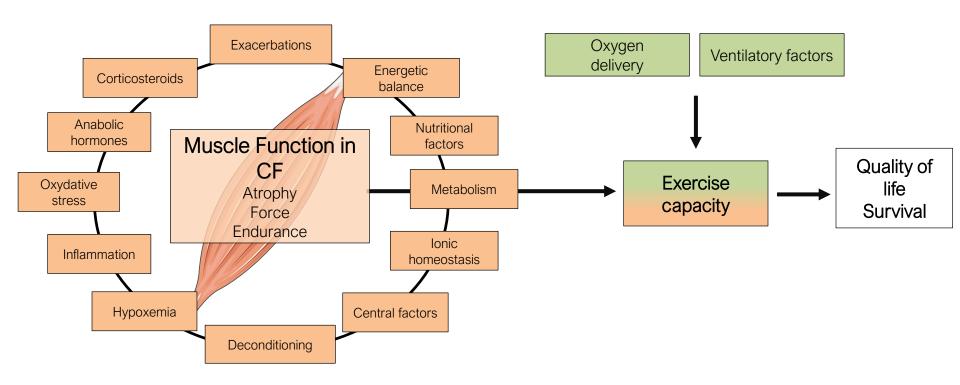


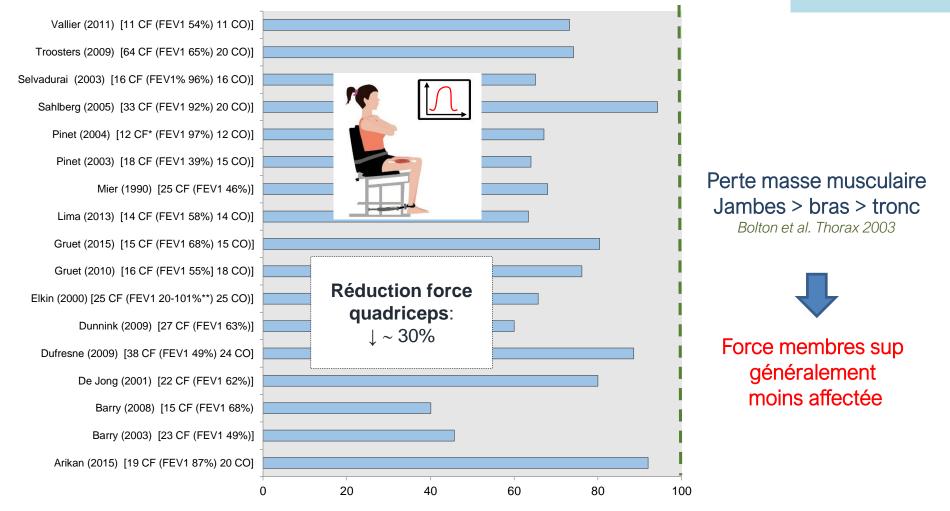
- Dysfonction mitochodriale
- Shift typologique
- Infiltrats graisseux
- Faible capacité oxydative
- Atrophie
- ↓ force, endurance, ↑ fatigabilité

Maddocks et al. Eur Respir J. 2014 Nov; 44(5): 1188-

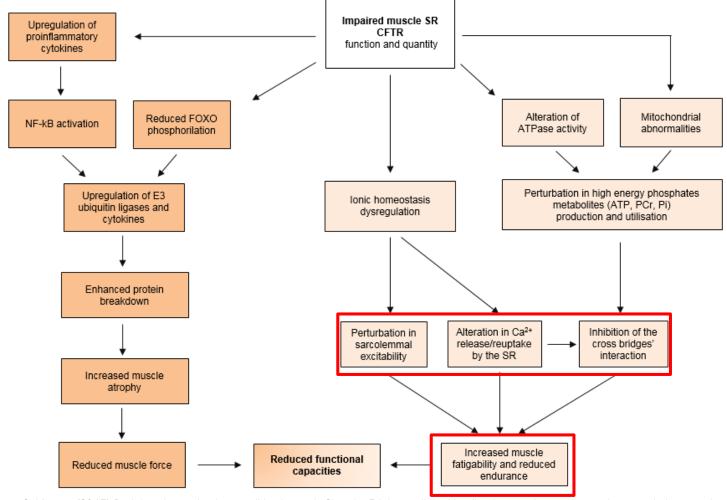


## Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco) Ce qui est bien établit au niveau périphérique en général...



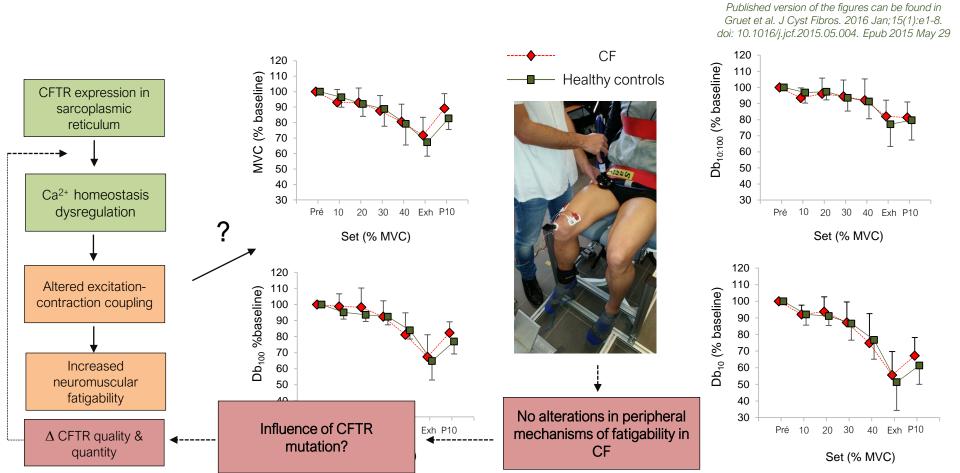


Published version of this figure in M. Gruet, T. Troosters, S. Verges. doi: J Cyst Fibros. 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007. Epub 2017 Mar 2.



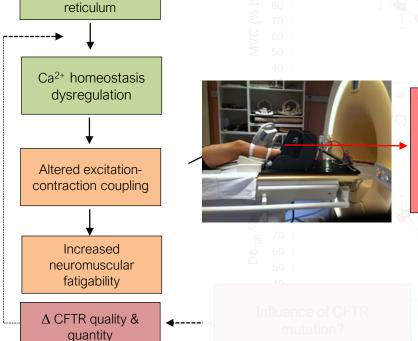
M. Gruet, T. Troosters, S. Verges (2017) Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. J Cyst Fibros. 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007. Epub 2017 Mar 2.

### Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco)



Faible altération "quantitative" (reduction masse musculaire) plutôt que "qualitative", "intrinsèque" (i.e. mécanismes neuro/métaboliques sous-jacents à la fatigue musculaire non altérés)

## CHEZ DES PATIENTS PROFILS LÉGERS - MODÉRÉS!!



CFTR expression in

sarcoplasmic

 muscle phosphorus metabolites

pHi

## The Journal of **Physiology**

Comments on Crosstalk 32: **Skeletal muscle oxidative** capacity is/is not altered in patients with cystic fibrosis

Feb 2017; https://doi.org/10.1113/JP272486

**Larger studies controlling for CFTR class mutations are** necessary to infer the potential presence of an intrinsic skeletal muscle function deficit in patients with cystic fibrosis

Mathieu Gruet<sup>1</sup>, Thierry Troosters<sup>2,3</sup>, Julie Larribaut<sup>4,5</sup> and Samuel Verges<sup>4,5</sup> Multimodal exercise evaluation is needed to truly determine the functional consequences of altered skeletal muscle oxidative capacity in cystic fibrosis

Mathieu Gruet<sup>1</sup> and Zoe Saynor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulon, LAMHESS, France

<sup>2</sup>Department of Sport and Exercise
Science, Faculty of Science, University of
Portsmouth, Portsmouth, UK

Email: gruet@univ-tln.fr

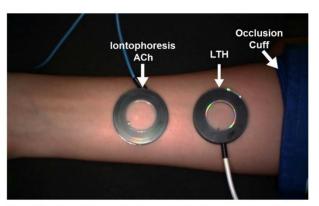


Fig. 1. Experimental setup of microvascular function using a laser-Doppler imager with the occlusion cuff for postocclusive reactive hyperemia and the 2 chambers for local thermal hyperemia (LTH) and acetylcholine (ACh) iontophoresis.

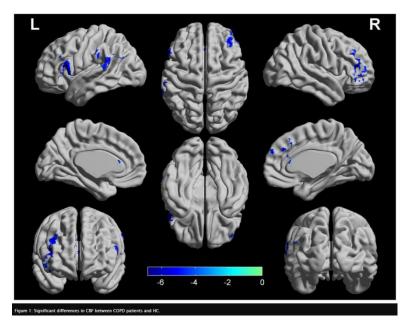
Rodriguez-Miguelez et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 310: H1479–H1485, 2016.

Déterminer si les potentielles anomalies dans le muscle squelettique, observées au repos ou lors d'exercices à intensité légère (e.g. dysfonction microvasculaire, [ATP]repos), ont des conséquences fonctionnelles!



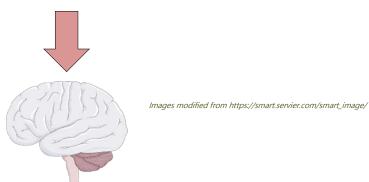
- Études plus larges avec tests d'effort adaptés
- Contrôler les niveaux d'activité physique
- Stratifier par génotype / sévérité





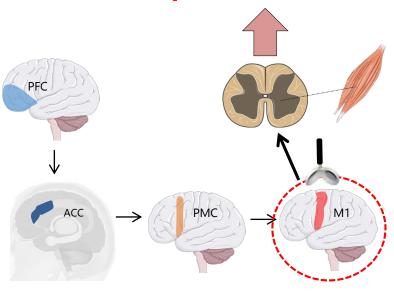
Peng Z, Zhang HT, Wang G, Zhang J, Qian S, Zhao Y, Zhang R, Wang W. 2022. Cerebral neurovascular alterations in stable chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary fMRI study. PeerJ 10:e14249 http://doi.org/10.7717/peeri.14249

- Fragmentation du sommeil
- Hypoxémie hypercapnie nocturnes intermittentes
- Stress oxydatif & Inflammation



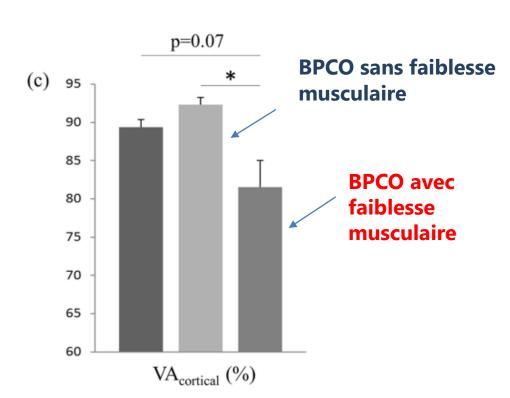
Alterations hémodynamiques, structurelles & fonctionnelles

Impact fonctionnel?



Altération excitabilité / inhibition corticale dans le SAOS (mesures au repos!)

Joo et al. Sleep Med 2010, Grippo et al. Sleep 2005



Marillier M, Gruet M, Bernard A-C, Verges S and Neder JA (2022)
The Exercising Brain: An Overlooked Factor Limiting the Tolerance to Physical Exertion in Major Cardiorespiratory Diseases? Front. Hum. Neurosci. 15:789053. doi: 10.3389/fnhum.2021.789053

TMS

EMG recordings

Alexandre et al. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:1 https://doi.org/10.1186/s12890-019-1042-0

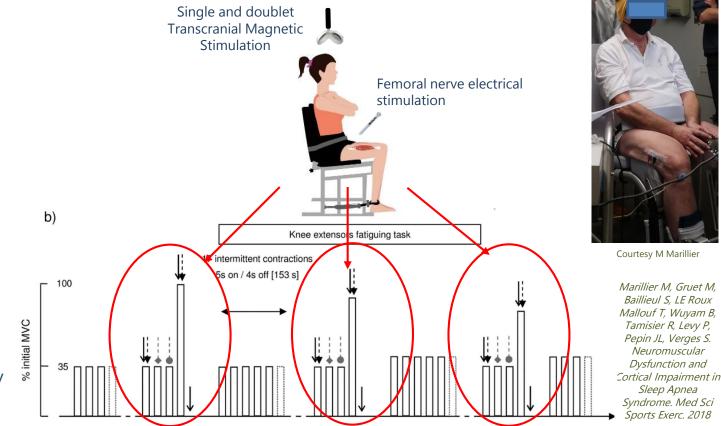
Physiopathologie musculaire. Focus pathologies respiratoires (muco)

Ce qui commence à être établit au niveau central en g

- Force
- **Endurance**
- **Fatigability**
- Neuromuscular underlying mechanisms



- cortical activation
- intracortical inhibition
- => GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors
  - corticospinal excitability



Neuromuscular

Dysfunction and

Sleep Apnea

## OSA: ↓ strength and endurance (~30%) and increased fatigability

↑ Cortical silent periods and GABA<sub>B</sub> activation (greater duration and magnitude of intracortical inhibition)



motor cortex activation



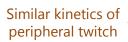
**Early task failure** 

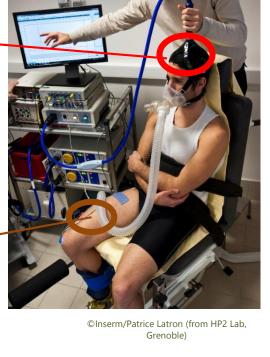
No changes in fatigability and associated neuromuscular abnormalities



Cortical alterations: from the beginning and persisted until exhaustion
Decreased central activation in OSA can be present even without high amount of fatigue

Exclude a potential contribution of peripheral fatigue





Marillier M, Gruet M, Baillieul S, LE Roux Mallouf T, Wuyam B, Tamisier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. Neuromuscular Dysfunction and Cortical Impairment in Sleep Apnea Syndrome. Med Sci Sports Exerc. 2018

Composante centrale dans l'altération neuromusculaire dans la mucoviscidose?

Nouveau rationnel dans la population vieillissante?

Stress oxydatif & Inflammation

Expression CFTR dans certaines zones corticales

	Contents lists available at ScienceDirect	
	Redox Biology	REDO
ELSEVIER	journal homepage: www.elsevier.com/locate/redox	0.0
Graphical Review		
Circulating	biomarkers of antioxidant status and oxidative stress in people	
	biomarkers of antioxidant status and oxidative stress in people fibrosis: A systematic review and meta-analysis	Charles for

Femoral nerve Magnetic Stimulation

Guo et al. Expression and distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in neurons of the human brain. J Histochem Cytochem 2009;57:1113 – 20.

CF	Controls	P values
$88 \pm 8$	$93 \pm 5$	0.11
$88 \pm 8$	$93 \pm 5$	0.07
	88 ± 8	88 ± 8 93 ± 5

Gruet et al. J Cyst Fibros. 2016 Jan; 15(1):e1-8. doi: 10.1016/j.jcf.2015.05.004. Epub 2015 May 29

- Pas de différences significatives sur l'activation centrale
- Pas de différences significatives sur l'amplitude de la fatigue centrale

## Physiopathologie musculaire. Focus p Ce qui commence à être éta

Composante centrale dans l'altération neurom

Nouveau rationnel dans la population vieillissante?

Stress oxydatif & Inflammation

Expression CFTR dans certaines zones corticales

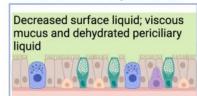
âge: | activation motoneurones, 1 variabilité

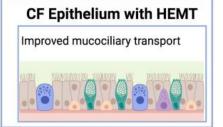
↑ Prévalence SAOS / hypoxémie nocturne/ rôle des comorbidités?

Clinical Trial > Muscle Nerve. 2008 Feb;37(2):231-40. doi: 10.1002/mus.20919.

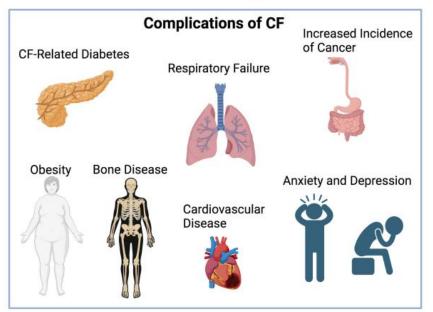
Slower conduction velocity and motor unit discharge frequency are associated with muscle fatigue during isometric exercise in type 1 diabetes mellitus

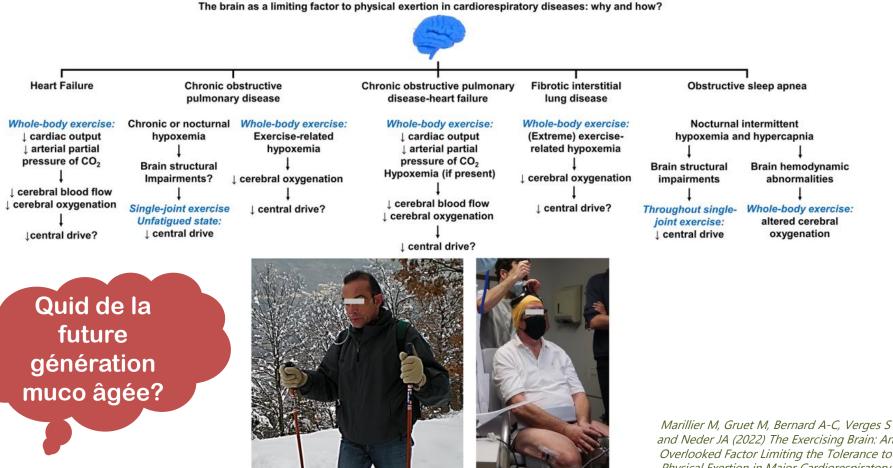
#### **Untreated CF Epithelium**











and Neder JA (2022) The Exercising Brain: An Overlooked Factor Limiting the Tolerance to Physical Exertion in Major Cardiorespiratory Diseases? Front. Hum. Neurosci. 15:789053. doi: 10.3389/fnhum.2021.789053

#### À retenir ...

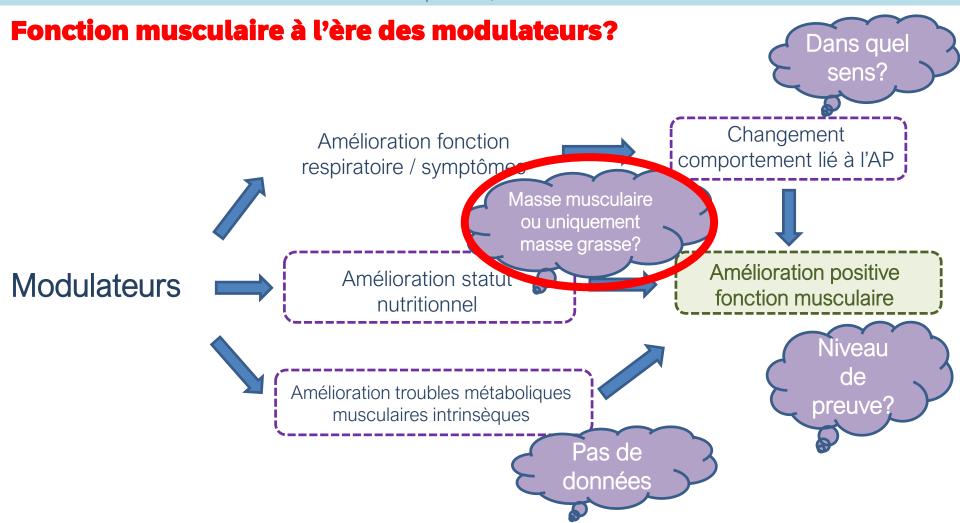
- La fonction musculaire ne se résume pas à la force!
- Différents mécanismes physiologiques influencent la force, la puissance, la fatigue musculaire...

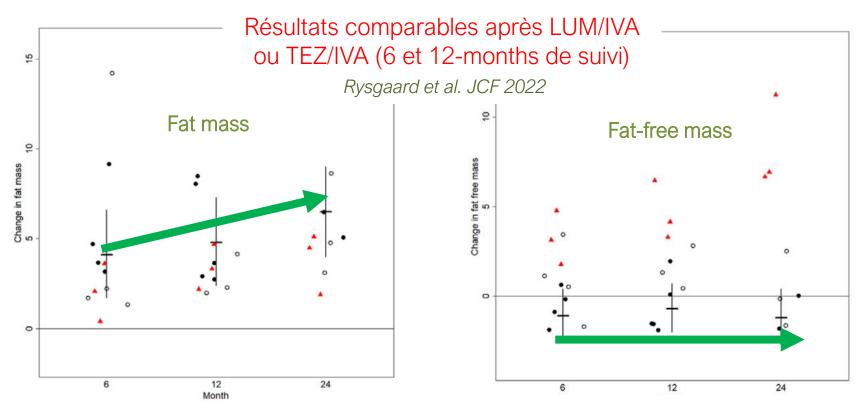


- Toutes les composantes ont un rôle dans la vie quotidienne
- Combiner des approches neuromusculaires et métaboliques, en associant des efforts locaux et corps entier, est nécessaire pour avancer sur le débat du trouble musculaire intrinsèque dans la mucoviscidose
- La connaissance issue d'autres maladies respiratoires sera utile dans le futur pour la compréhension du muscle chez la personne muco vieillissante
- En l'état actuel des connaissances, sans doute davantage une problématique de masse musculaire réduite, en lien principalement avec le déconditionnement, plutôt qu'un problème intrinsèque en lien direct avec l'expression de la CFTR

## Objectifs d'apprentissage

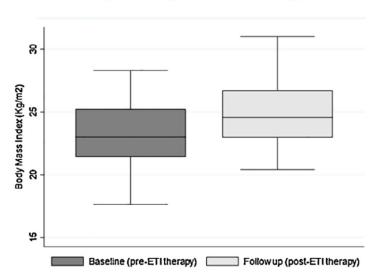
- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraı̂nement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?



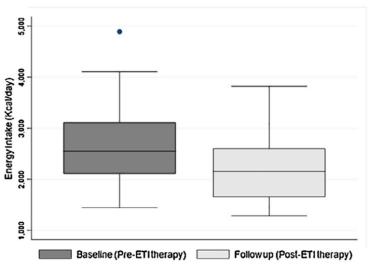


Mouzaki M, Dupuis A, Avolio J, Griffin K, Ratjen F, Tullis E and Gonska T (2023), Weight increase in people with cystic fibrosis on CFTR modulator therapy is mainly due to increase in fat mass. Front. Pharmacol. 14:1157459. doi: 10.3389/fphar.2023.1157459

#### BMI pre and post ETI therapy



#### Energy intake pre and post ETI therapy



Modulateurs et comportements en AP

Plusieurs scenarios, fonction de l'efficacité du traitement & des experiences passées vécues par les patients vis-à-vis de l'AP

Gruet, Z Saynor DS. Urguhart, T. Radtke J Cyst Fibros. 2022 Mar;21(2):e83-e98. doi: 10.1016/j.jcf.2021.08.004. Epub 2021 Sep 4

"Je suis en meilleur santé, une fantastique opportunité pour faire plus d'exercice

"L'exercice, c'était une nécessité ennuyeuse, heuresement je n'en ai plus besoin"



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group PHYSIOTHERAPY THEORY AND PRACTICE https://doi.org/10.1080/09593985.2021.2005201

#### **RESEARCH ARTICLE**

**Open Access** 

Development and validation of the Cystic Fibrosis Decisional Balance for Physical Activity scale (CF-DB-PA)

Valentine Filleu1\*, Raphaëlle Ladune1, Mathieu Gruet2, Charlène Falzon1, Amélie Fuchs3, Laurent Mély4, Meggy Hayotte<sup>1</sup>, Jean-Marc Vallier<sup>2</sup>, Philippe Giovannetti<sup>5</sup>, Sophie Ramel<sup>6</sup>, Anne Vuillemin<sup>1</sup>, Karine Corrion<sup>1</sup> and Fabienne d'Arripe-Longueville<sup>1</sup>

Perceptions of barriers to and facilitators of physical activity in adults with cystic fibrosis

Raphaëlle Ladune MSc<sup>a</sup>, Valentine Filleul MSc<sup>a</sup>, Charlène Falzon PhD<sup>a</sup>, Meggy Hayotte MSc (D<sup>a</sup>), Laurent Mély MDb,c, Jean-Marc Vallier PhDb, Mathieu Gruet PhD 66, Anne Vuillemin PhD 66, and Fabienne d'Arripe-Longueville PhDa

Barrières – facilitateurs à l'AP: à mettre à jour dans à l'ère des modulateurs@

Modulateurs et comportements en AP

Plusieurs scenarios, fonction de l'efficacité du traitement & des experiences passées vécues par les patients vis-à-vis de l'AP

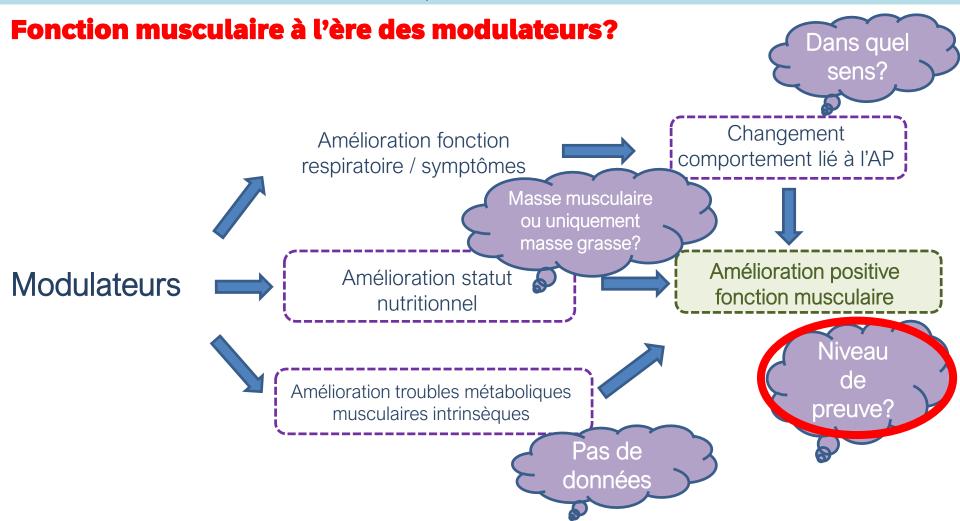
Gruet, Z Saynor DS. Urquhart, T. Radtke J Cyst Fibros. 2022 Mar;21(2):e83-e98. doi: 10.1016/j.jcf.2021.08.004. Epub 2021 Sep 4

- Petites études (n ~ 3-21)
- AP auto-rapportée inchangée après 1 mois de Lumacaftor-Ivacaftor (Quon et al. RR 2020)
- ^ AP modérée mais MVPA inchangée après 2 ans de Lumacaftor/Ivacaftor (Savi et al. JCF 2019)
- Pas de vrais pré-post modulateurs (e.g. baseline 2014-2018, follow-up 2021-22)
- Ceux sous Kaftrio (n=21): ↑ nombre de pas mais MVPA inchangée
- Ceux sans Kaftrio: nombre de pas et MVPA inchangés

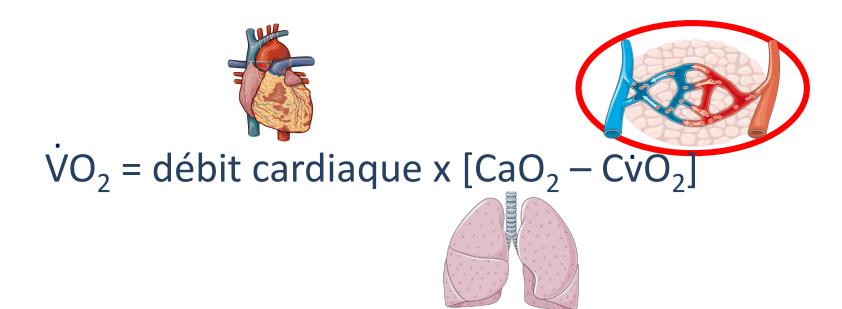
"Je suis en meilleur santé, une fantastique opportunité pour faire plus d'exercice

"L'exercice, c'était une nécessité ennuyeuse, heuresement je n'en ai plus besoin"

Gruber W, Stehling F, Blosch C, Dillenhoefer S, Olivier M, Brinkmann F, Koerner-Rettberg C, Sutharsan S, Mellies U, Taube C and Welsner M (2024) Longitudinal changes in habitual physical activity in adult people with cystic fibrosis in the presence or absence of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Front. Sports Act. Living 6:1284878. doi: 10.3389/fspor.2024.1284878



Indirectes... Capacité aérobie?



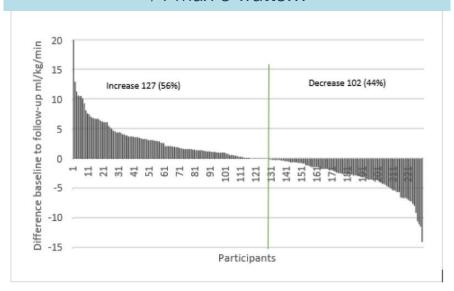
Indirectes... Capacité aérobie?

<u>Temps d'endurance</u> (80% PMA), onze adultes, post 1 mois <u>Lumacaftor/Ivacaftor</u> (Quon et al. Resp Res 2020)

<u>Vo<sub>2pic</sub> inchangée</u> post 28 jours **Ivacaftor vs. placebo** 20 adultes avec mutation G551D mutation (Edgeworth Clin Sci 2020).

<u>Vo<sub>2pic</sub> inchangée</u> chez patients sous **Lumacaftor/Ivacaftor** ( n=34) **vs. placebo** ( n=36) (Wilson et al. JCF 2021).

#### Études en Europe récemment finalisées: 1 Pmax 5 watts...



One year ETI:  $VO_2$  peak (ml/kg/min) from baseline to follow-up: 0.6, 95% CI [0.06; 1.09] p = 0.03.

Lue Katrine Drasbæk Philipsen et al., (2024) Journal of Cystic Fibrosis, https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.010

#### Indirectes... Capacité aérobie?

Vo<sub>2pic</sub> inchangée (au moins au niveau du groupe) malgré de larges ameliorations de la fonction pulmonaire

#### st 1 mgis Lumacattor/Ivacattor (Quon et

Confirme à nouveau que les facteurs respiratoires sont loin d'être les seuls mécanismes sous-jacents à l'intolérance à l'effort globale, même chez des patients sévères

## Vo<sub>2pic</sub> inchangée?

- Pas de modifications des niveaux de MVPA et/ou
- Pas d'améliorations des facteurs musculaires (e.g. extraction-utilisation O<sub>2</sub>)

#### Directement... à partir de tests musculaires

 Augmentation force préhension (~1 kg) mais force quadriceps inchangée après 3 mois ivacaftor (n=18)

Stallings et al. J Pediatrics 2018

 Augmentation force quadriceps (~ 0,3Nm/kg) après 6 et 12 months de LUM/IVA ou TEZ/IVA (n=27) malgré l'absence de changements de masse maigre...

Rysgaard et al. JCF 2022

Force quadriceps réduite muco adultes vs. contrôles (200N (?) vs. 240N)

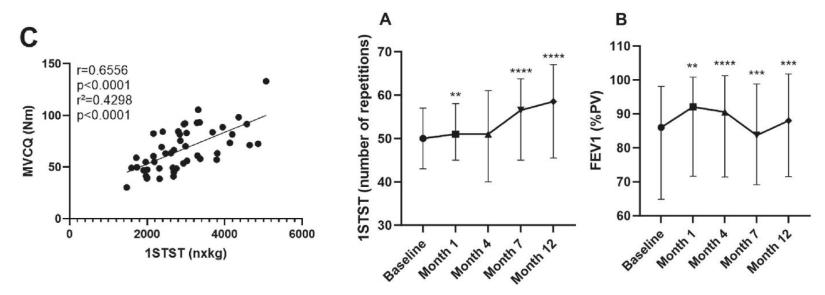
Bagci et al. Physiotherapy Theory & Practice 2023



René Sabran Hospital, France

Directement... à partir de tests musculaires

1 an TEZ/IVA N = 54





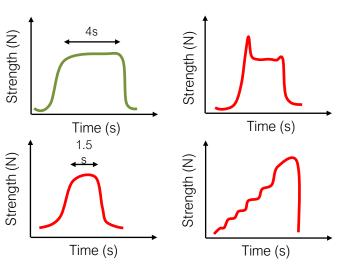
... Force max du quadriceps inchangée (67±11Nm, < 50% pred?!)

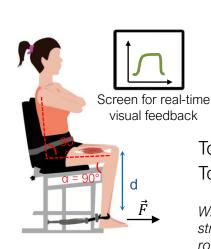
Aubriot et al. One year effect of tezacaftor and ivacaftor on functional exercise capacity and muscle strength in people with cystic fibrosis. Heliyon 10 (2024) e26729 https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26729

René Sabran Hospital, France

## Nécessité de standardiser les mesures de force!

### Knee extensors strength







Torque (Nm) = 
$$\vec{F}$$
(N) × d (m) × sin ( $\alpha$ )  
Torque (Nm) =  $\vec{F}$ (N) × d (m) when  $\alpha$  = 90°

With  $\vec{F}$  being the force applied on the inextensible ankle strap and d the distance between the knee joint center of rotation and the point of force application

Correct trial

Z. Saynor, M. Gruet, M. McNarry, B. Button, L. Morrison, M. Wagner, A. Sawyer, H. Hebestreit, T. Radtke, D. Urquhart, for the European Cystic Fibrosis Society Exercise Working Group (2023) Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*.

Peripheral Muscle Function and Body Composition in People With Cystic Fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor: A Cross-Sectional Single-Centre Study

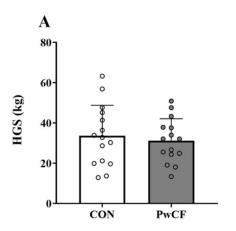
 $Lauren \ J. \ Clayton^{1,2} \ \boxdot \ | \ Anthony \ I. \ Shepherd^1 \ | \ Jo \ Corbett^1 \ | \ Mathieu \ Gruet^3 \ | \ Gary \ Connett^{2,4} \ | \ Mark \ Allenby^2 \ | \ Julian \ Legg^{2,4} \ | \ Thomas \ Daniels^{2,4} \ \boxdot \ | \ Don \ S. \ Urquhart^{5,6} \ | \ Zoe \ L. \ Saynor^{2,7} \ | \ Local \ Local$ 

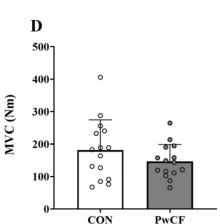
Pediatric Pulmonology, 2025; 60:e71044 https://doi.org/10.1002/ppul.71044

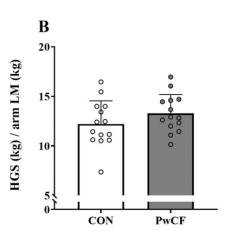


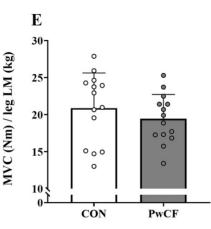












L Mely, A Bronstein, E Zitta, M Gruet

Hôpital René Sabran & Université de Toulon



NIH U.S. National Library of Medicine

#### Clinical Trials.gov

Find Studies -

About Studies ▼

Submit Studies -

Resources -

About Site ▼

PRS Login

Search Results >

Study Record Detail

☐ Save this study

#### Muscle Function and Physical Activity in the Modern Era of Cystic Fibrosis (MUCOMUSCLE)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06251622

Recruitment Status 6: Recruiting First Posted 6 : February 9, 2024

Last Update Posted 6 : April 19, 2024

#### Case-control (n = 112)









### Stay tuned...



Sai, A., Tanaka, K., Ohashi, Y. et al. BMC Nephrol 22, 191 (2021). https://doi.org/10.1186/s12882-021-02347-5

#### À retenir ...

- Aucune preuve solide de l'amélioration du muscle par CFTR
- Chez certains, ameliorations métaboliques intrinsèques potentiellement masquées par l'adoption de comportements en AP négatifs



- Études plus larges et bien contrôlées nécessaires pour determiner à quel point le déficit de fonction musculaire persiste dans la génération actuelle sous Kaftrio
- En pratique, si on veut détecter une potentielle anomalie / faiblesse, il faut.... tester!!!
- Quelque soit les effets des modulateurs, l'entrainement en résistance restera toujours la meilleure solution pour améliorer la fonction musculaire

## Objectifs d'apprentissage

- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraînement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) e83-e98

Contents lists available at ScienceDirect

#### Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



#### Review

Rethinking physical exercise training in the modern era of cystic fibrosis: A step towards optimising short-term efficacy and long-term engagement\*



Mathieu Gruet<sup>a,\*</sup>, Zoe L. Saynor<sup>b</sup>, Don S. Urquhart<sup>c,d</sup>, Thomas Radtke<sup>e</sup>

- <sup>a</sup> IAPS Laboratory, University of Toulon, Toulon, France.
- b Physical Activity, Health and Rehabilitation Thematic Research Group, School of Sport, Health and Exercise Science, Faculty of Science and Health, University of Portsmouth, Portsmouth, UK.
- <sup>c</sup> Department of Paediatric Respiratory and Sleep Medicine, Royal Hospital for Children and Young People, Edinburgh, Scotland, UK.
  <sup>d</sup> Department of Child Life and Health, University of Edinburgh, Scotland, UK.
- Chivision of Occupational and Environmental Medicine, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich & University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.



EXERCISE AND RESPIRATORY DISEASES IN PAEDIATRICS



4 Towards a Comprehensive Assessment of Physical Function in Young People with Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis

Zoe Saynor, Donald Urquhart, Thomas Radtke, Melitta McNarry, and Mathieu Gruet









Coordinator:

Dr. Thomas Radtke

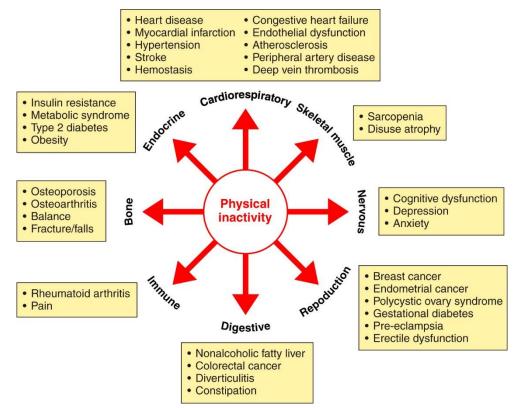
#### Vice Coordinator:

Dr. Don Urquhart (United Kingdom)





- Effets bénéfiques multi-systèmes
- Complémentaire aux thérapies respiratoires pour favoriser l'expectoration
- Effets positifs sur différentes comorbidités
- Rôle dans l'espérance de vie (?)

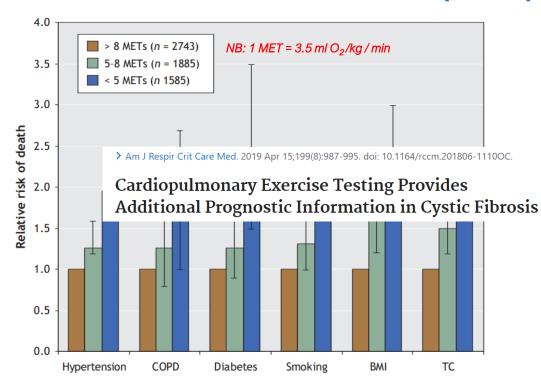


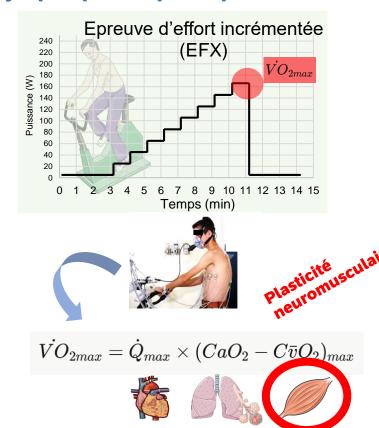
## **Inactivité physique = atteintes multi-systèmes**

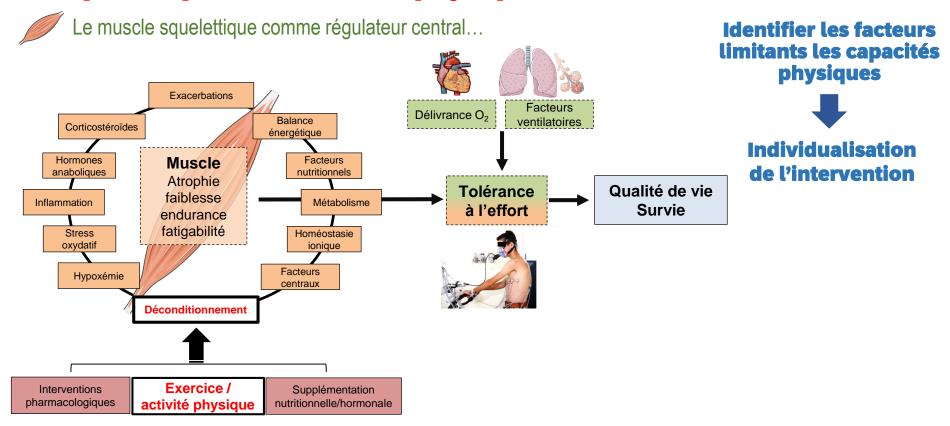


# Facteur de risques pour 35 conditions / pathologies chroniques

#### Liens entre aptitudes physiques (aérobie) et risque de mortalité

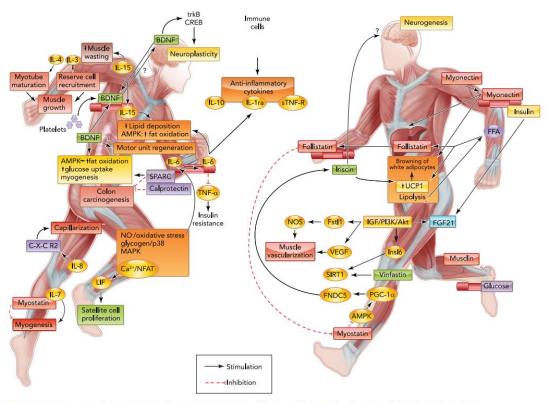








Le muscle squelettique comme régulateur central...



## L'activité physique stimule la libération de myokines

- Action endocrine
- Action musculaire
- Neuroplascité
- Régulation métabolique
- Action cardiovasculaire



Cochrane Database of Systematic Reviews



# Évidence limitée

(< 30 études, qualité faible à modérée)

Physical exercise training for cystic fibrosis (Review)

(+ Cochrane Update - 2022)



Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S

Variabilité inter-individuelle ++ (certains effets positifs individuels masqués au niveau groupe?)



Individualisation - - (physio vs. psycho)



Effets à long terme (=> engagement durable dans l'AP) ?

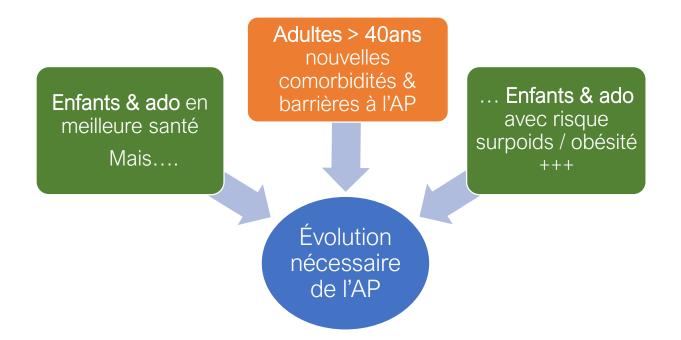


Considérer les barrières à l'AP ... qui évoluent!!



Pas de recommandations spécifiques enfants vs. adultes, atteinte modérée vs. sévère

"Proposing the same exercise training programmes for adolescents and adults made sense in the past when most people with CF were under the age of 30 years." (Gruet et al. 2021)



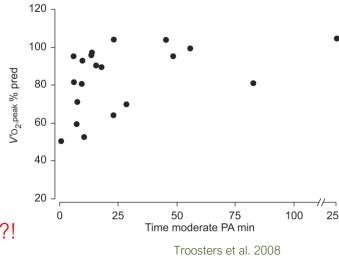
- Recommendations AP?
- > "150 minutes moderate to vigorous intensity PA / week"
- > "10000 steps / day"

Shelley et al. JCF 2019

Recommendations spécifiques "Exercice"?

Pas de différences ado (e.g. 13 ans) vs. adulte (e.g. 50 ans) ?!

Entrainement quotidien ? => peut être « idéal » d'un point de vue physiologique, mais...



Corrélations faibles ou inexistantes entre niveaux de PA et marqueurs reconnus de tolérance à l'effort (eg VO<sub>2pic</sub>, force musculaire)



Insuffisants seuls pour ↑ / limiter déclins de certains marqueurs de santé



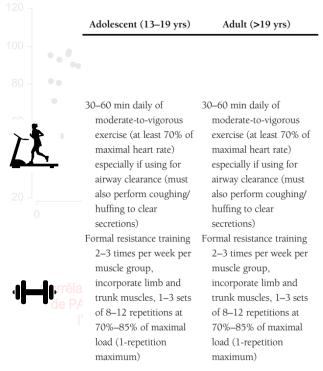
- Recommendations AP?
- > "150 minutes moderate to vigorous intensity PA / week"
- > "10000 steps / day"

Shelley et al. JCF 2019

Recommendations spécifiques "Exercice"?

Pas de différences ado (e.g. 13 ans) vs. adulte (e.g. 50 ans) ?!

Entrainement quotidien? => peut être « idéal » d'un point de vue physiologique, mais...



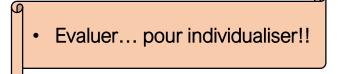
Insuffisants seuls pSwisher et al. 2015 éclins de certains marqueurs de santé



## Priorité dans les interventions









EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW REVIEW Z.L. SAYNOR ET AL.

Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis

Zoe L. Saynor<sup>1,2</sup>, Mathieu Gruet<sup>3</sup>, Melitta A. McNarry<sup>4</sup>, Brenda Button<sup>5,6</sup>, Lisa Morrison<sup>7</sup>, Marlies Wagner<sup>8</sup>, Abbey Sawyer<sup>9</sup>, Helge Hebestreit<sup>10</sup>, Thomas Radtke <sup>©11</sup>, Don S. Urquhart <sup>©12,13</sup>, on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Exercise Working Group

# Pourquoi "repenser" l'activité ph

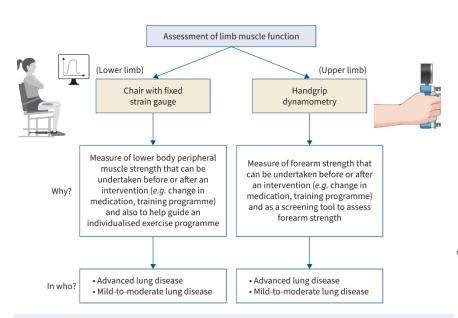
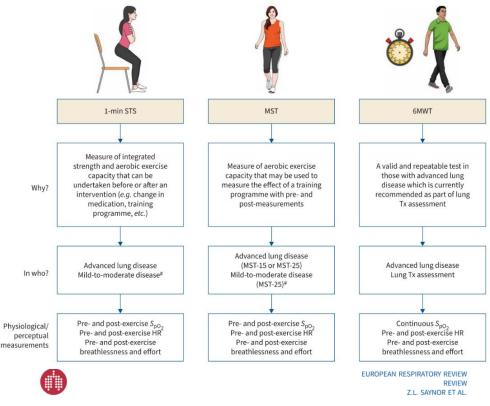


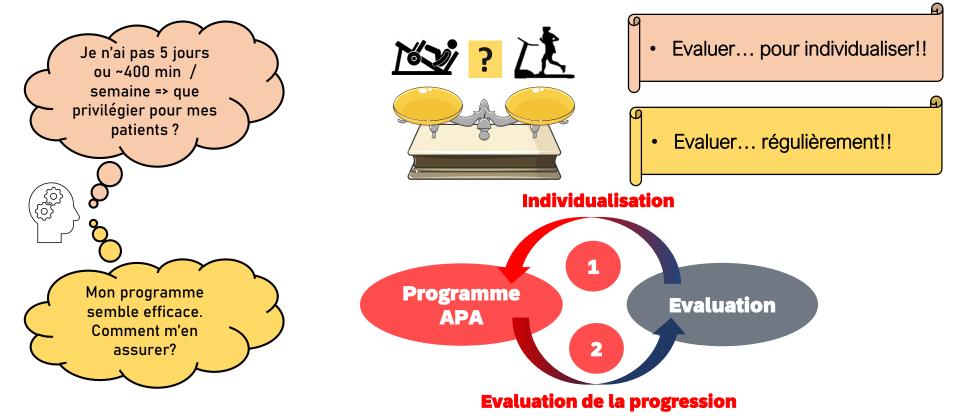
FIGURE 2 Overview of limb muscle function tests of peripheral muscle function selected for use in people with cystic fibrosis.



# Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis

Zoe L. Saynor<sup>1,2</sup>, Mathieu Gruet<sup>3</sup>, Melitta A. McNarry<sup>4</sup>, Brenda Button<sup>5,6</sup>, Lisa Morrison<sup>7</sup>, Marlies Wagner<sup>8</sup>, Abbey Sawyer<sup>9</sup>, Helge Hebestreit<sup>10</sup>, Thomas Radtke <sup>©11</sup>, Don S. Urquhart <sup>©12,13</sup>, on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Exercise Working Group

## Priorité dans les interventions



Trop tôt pour une individualisation complète... dans la mucoviscidose?

...mais dans les temps pour proposer des stratégies adaptées à des sous-groupes spécifiques partagant des caractérisitiques communes!



Essentiel pour guider les futures recherches



Essentiel pour faciliter la compréhension des recommandations basées sur des caractéristiques facilement identifiables (age, sévérité)



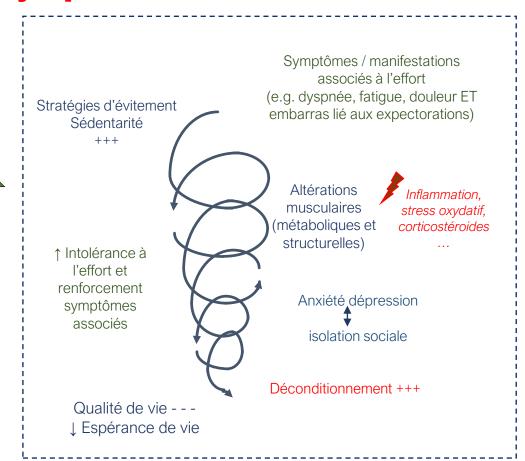
Essentiel car les barrières psychologiques – logistiques à l'exercice varient au cours de la vie

À un moment de la maladie...



Quel entrainement pour endiguer cette spirale négative?

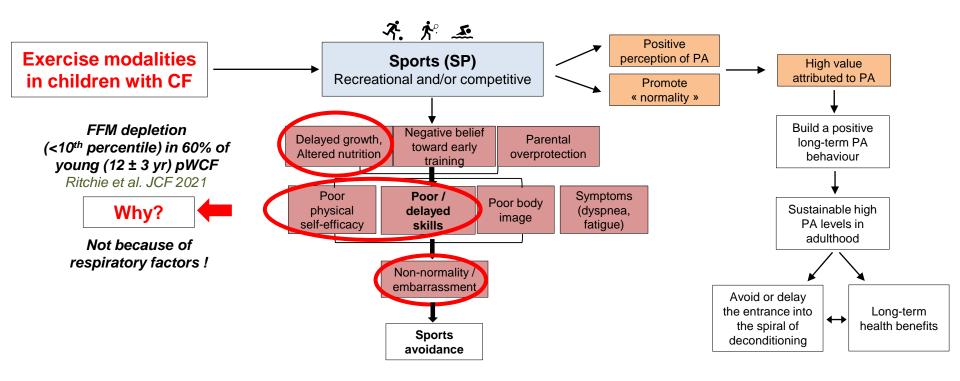
"may become <u>much more challenging as the disease</u> <u>progresses</u> and symptoms worsen, further fueling this vicious cycle. For these reasons, it is essential to **promote exercise in the very early stages of the disease**, before individuals' symptoms and their exacerbation become an insurmountable barrier." (Gruet et al. 2021)



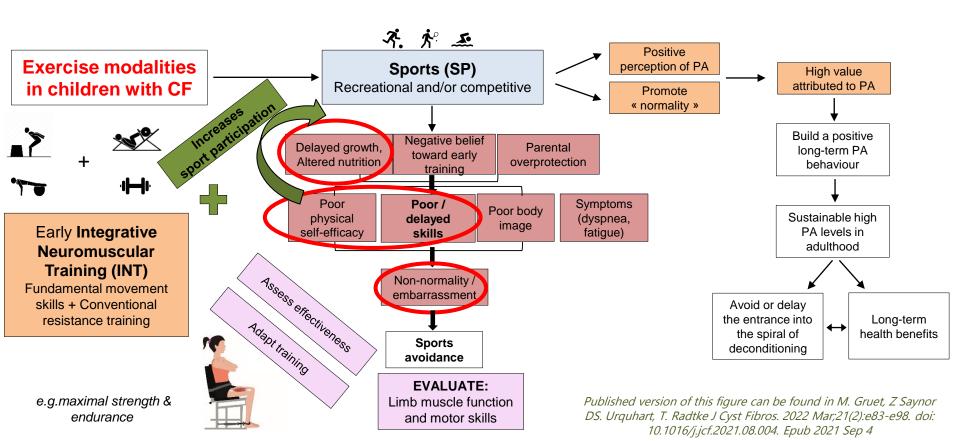
# Objectifs d'apprentissage

- Quelles sont les différentes composantes de la fonction musculaire et leurs déterminants neurophysiologiques?
- Pourquoi est-ce important d'avoir une bonne fonction musculaire: de la personne saine à la personne atteinte de mucoviscidose.
- Dysfonction musculaire dans la mucoviscidose : état des lieux, facteurs à l'origine de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.
- Modulateurs de la CFTR : effets bénéfiques sur le muscle strié squelettique ?
- Quelle activité physique pour améliorer la fonction musculaire dans la mucoviscidose?
- Entraînement en résistance : que faire pour les enfants?
- Entraînement en résistance : que faire pour les adultes (sévères)?

Enfant: importance de l'entrainement neuromusculaire intégré

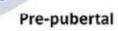


Enfant: importance de l'entrainement neuromusculaire intégré



Not targeting only strength (often the primary outcome in CF resistance training studies)

**CF** youth now ready to take inspiration from the young athletic population!!



~ 5-9 years

RILY NEURAL ADAPTATIONS

« My Jump »

Balsalobre et al, JSS 2015,

Bogotaj et al. MAS 2020

MS development, strength aining, coordination, basic netrics, predominantly closed speed and agility drills

t encourage ency and f muscular

**Progression of Integrative Neuromuscular Training** Coordination emphasis at PHV;

Re-emphasize FMS competency,

strength training, combination of open and closed speed and agility

drills

introduction to hypertrophy should allow for more complex training towards end of stage training strategies to be employed

Consider Speed and Jump as important outcomes (Smartphones App for valid measurements) Strength can perfectly increase at young age

because of neural adaptations More formal / complex resistance training for hypertrophy: not before post-pubertal age

Pubertal

~ 10-13 years (female) ~ 11-14 years (males)

~ 14-18 years (female)

10

~ 15-19 years (male)

**COMBINATION OF STRUCTURAL & NEURAL ADAPTATIONS** Maintain FMS, advanced strength

> development, predominantly open speed and agility drills

Accumulation of training history

and power training, hypertrophy

fitness "How Young is "Too Young" to Start Training?" (Myer et al. ACSM recommendations)

Enfant: importance de l'entrainement neuromusculaire intégré

Sports Medicine https://doi.org/10.1007/s40279-025-02240-3

#### **CURRENT OPINION**



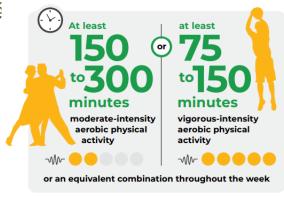
# The Era of Resistance Training as a Primary Form of Physical Activity for Physical Fitness and Health in Youth Has Come

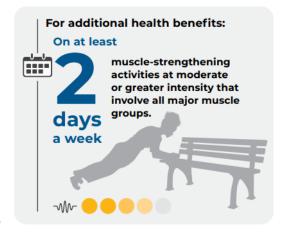
Helmi Chaabene<sup>1,2</sup> · Rodrigo Ramirez-Campillo<sup>3,4</sup> · Jason Moran<sup>5</sup> · Lutz Schega<sup>1</sup> · Olaf Prieske<sup>6</sup> · Ingo Sandau<sup>7</sup> · Yassine Negra<sup>8</sup> · Martin Behrens<sup>6,9</sup>

Accepted: 19 April 2025 © The Author(s) 2025

Revoir les recommendations actuelles pour la jeune population générale, où l'entrainement en résistance est souvent relégué au second plan...

Mucoviscidose: popularité resistance vs. aerobic training?





Enfant: importance de l'entrainement neuromusculaire intégré

SHORT COMMUNICATION · Articles in Press, May 16, 2025

Be it resolved airway clearance cannot and should not be replaced by exercise in the era of CFTR modulators—Summary of a Pro/Con debate

G. Stanford  $\stackrel{\land}{\sim}$   $^{a}$   $\stackrel{\boxtimes}{\boxtimes}$  · K. von Berg  $^{b}$  · C. Smith  $^{c}$  · M. Richmond  $^{d}$  · J. Walzel  $^{e}$  · L. Morrison  $^{f}$ 



Mucoviscidose: popularité resistance vs. aerobic training? Dépendance au débat autour de la pertinence de l'entrainement aérobie comme ACT...

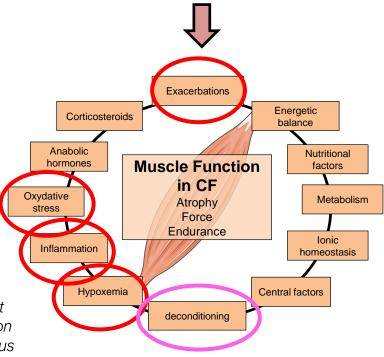
Adultes avec profils plus sévères: établir des priorités

- † hospitalisation, périodes immobilisation (ex: post greffe)
- temps / nouvelles priorités (considérations familiales et pro)
- † prévalence anxiété / dépression
  - Déconditionnement musculaire +++
- † prévalence facteurs / comorbidités (diabète, stress oxydatif)
  - Altération balance anabolisme / catabolisme

Circulating biomarkers of antioxidant status and oxidative stress in people with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Redox Biol 2020

"Increasing neuromuscular fitness is thus still of high priority in adults with CF, but not for the same reasons. While in children with CF the emphasis should be put on the development of broad neuromuscular abilities through the mastering of various fundamental movement skills to promote sports participation, most adults of the current generation should prioritise preservation of muscle mass and strength."

"With advancing age, adults with CF may accumulate several factors acting negatively on both limb muscle mass and function (Gruet et al. JCF 2022)"



Adapted and modified from M. Gruet, T. Troosters, S. Verges (2017) J Cyst Fibros. 2017

Adultes avec profils plus sévères: établir des priorités

What for severe adults with low training age?

Main barriers: Lack of time + increased symptoms: no time & ressources to learn & engage in complex whole-body anaerobic workouts





# Elastic band resistance training

- + cost effective strategy to ↑ limb muscle strength
- can be performed in multiple settings
- effectiveness to be proven vs. conventional weight training



# Downhill walking / running

- possibility to run († normality) with lower ventilatory requirements
- Effective for † limb muscle strength and bone health
- † ↑ CRF (dual purpose!)
- requires specific environment / ergometer









#### Conventional weight training

+ best to ↑ lower & upper limb muscle strength



Example in CF: Santana Sosa et al. BJSM 2014



#### Neuromuscular electrical Stimulation

- + can be performed in multiple settings
- an alternative when standard exercise training cannot be performed
- may not be as effective as conventional weight training to \ \text{limb muscle strength}
- may not be adapted to build a positive longterm physical activity behaviour

Example in CF: Vivodtzev et al. Chest 2014

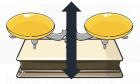
Adultes avec profils plus sévères: établir des priorités

#### What for severe adults with low training age?

Randomized Controlled Trial > Eur Respir J. 2020 Sep 17;56(3):2000639. doi: 10.1183/13993003.00639-2020. Print 2020 Sep.

Effects of downhill walking in pulmonary rehabilitation for patients with COPD: a randomised controlled trial

Carlos Augusto Camillo <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Christian Robert Osadnik <sup>1</sup> <sup>4</sup> <sup>5</sup> <sup>3</sup>, Chris Burtin <sup>1</sup> <sup>6</sup>, Stephanie Everaerts <sup>1</sup> <sup>7</sup>, Miek Hornikx <sup>1</sup> <sup>7</sup>, Heleen Demeyer <sup>1</sup> <sup>8</sup>, Matthias Loeckx <sup>1</sup> <sup>9</sup>, Fernanda Machado Rodrigues <sup>1</sup>, Karen Maes <sup>1</sup>, Ghislaine Gayan-Ramirez <sup>1</sup>, Wim Janssens <sup>1</sup> <sup>7</sup>, Thierry Troosters <sup>10</sup> <sup>7</sup>.



> Eur J Appl Physiol. 2022 Apr;122(4):1071-1084. doi: 10.1007/s00421-022-04898-3. Epub 2022 Feb 18.

The time course of different neuromuscular adaptations to short-term downhill running training and their specific relationships with strength gains

Bastien Bontemps <sup>1, 2</sup>, Mathieu Gruet <sup>1</sup>, Julien Louis <sup>3</sup>, Daniel J Owens <sup>3</sup>, Stella Miric <sup>3</sup>, Robert M Erskine <sup>4, 4, 5</sup>, Fabrice Vercruyssen <sup>4, 1</sup>

4 weeks, 10 sessions 20-30 min

+15% quadriceps strength, + 4% PCSA

me & ressources to learn

technicality & ventilatory requirements



#### Downhill walking/ running

- possibility to run († normality) with lower ventilatory requirements
- Effective for \( \) limb muscle strength and bone health
- ↑ CRF (dual purpose!)











#### Conventional weight training

+ best to ↑ lower & upper limb muscle strength



Example in CF: Santana Sosa et al. BJSM 2014



#### Neuromuscular electrical Stimulation

- + can be performed in multiple settings
- an alternative when standard exercise training cannot be performed
- may not be as effective as conventional weight training to \(\tau\) limb muscle strength
- may not be adapted to build a positive longterm physical activity behaviour

Example in CF: Vivodtzev et al. Chest 2014

## À retenir ...

- Recommendations générales (type OMS)
- ✓ Bénéfices indéniables vs. sédentarité / inactivité physique.
- ✓ Recommendations adaptées / « suffisantes » pour certains patients.
- X Recommendations souvent inatteignables ou impossibles à maintenir durablement.
- X Même si peut paraître adapté à l'échelle d'une maladie, quid de la sévérité et de la stabilité?
- X Entrainement en résistance au second plan?
- Enfants / Ado
- Encourager la pratique sportive au jeune âge (avec travail en amont / en parrallèle des abilités neuromusculaires fondamentales) pour promouvoir un comportement positif vis-à-vis de l'AP. Éviter les stratégies formelles (e.g. NMES).
- Ne pas se focaliser uniquement sur la "force", et envisager d'autres indicateurs de la performance musculaire (e.g. puissance) qui peuvent être plus motivant pour les jeunes et plus sensibles à certaines formes d'entrainement neuromusculaire intégré.



## À retenir ...

- Recommendations générales (type OMS)
- ✓ Bénéfices indéniables vs. sédentarité / inactivité physique.
- ✓ Recommendations adaptées / « suffisantes » pour certains patients.
- X Recommendations souvent inatteignables ou impossibles à maintenir durablement.
- X Même si peut paraître adapté à l'échelle d'une maladie, quid de la sévérité et de la stabilité?
- X Entrainement en résistance au second plan?

#### Adultes

- Atteinte légère à modérée et expérience dans l'entrainement élevée: encourager au maximum la poursuite du sport / entrainement en résistance.
- Atteinte modérée à sévère, âge > 40-50ans: se focaliser sur les priorités, des stratégies plus « formelles » seront sans doute nécessaires pour prévenir déclin rapide volume/force musculaire. Considérer les facteurs logistiques & les préférences qui sont la clé d'un comportement positif et durable vis-à-vis de l'AP.

