

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

Faculté de Médecine Henri WAREMBOURG

**Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées
en Médecine Physique et de Réadaptation.**

***Evaluation de l'oxygénation musculaire à l'effort
par la spectroscopie du proche infrarouge (NIRS)
chez des patients porteurs de Dystrophie
Musculaire de Becker (DMB)***

Présenté et soutenu le 19 Octobre 2011

Par Etienne ALLART

Sous la direction du Dr Vincent TIFFREAU

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les patients qui ont accepté de participer à cette étude, en plus de leur suivi habituel et sans bénéfice direct pour eux, en se confrontant à leurs limites tant physiques que morales. Je remercie également les personnes témoins qui ont pris le temps de participer à l'étude.

Je remercie Nicolas OLIVIER qui m'a fait découvrir les « plaisirs » de la NIRS, avec qui nous avons pu élaborer et améliorer le protocole et dont la présence a permis la réalisation pratique des tests. Merci pour ta présence, ton écoute et ton soutien. Je remercie également le Pr Serge BERTHOIN et les autres membres de l'EA 4488 pour leur accueil et leur disponibilité.

Merci à toute l'équipe du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de Lille : Melle Héloïse HOVART qui a réalisé les MFM, Mmes Christine TRACZ et Annie DUMONT pour leur aide logistique et Mme Elise BARBOT pour son aide logistique et qui a réalisé les spirométries.

Merci au Dr Vincent TIFFREAU qui a initié et dirigé ce travail. Merci pour ton investissement, ton écoute avisée et tes conseils. Merci également pour ton aide indispensable dans le recrutement des patients. J'espère que ce travail permettra de lancer une dynamique de recherche sur ce sujet qui te passionne.

Merci à l'équipe pédagogique du Master 2 ESSH d'évaluer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Merci aux membres du jury, les Professeurs BEURET-BLANQUART, DOUTRELOT, LEROY et THEVENON, pour leur appréciation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Caroline pour son amour et son soutien de tous les jours...

A ma petite Suzanne pour la joie qu'elle nous apporte...

RESUME

Contexte : Il a été montré une moindre vasodilatation à l'effort dans les dystrophinopathies, causée par une altération du fonctionnement de la NO Synthase neuronale, à l'origine d'une ischémie fonctionnelle à l'effort.

Objectif : Déterminer les modifications de l'oxygénation musculaire à l'effort chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB) et ses liens avec la tolérance globale de l'effort et les capacités fonctionnelles globales.

Patients et méthode : 10 patients marchants atteints de DMB (32 ± 12 ans) et 10 sujets contrôles ont réalisé deux efforts isocinétiques de genou en mode concentrique (extension)/passif (flexion) à charge constante. L'évaluation non invasive de l'oxygénation musculaire se faisait sur le vaste externe grâce à la NIRS. On mesurait par ailleurs durant l'effort la fréquence cardiaque, la fatigue subjective et les myalgies. Les sujets du groupe patients bénéficiaient d'une Mesure de la Fonction Motrice (MFM), d'un test de marche de 6 minutes et d'une évaluation de la marche sur GAITRITE.

Résultats : Les patients DMB présentaient un pic de couple et une endurance plus faibles. La désoxygénation musculaire initiale était plus précoce au début de chaque exercice dans le groupe DMB, d'autant plus que la déficience motrice et la perte fonctionnelle étaient importantes. Il n'y avait pas de différence de niveau maximal de désoxygénation entre sujets DMB et contrôles ni de lien entre l'oxygénation musculaire et les autres paramètres de l'effort.

Discussion : La précocité de la désoxygénation pourrait s'expliquer par une moindre vasodilatation artériolaire au début de l'effort liée à un défaut de production de NO par la nNOSynthase. Les liens avec les paramètres fonctionnels et de déficience motrice restent à approfondir. D'autres travaux s'avèrent nécessaires pour confirmer l'intérêt de la mesure de l'oxygénation musculaire comme outil d'évaluation des patients atteints de dystrophinopathie.

Mots clés : Dystrophie musculaire de Becker, oxygénation musculaire, NIRS, maladie neuromusculaire, exercice physique.

SOMMAIRE

<u>Liste des abréviations</u>	p 1
<u>Préambule</u>	p 1
<u>INTRODUCTION</u>	p 2
La dystrophie musculaire de Becker	p 2
Exercice physique et dystrophie musculaire de Becker	p 3
La spectroscopie du proche infrarouge	p 4
Fondements théoriques	p 4
Applications dans les dystrophinopathies	p 6
Objectifs de l'étude et hypothèses de travail	p 7
<u>PATIENTS ET METHODE</u>	p 8
Patients	p 8
Mesure de l'oxygénation musculaire au cours de l'effort	p 11
Protocole d'exercice	p 11
<i>Evaluation des paramètres musculaires maximaux (moment maximal)</i>	
<i>Exercices musculaires isocinétiques à charge constante</i>	
Evaluation par la NIRS	p 12
Autres évaluations pendant le protocole d'exercice	p 15
Evaluation globale de la déficience motrice	p 15
Evaluation de la marche	p 15
Evaluation des paramètres spatio-temporels de marche	p 15
Evaluation quantitative : test de marche de 6 minutes	p 16
Analyses statistiques	p 16
<u>RESULTATS</u>	p 17
Tolérance globale de l'exercice	p 17
Evaluation de l'oxygénation musculaire à l'effort	p 18
Evaluation de la déficience motrice et des paramètres de marche	p 19
Liens de l'oxygénation musculaire...	p 19
Avec la tolérance globale de l'effort	p 19
Avec les critères d'évaluation fonctionnelle des patients myopathes	p 19
<u>DISCUSSION</u>	p 20
Cinétique de désoxygénation initiale	p 20
Autres paramètres issus de la NIRS	p 22
Liens entre les paramètres de cinétique de désoxygénation et les autres paramètres d'évaluation	p 23
Autres paramètres mesurés durant l'effort	p 24
Intérêts de la méthode	p 24
Limites et critiques méthodologiques	p 25
<u>CONCLUSION</u>	p 27
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p 28
<u>ANNEXES</u>	p 31

Liste des abréviations et symboles :

DMB : dystrophie musculaire de Becker

DMD : dystrophie musculaire de Duchenne

NO : monoxyde d'azote

nNOS : NO synthase neuronale

CPK : créatine phosphokinase

NIRS : near infrared spectroscopy = spectroscopie du proche infrarouge

DPF : differential pathlength factor

HbO₂ : hémoglobine oxygénée

HHb : hémoglobine désoxygénée

VS : volume sanguin, somme de HHb et HbO₂

TSI : tissue saturation index = index de saturation tissulaire

TD : time delay = délai de temps

τ : constante de temps

MRT : mean response time = temps de réponse moyen

½TR : demi-temps de réoxygénation

MFM : mesure de la fonction motrice

Préambule

Ce travail de recherche a été réalisé dans le cadre du Master 2 Recherche « Exercice, Sport, Santé, Handicap » de Saint-Etienne, sous la direction du Dr Vincent TIFFREAU et avec l'aide de Nicolas Olivier, Maître de Conférence au sein du laboratoire « Activité physique, Sport, Santé » de la faculté des sciences du sport de Lille (EA 4488). Il a fait ou fera l'objet de communications lors de congrès français (SOFMER, journées de la société française de Myologie). Il a été soumis pour publication (Neuromuscular Disorders).

INTRODUCTION

Les maladies neuromusculaires forment un groupe de pathologies dues à une atteinte de l'unité motrice qui ont pour caractéristique clinique commune une faiblesse des muscles squelettiques à l'origine d'une déficience motrice dont le mode de début, la gravité et la topographie sont variables selon le diagnostic étiologique. Les progrès scientifiques récents ont permis d'élaborer les premiers traitements spécifiques à certaines de ces pathologies, mais la prise en charge reste principalement symptomatique, les thérapies physiques gardant une place prépondérante.

La dystrophie musculaire de Becker

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une dystrophinopathie au même titre que sa cousine décrite par Duchenne (DMD), ayant en commun une mutation du gène DMD. Celui-ci est situé sur le bras court du chromosome X, en région Xp21, et code pour la dystrophine, une protéine exprimée principalement dans les muscles striés squelettique et myocardique ainsi que le cerveau. La dystrophine est une grosse protéine de structure qui forme avec d'autres protéines (sarcoglycanes, dystrobrevine...) le complexe membranaire de la dystrophine (Petrof, 2002) (annexe 1).

Plusieurs pistes sont évoquées concernant la physiopathologie de la maladie. Le premier mécanisme évoqué est celui d'une instabilité sarcolemmale par altération de la microarchitecture cellulaire, entraînant un afflux de calcium intracellulaire activant des protéases calcium dépendantes et menant à l'apoptose cellulaire (Allikian et McNally, 2007 ; Deconinck et Dan, 2007).

D'autre part, la dystrophine est indispensable à l'action de la NO synthase neuronale (nNOS) ; son altération, notamment au niveau des séquences répétitives de type spectrine 16 et 17 (SR 16/17) codée par les exons 41 à 46, empêche l'expression sarcolemmale et réduit l'activité de la nNOS (Lai, 2009) (annexe1). Ainsi, il a été démontré chez la souris *mdx* et chez l'Homme atteint de DMD un déficit de vasodilatation NO dépendante à l'effort, qui normalement limite l'effet vasoconstricteur de la stimulation α -adrénergique, à l'origine d'une ischémie fonctionnelle relative du muscle à l'effort (Thomas, 1998 ; Sander, 2001). Cette dernière joue un rôle important dans la genèse des dommages musculaires et les premiers résultats des thérapies inhibitrices de la phosphodiesterase 5 semblent encourageants chez la

souris (Asai, 2009). Par ailleurs, la déficience en NO participe à l'augmentation du stress oxydatif chez la souris *mdx* (modèle de murin de DMD), auquel celles-ci sont par ailleurs plus sensibles (Rando, 1997 ; 2002). Ces phénomènes provoquent à terme un dysfonctionnement mitochondrial participant à l'apoptose et des troubles de régénération cellulaire (Tidball et Wehling-Henricks, 2007). La figure en annexe 2 propose une synthèse des mécanismes physiopathologiques associés à la déficience en NO dans les dystrophinopathies.

A côté de ces deux principaux mécanismes, il apparaît nettement une part « d'aggravation fonctionnelle » liée à la sous-utilisation musculaire majorant le déconditionnement à l'effort, comme cela a été montré même chez le sujet sain par exemple lors d'expérience d'alitement ou chez des patients de réanimation.

Sur le plan clinique, le phénotype DMD est le plus sévère, il est souvent associé à une absence de dystrophine fonctionnelle. Le phénotype Becker, souvent associé à la synthèse d'une protéine mutée ou tronquée, est très polymorphe en termes de degré d'atteinte et d'âge de début des symptômes. Les signes les plus constants sont un déficit moteur prédominant aux ceintures et une hypertrophie des mollets. Les signes débutent le plus souvent à l'adolescence et l'intensité des troubles peut aller d'une atteinte motrice sévère avec perte de la marche et dysfonction respiratoire (à l'âge adulte) à une atteinte modérée à type de myalgies à l'effort sans déficit moteur objectif. Une atteinte cardiaque (troubles du rythme sévères, insuffisance cardiaque) peut survenir quelque soit la gravité de l'atteinte musculaire périphérique (Fernandez, 2010).

Exercice physique et dystrophie musculaire de Becker

De récentes revues de la littérature ont pointé l'intérêt du renforcement musculaire dans le champ des maladies neuromusculaires, tant sur le plan de la force musculaire, de la fatigue, de l'aptitude physique mais également sur les capacités fonctionnelles (Féasson, 2009 ; Voet, 2010). Cela a été particulièrement démontré en ce qui concerne la dystrophie musculaire de Becker chez l'homme et chez l'animal. Sveen (2008) rapporte ainsi les résultats d'un programme d'entraînement en endurance de 12 semaines suivi par 11 patients DMB ayant permis une amélioration importante de la VO_2 max, de la puissance aérobie et de la qualité de vie sans effet indésirable notable, sans aggravation des lésions musculaires sur les biopsies musculaires ni augmentation des CPK. Cet article n'évaluait cependant pas de paramètre fonctionnel. Des résultats positifs sont également retrouvés par Dawes (2006) sur

un plus petit nombre de patients avec un programme de 8 semaines mêlant exercices d'endurance et de renforcement. L'exercice physique a pourtant très longtemps été déconseillé dans les dystrophinopathies car il été considéré comme inducteur de lésions musculaires par le stress mécanique induit sur le sarcolemme par les contractions. Le point commun de ces études était une modalité de travail excentrique bien plus inductrice de lésions même chez le sujet sain (Allen, 2001). Le travail excentrique est donc banni, et aujourd'hui l'intérêt de l'exercice physique adapté fait consensus. Le niveau de preuve le plus élevé, toutes maladies neuromusculaires comprises, est obtenu avec des programmes associant renforcement segmentaire et travail global aérobie (Féasson, 2010).

Si on prend en compte l'hypothèse physiopathologique d'une baisse de synthèse de NO dans les dystrophinopathies, l'exercice physique notamment en endurance pourrait être bénéfique en induisant un moindre stress oxydatif, comme cela a été montré chez la souris *mdx* (Kaczor, 2007, Ferreira, 2010), et un meilleur afflux sanguin capillaire en limitant la vasoconstriction à l'effort et en améliorant la capillarisation. Mais dans le champ des maladies neuromusculaires humaines, d'une part peu d'études se sont intéressées aux modifications musculaires locales induites à court et à long terme par l'exercice, et d'autre part cela faisait souvent appel à des méthodes invasives comme la biopsie musculaire, ne reflétant pas les adaptations physiologiques dynamiques, ou à des méthodes physiologiques complexes ou invasives.

La spectroscopie du proche infrarouge

La spectroscopie du proche infrarouge (NIRS) est une technique non invasive et peu coûteuse de mesure dynamique de l'oxygénation musculaire. Elle permet d'aborder une partie des adaptations locales du muscle à l'effort. Ses principes fondamentaux ont déjà été décrits (Ferrari, 2004) depuis sa mise au point par Jobsis en 1977. C'est une mesure dynamique reflétant l'équilibre entre l'apport en O₂ et son utilisation par le muscle (Bhambhani, 2004). Elle permet d'obtenir une indication de la variation relative de l'oxygénation musculaire, mais aussi sur la cinétique de désoxygénation et de réoxygénation.

Fondements théoriques

La NIRS permet de suivre l'oxygénation musculaire en temps réel. Elle est basée sur l'étude de l'absorption d'un faisceau lumineux du proche infrarouge composé d'au moins

deux longueurs d'ondes λ différentes (généralement aux environs de 750nm et 850nm) par les chromophores des tissus étudiés. Ce faisceau est produit par une diode émettrice et collecté par un photorécepteur. Dans le muscle, elle permet au moins une mesure semi-quantitative (relative) des variations de concentration de l'hémoglobine et de la myoglobine désoxygénées (déoxy[HB+Mb]) d'une part et oxygénées (oxy[HB+Mb]) d'autre part. Pour ce faire, les variations d'absorption lumineuse sont transformées en variations de concentration (en micromoles) via une loi de Beer Lambert modifiée en introduisant un facteur de correction (differential pathlength factor, DPF) lié à la dispersion du faisceau (Van Beekvelt, 2001a). A cause du chevauchement de l'absorption spectrale de l'hémoglobine et de la myoglobine, il est impossible de suivre leur changement de manière isolée. L'absorption du signal est toutefois principalement le fait de l'hémoglobine des petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules), la myoglobine n'est responsable que de 10 à 20% de celle-ci (Ferrari, 2004), 2 à 5 % de l'absorption étant due à la cytochrome oxydase (CuA) (Boushel, 2001). Etant donné la nette prédominance de l'hémoglobine sur le signal, on nommera par la suite respectivement HbO₂ et HHb les signaux oxy[HB+Mb] et déoxy[HB+Mb]. La somme des absorptions (HbO₂ + HHb) correspond à l'évolution du volume sanguin (VS). Les appareils de génération récente fournissent en plus un paramètre quantitatif d'oxygénation musculaire, l'index de saturation tissulaire (TSI), correspondant à la part relative d'HbO₂ par rapport à la concentration totale en hémoglobine. Cette mesure est issue de l'analyse de la pente de l'absorption du faisceau lumineux à différentes distances inter optode (émetteur – récepteur) en utilisant la loi de diffusion des photons (Suzuki, 1999). Les valeurs de TSI sont bien corrélées aux mesures de HbO₂ et HHb (Quaresima, 2002), il constitue un reflet de la saturation de l'hémoglobine dans les petits vaisseaux, autant sur le versant artériel que veineux, si bien que sa valeur de repos se situe en général entre 60 et 80%.

L'HHb est préférée pour mesurer l'évolution de l'oxygénation musculaire : en effet, le contenu artériel en HHb est beaucoup plus faible donc le signal HHb est moins influencé par l'apport sanguin, ce qui en fait un signal plus stable que HbO₂ (De Blasi, 1994). Après le début d'un exercice à charge constante sous maximale, HHb suit classiquement une évolution en 3 phases (Grassi, 2003) : une première période sans variation de signal ou de baisse, suivi d'une période de variation ascendante rapide pour laisser place à un relatif plateau. Cette évolution est modélisable par une fonction monoexponentielle $[HHb(t) = HHb \text{ Amplitude} \times (1 - e^{-(t-TD)/\tau})]$ caractérisée par un délai de temps (TD) après lequel le signal commence à augmenter et une constante de temps (τ) correspondant au temps pour atteindre 63% du niveau de plateau (amplitude) (DeLorey, 2003) (figure 3). Leclair (2008) a montré une bonne

reproductibilité de ces paramètres par analyse graphique (sans modélisation) dans une population pédiatrique et adulte. Shibuya (2004) a montré que la cinétique de désoxygénation (TD et τ) est identique quelque soit l'intensité de l'exercice (de modérée à maximale) chez l'adulte, l'adaptation se faisant par une pente de désoxygénation plus importante quand l'intensité augmente. Mais chez l'enfant l'extraction d'oxygène semble accrue, comme en témoigne une désoxygénation plus rapide (τ plus petit), l'apport en O_2 étant considéré comme identique chez l'enfant et l'adulte (Leclair, 2008).

A l'arrêt de l'exercice se produit une réoxygénation rapide que l'on peut étudier par le demi temps de récupération ($1/2TR$) qui correspond au temps nécessaire pour que HbO_2 atteigne la moitié de sa maximale à l'issue de cette phase rapide après l'arrêt de l'exercice, ce paramètre reflétant la reconstitution des réserves musculaires en oxygène et substrats énergétiques (Chance, 1992).

Concernant la variable du volume sanguin, son augmentation ne signifie pas forcément augmentation du débit sanguin local. En effet, le signal du VS reflète l'équilibre entre le débit sanguin local, l'effet des contractions musculaires, la vasodilatation locale, la concentration d'hémoglobine et le recrutement capillaire ; une hémococoncentration, un meilleur recrutement capillaire, une vasodilatation locale et une augmentation du débit sanguin local vont entraîner une augmentation du VS tandis qu'une compression vasculaire ou musculaire se traduira par sa diminution (DeLorey, 2003).

Le principal facteur extra musculaire influençant l'absorption du signal est représenté par l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané (Van Beekvelt, 2001b). Matsushida et Okada (1998) ont cependant démontré que la lumière du proche infrarouge pénètre les tissus à une distance d'environ la moitié de la distance inter-optode et qu'une épaisseur de tissu sous cutané inférieure à 15mm avait peu d'influence.

Applications dans les dystrophinopathies

L'étude par NIRS a été appliquée autant sur muscle sain que pour nombreuses pathologies musculaires, métaboliques, vasculaires ou respiratoires par exemple (Boushel, 2001). Dans le champ des maladies neuromusculaires, la NIRS a été utilisée quasi exclusivement pour évaluer la diminution des capacités d'extraction de l'oxygène par le muscle dans les myopathies métaboliques, démontrant ses capacités à discriminer muscles sain et pathologique (Grassi, 2007). Ces pathologies ont en commun l'atteinte d'une ou plusieurs voies métaboliques ou mitochondriales entraînant un déficit énergétique sans

altération à priori de la mécanique musculaire, ce qui n'est pas le cas dans la dystrophie musculaire de Becker.

A notre connaissance, aucun travail n'a décrit les caractéristiques d'oxygénation musculaire à l'aide de la NIRS spécifiquement dans la DMB, et deux auteurs ont travaillé sur la DMD. Quaresima (1996 ; 1998) a ainsi montré qu'il n'existait pas de différence significative de niveau d'oxygénation musculaire et de volume sanguin entre enfants atteints de dystrophinopathies (DMD et 3 patients DMB) et enfants sains lors d'un exercice à même vitesse sur tapis roulant, mais bien sûr que les patients avaient des performances maximales moindres que celles des témoins. Les performances de ces patients n'étaient donc pas limitées par l'utilisation de l'O₂ mais par un défaut de capacité de production mécanique. Ces résultats venaient corroborer les données chez l'animal où il a été démontré que le rendement métabolique n'était pas altéré chez des souris *mdx* (Dupont-Versteegden, 1994). Sander (2000) a comparé des enfants myopathes, majoritairement DMD, à des enfants contrôles lors d'un exercice de préhension en force. Le niveau de désoxygénation musculaire à l'effort était identique lors d'un effort contre une même résistance absolue, mais il était plus faible chez les myopathes lors d'un effort contre une même résistance relative car ces derniers développaient moins de force. Cet auteur a d'autre part retrouvé une moindre vasodilatation locale à l'effort corroborant l'hypothèse d'une baisse de synthèse du NO. Nous n'avons pas trouvé de travaux s'intéressant aux cinétiques de désoxygénation et de réoxygénation.

Objectifs de l'étude et hypothèses de travail

L'objectif principal de ce travail était de décrire l'évolution des paramètres d'oxygénation musculaire à l'effort des sujets DMB et de la comparer à ceux d'un groupe de sujets contrôle sains. Nous avons retenu comme critère principal la cinétique initiale de désoxygénation musculaire car elle pourrait témoigner du défaut de vasodilatation à l'effort par déficit de production de NO. En effet, d'une part ce défaut de vasodilatation entraînerait une baisse des apports vasculaires en O₂, et d'autre part l'utilisation d'oxygène ne paraît pas plus importante chez les patients DMB (Lucas-Héron 1995 ; Kuznetsov, 1998). La NIRS reflétant l'équilibre entre l'apport et l'utilisation d'O₂, on s'attend à observer une désoxygénation initiale plus rapide chez les patients DMB.

Les objectifs secondaires d'étude des paramètres issus de la NIRS étaient les suivants :

- La comparaison de la réoxygénation en fin d'exercice ; en nous faisons l'hypothèse que la récupération était plus lente chez les sujets DMB.
- Nous émettions d'autre part l'hypothèse que les variations de volume sanguin et du niveau de désoxygénation étaient identiques à celles des sujets sains pour un exercice à même résistance absolue, et qu'elles seraient plus importantes pour un exercice à même résistance relative car les sujets sains développeraient une force plus importante que les patients.

Ce travail devait également permettre d'aborder les liens qu'il existe chez les patients DMB entre les paramètres musculaires d'oxygénation et : (1) la tolérance globale de l'effort, (2) les autres moyens d'évaluation de la déficience motrice et des limitations d'activité habituellement utilisés dans le cadre des maladies neuromusculaires.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude expérimentale exploratoire d'évaluation d'une méthode de mesure, prospective et monocentrique.

Patients

Dix patients porteurs de DMB et dix sujets contrôles appariés en âge ont pris part à l'étude, sur la base du volontariat, après recueil de leur consentement éclairé écrit.

Les patients, tous masculins, bénéficiaient d'un suivi médical au centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille.

Les *critères d'inclusion* étaient les suivant :

- Patients porteurs de dystrophie musculaire de Becker sur la base d'un diagnostic génétique
- Adultes et enfants âgés de plus de 10 ans
- Présentant une valeur de testing musculaire manuel des quadriceps d'au moins 4/5 selon l'échelle du MRC
- Ayant conservé la marche, avec ou sans aide technique

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Existence d'une pathologie douloureuse articulaire du genou ou tendineuse du quadriceps
- Présence d'une pathologie neurologique périphérique ou centrale intercurrente
- Présence d'une contre-indication d'ordre cardiovasculaire à l'effort : insuffisance cardiaque décompensée, arythmie sévère non contrôlée, hypertension artérielle non contrôlée, angor instable.
- Présence d'une dyspnée de stade NYHA > 2.
- Présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique

Concernant les sujets contrôles, tous masculins, les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients atteints de DMB ; en outre ils ne devaient pas exercer d'activité physique intensive (soit moins de deux heures par semaine).

Les paramètres recueillis à l'inclusion étaient les suivants :

- Pour tous les sujets : âge, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC),
- Pour les patients atteints de DMB :
 - o Durée d'évolution de la maladie
 - o Traitement médicamenteux habituel
 - o Quantité hebdomadaire de pratique d'une activité physique en heure
 - o Statut professionnel
 - o Valeur de testing musculaire des deux quadriceps selon la cotation validée par le Medical Research Council, dont les valeurs nominales ont été transformées en valeurs ordinales pour permettre l'analyse statistique (annexe 3).
 - o Grades de Brooke et Vignos, cotations fonctionnelles respectivement des membres supérieurs et inférieurs (annexe 4).
 - o Paramètres spirométriques : VEMS, Pimax, Pemax, SNIP (pression inspiratoire nasale maximale)
 - o Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en consultant le dossier du patient.

Les deux groupes ne différaient pas en termes d'âge et de caractéristiques morphologiques (tableau I). Seul un patient mineur (13 ans) a été inclus.

Tableau I : caractéristiques démographiques et morphologiques des sujets de chaque groupe

	Témoins				Patients DMB				p
	N	Min	Max	Moyenne (\pm DS)	N	Min	Max	Moyenne (\pm DS)	
Age	10	13	50	31,8 (\pm 12,59)	10	14	51	31,6 (\pm 12,89)	0,678
Taille	10	161	193	178,6 (\pm 10,49)	10	160	186	171,65 (\pm 7,3)	0,085
Poids	10	48	88	72,9 (\pm 10,55)	10	45	82	68,12 (\pm 12,17)	0,181
IMC	10	18,5	24,49	22,6 (\pm 1,76)	10	17,6	27,68	23,09 (\pm 3,76)	0,62

N, nombre de sujets ; Min, valeur minimale ; Max, valeur maximale ; DS, déviation standard.

L'âge est exprimé en années, la taille en mètre, le poids en kg et l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m².

Les anomalies génétiques portaient pour huit patients au moins en partie sur la zone de exons 41 à 46 : trois présentaient une délétion des exons 45 à 55, un des exons 45 à 47, un des exons 45 à 48, deux des exons 13 et 41 et un patient une substitution réalisant un codon stop au niveau de l'exon 25. Un patient présentait une mutation intronique et nous n'avons pu obtenir les résultats du dernier.

La durée d'évolution de la maladie était de $14,3 \pm 8,1$ années. Sur le plan de l'activité globale, 4 patients (40%) exerçaient une activité professionnelle, dont 3 à temps plein, tandis que 4 (40%) pratiquaient une activité physique régulière s'élevant à 30 ± 40 minutes hebdomadaires.

En ce qui concerne la déficience motrice et le statut fonctionnel, le tableau II présente les résultats individuels des valeurs de testing musculaire des quadriceps ainsi que des classifications de Brooke et Vignos. La plupart des patients étaient cotés à 1 ou 2 sur ces deux échelles, sauf le patient 1 globalement plus limité et le patient 4 plus limité dans les activités de marche.

Tableau II : évaluation de la déficience motrice par le testing musculaire des quadriceps et du retentissement fonctionnel par les échelles de Brooke et Vignos.

Patient	Testing genou droit	Testing genou gauche	Brooke	Vignos
1	4	3+	3	5
2	5	5	2	2
3	4+	4+	1	1
4	4+	4	1	1
5	4+	4+	1	1
6	4	4-	1	2
7	4	4-	1	1
8	4	4-	1	4
9	4+	4-	1	2
10	3+	4	1	2

En ce qui concerne les complications viscérales, notamment cardiaques et respiratoires, 2 patients (20%) avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, mesurée à 45 et 53%. Sur le plan respiratoire, la spirométrie retrouvait un VEMS moyen de $97,7 \pm 20\%$ de la théorique, des pressions inspiratoires et expiratoires maximales (Pimax et Pemax) respectivement de $63,6 \pm 20,8\%$ et $66,3 \pm 19,7\%$, et une pression d'inspiration nasale (SNIP) de $77 \pm 30,4\%$ de la théorique.

8 patients (80%) bénéficiaient d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), 2 patients (20%) d'un traitement bêtabloquant à faible dose.

La participation à cette étude n'a fait l'objet d'aucune rémunération. L'ensemble de la passation des tests se faisait sur une demi-journée à l'hôpital Swynghedauw. Le protocole de recherche a bénéficié d'un avis favorable de la commission d'éthique de la Direction de la Recherche Clinique du CHRU de Lille.

Mesure de l'oxygénation musculaire au cours de l'effort

Protocole d'exercice

L'ensemble du protocole d'exercice physique s'est déroulé à l'aide du dynamomètre isocinétique CON-TREX (Médimex®, Sainte Foy les Lyon, France) configuré en mode genou. Les évaluations ont été faites sur le genou ayant le quadriceps le moins déficitaire chez les sujets DMB, indifféremment chez les sujets sains. Les sujets étaient installés sur le CON-TREX, dossier incliné à 90° puis l'appareil était calibré selon les recommandations du constructeur (annexe 5). La course articulaire était fixée pour tous les sujets de 10 à 100° de flexion de genou. Pour l'ensemble du protocole, le cycle d'exercice a consisté en une série de contractions quadricipitales concentriques actives à $90^\circ/s$ tandis que le retour en flexion se faisait passivement à la même vitesse. Les sujets ont bénéficié d'une information complète sur le déroulement du protocole. La figure 1 synthétise les différentes phases du protocole d'exercice et les mesures associées.

Evaluation des paramètres musculaires maximaux (moment maximal)

Les sujets étaient d'abord familiarisés avec le mode d'exercice par le biais de 2 séries de 5 répétitions sous maximales à $90^\circ/s$ espacées de 30 secondes. Nous procédions ensuite à une évaluation de la force motrice maximale du quadriceps sur 5 répétitions en encourageant

verbalement les sujets ; la courbe correspondant au moment maximal sur les 5 contractions permettait de déterminer les paramètres maximaux utilisés dans la suite du protocole.

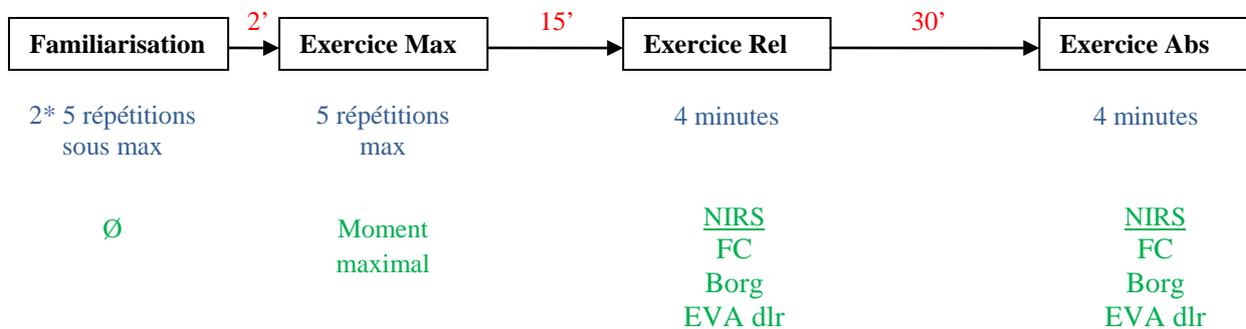


Figure 1 : Chronologie du protocole d'exercice et principales mesures.

Exercice Rel : exercice à même cible relative ; Exercice Abs : exercice à même cible absolue. (-) temps de repos ; (-) caractéristiques de l'exercice ; (-) mesures (FC, fréquence cardiaque ; Borg, ressenti subjectif de l'effort par l'échelle de Borg ; EVA dlr, EVA douleur musculaire).

Exercices musculaires isocinétiques à charge constante.

Après une période de repos de 15 minutes sur le dynamomètre, les sujets effectuaient une série d'extensions du genou, selon les paramètres énoncés plus haut, à un rythme de un cycle toutes les deux secondes, durant un temps maximal de 4 minutes.

Une première évaluation était faite à un niveau d'exercice correspondant à 20% des paramètres maximaux mesurés préalablement (exercice à même cible relative = Rel). Pour cela, le CON-TREX permettait de déterminer une courbe cible à partir de l'évaluation initiale des paramètres maximaux. Les sujets, par un feedback visuel, étaient informés de la force de leurs contractions musculaires et pouvaient ajuster celle-ci sur la zone cible.

La seconde évaluation était faite après 30 minutes de repos à une cible absolue identique pour patients et contrôles, fixée à 20 Nm (exercice à même cible absolue = Abs).

Les critères d'arrêt de l'effort avant les 4 minutes étaient l'épuisement, une douleur trop importante et la survenue de 5 contractions successives inférieures à la zone cible.

Evaluation par la NIRS

L'évaluation de l'oxygénation musculaire était réalisée par un appareil NIRS portable à onde continue et à transmission non filaire, le PORTAMON (Artinis Medical systems®, Zetten, The Netherlands). Cet appareil dispose de trois canaux (3 diodes émettrices alignées et un photorécepteur), chaque diode émettant un faisceau composé de deux longueurs d'onde, 760 et 850nm (annexe 6). La distance émetteur-récepteur est de 30, 35 et 40mm selon le

canal, autorisant une profondeur de pénétration du signal de 15 à 20mm, correspondant à la moitié de la distance émetteur – récepteur (McCully et Hamaoka, 2000). Le DPF n'étant pas mesurable par les NIRS à onde continue, nous avons fixé sa valeur à 4 comme le font la plupart des auteurs qui évaluent le vaste latéral (Kawaguchi, 2006).

Après installation du sujet sur le dynamomètre isocinétique et paramétrage de celui-ci, la sonde était placée sur le muscle vaste latéral, préalablement localisé grâce à une contraction volontaire, parallèlement à l'axe longitudinal de la cuisse, à la moitié de la distance grand trochanter – condyle latéral. Ces mesures morphologiques permettaient un même positionnement relatif chez tous les sujets sachant qu'il a été montré que l'évolution de l'oxygénation musculaire était hétérogène au sein du vaste latéral (Koga, 2007). La sonde était maintenue par un dispositif réalisé par nos soins composé de deux bandes velcro renforcées d'un jersey compressif adapté au diamètre de la cuisse du sujet. L'emplacement de la sonde était marqué sur la peau pour vérifier qu'elle ne glisse pas durant l'exercice et pour garantir un placement identique pour les deux sessions d'exercice. Afin de prévenir la contamination par la lumière ambiante, un tissu noir opaque recouvrait la sonde (annexe 7). L'épaisseur des tissus sous cutanés en regard de la sonde était mesurée par un adipomètre ; elle s'élevait à $6,9 \pm 2,9$ mm dans le groupe témoin, $6,5 \pm 2,4$ mm dans le groupe DMB ($p=0,699$), sa valeur maximale était de 13mm. Le recueil des signaux se faisait via le programme fourni par le constructeur (Oxysoft) sur un ordinateur avec une fréquence d'échantillonnage de 10 Hz, les données étaient affichées en temps réel et stockées pour être analysées ultérieurement. Un filtrage par une moyenne mobile à 10s était effectué. L'enregistrement comprenait cinq minutes de repos, l'exercice et deux minutes de récupération.

Les paramètres étudiés sont illustrés sur la figure 2. Ils étaient les suivant :

- Au début de l'exercice, le temps de délai (TD) avant le début d'augmentation de HHb, la constante de temps (τ) correspondant au temps pour atteindre 63% du niveau de plateau de HHb, et de la pente de la phase rapide de désoxygénation ($Pente_{désox}$) estimée par régression linéaire. La vitesse d'ajustement de l'ensemble du signal HHb (à partir du début de l'exercice) était caractérisée par le temps de réponse moyen (MRT) déterminé comme la somme de TD et τ
- A la fin de l'exercice, le temps de demi-réoxygénation ($1/2TR$) et la pente de réoxygénation ($Pente_{réox}$) estimée par régression linéaire

- Les variations de HHb et du VS toutes les minutes pendant l'exercice, par moyennage des valeurs des 10 dernières secondes pour chaque pallier de temps.
- L'index de saturation tissulaire (TSI) au repos (moyenne du TSI sur la minute précédant le début de l'exercice) et toutes les minutes pendant l'exercice selon la même méthodologie, ainsi que la variation du TSI par rapport à la valeur de repos à chaque minute.

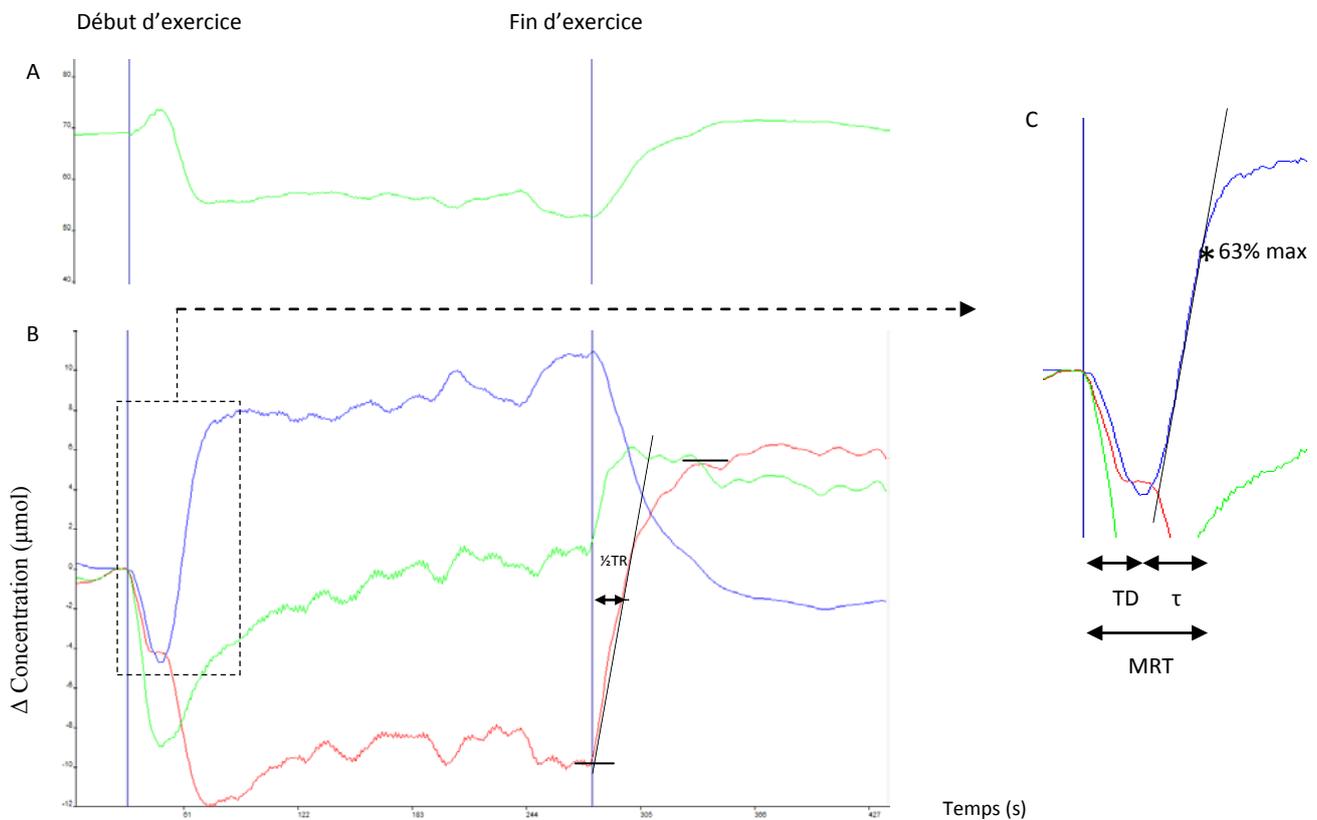


Figure 2 : *Mesure de l'oxygénation musculaire lors de l'effort chez un témoin.*

- A. Index de saturation tissulaire (TSI)
- B. — désoxyhémoglobine (HHb), — oxyhémoglobine (HbO₂), — Volume sanguin (VS)
 $\frac{1}{2}$ TR, temps de demi réoxygénation
 (---) pente de réoxygénation
- C. Paramètres de cinétique de désoxygénation initiale.
 TD, temps de délai ; τ , constante de temps ; MRT, temps moyen de réponse.
 (---) Pente de désoxygénation

Autres évaluations pendant le protocole d'exercice

Les autres paramètres évalués pendant l'exercice étaient les suivants :

- Monitoring toutes les 15 secondes du rythme cardiaque par cardiofréquencemètre au repos et durant l'effort afin de déterminer la fréquence de repos, la fréquence maximale pendant l'effort et le delta.
- Evaluation du temps d'exercice en secondes.
- Evaluation à la fin de l'exercice du niveau d'effort perçu par l'intermédiaire de l'échelle de Borg (6-20)
- Evaluation du niveau de douleur maximal de cuisse perçue durant l'exercice par une échelle visuelle analogique (0 – 100).

Evaluation globale de la déficience motrice

Nous avons d'autre part réalisé une évaluation fonctionnelle des patients DMB grâce à la Mesure de la Fonction Motrice (MFM) (Bérard, 2005). Il s'agit d'une échelle d'activité validée chez les enfants et les adultes porteurs de maladies neuromusculaires. Elle est composée de 32 items correspondant à des tâches fonctionnelles, chaque item est coté de 0 (n'initie pas le mouvement ou la position de départ ne peut pas être maintenue) à 3 (réalise normalement et complètement l'exercice). Les items peuvent être regroupés en trois dimensions (D) représentatives pour D1 de la station debout et des transferts, pour D2 de la motricité axiale et proximale et pour D3 de la motricité distale. Les résultats sont exprimés par la cotation de chaque item, par le score de chaque dimension (mfmD1, mfmD2 et mfmD3) et le score total (mfmT) exprimés en pourcentage des scores maximaux.

Evaluation de la marche

Evaluation des paramètres spatio-temporels de marche

Les paramètres spatio-temporels de marche ont été évalués à l'aide du tapis de marche GAITRITE (CIR Systems Inc, Havertown, USA). Il s'agit d'un tapis de 5 mètres de long permettant une analyse des paramètres spatiaux 2D et temporels de la marche. Il a l'avantage de pouvoir être utilisé de manière simple même si le sujet marche avec une aide technique.

La vitesse confortable de marche, le nombre de pas et la cadence de marche ont été mesurés sur la moyenne de 3 passages à allure préférée. Un quatrième passage permettait de déterminer la vitesse maximale de marche.

Evaluation quantitative : test de marche de 6 minutes

L'évaluation quantitative du périmètre de marche était réalisée par un test de marche de 6 minutes (MacDonald, 2010) après une période de repos de 15 minutes au moins sur un parcours circulaire borné tous les 10 mètres. Les patients n'étaient pas encouragés et les deuxièmes et quatrièmes minutes leur étaient signifiées.

Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées par nos soins avec le logiciel SPSS V18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les données numériques sont exprimées en moyenne et écart type, les données qualitatives en effectifs et pourcentages.

La comparaison de l'évolution des différents paramètres mesurés au cours de l'exercice chez les sujets DMB et les sujets sains a été faite pour les données numériques à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec pour effet fixe le groupe (DMB vs contrôle) et effet aléatoire le bloc d'appariement (ceci permet donc de tenir compte de l'appariement). D'autre part, les données ont au préalable été transformées en rang pour effectuer une analyse non paramétrique adaptée au faible effectif.

Les tests de comparaison de moyennes dans chaque groupe entre les deux exercices ont été réalisés par un test non paramétrique de comparaison de moyennes pour petits échantillons appariés (Wilcoxon).

Enfin la recherche de liens entre les paramètres issus de la NIRS et les autres critères d'évaluation des patients a été faite par un test de corrélation non paramétrique (Spearman) et modélisation par régression linéaire.

Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

Tolérance globale de l'exercice

Les données relatives aux paramètres globaux des deux exercices sont présentées dans le tableau 3. Les patients avaient un moment maximal inférieur en moyenne de 62% par rapport aux témoins ($p < 0,0001$). La fréquence cardiaque de repos ne différait pas, la fréquence cardiaque maximale était significativement plus importante lors de l'exercice Abs chez les patients DMB (+13,7 batt/min). L'endurance était plus faible pour l'exercice Abs chez les patients où seulement 4 sujets ont complété les 4 minutes d'exercice.

Tableau III : Comparaison des données globales relatives aux deux efforts dans chaque groupe.

		Témoins			Patients DMB			
		Min	Max	Moyenne (\pm DS)	Min	Max	Moyenne (\pm DS)	p
	Picmax	113,4	271	170,35 (\pm 48,29)	24,6	161	65,05 (\pm 40,23)	0,00004
	PicRel	22,68	54,2	34,14 (\pm 9,74)	4,92	32,2	13,01 (\pm 8,05)	0,00005
	FCrepos	62	100	80,1 (\pm 13,53)	70	110	86,5 (\pm 11,44)	0,151
Exercice Rel	Duréeex	240	240	240	59,5	240	190,95 (\pm 79,32)	0,082
	Fcmax	85	139	107,1 (\pm 16,54)	87	136	112 (\pm 14,58)	0,455
	deltaFC	15	41	27,2 (\pm 8,36)	11	45	25,7 (\pm 10,44)	0,706
	EVAdlr	5	39	19,6 (\pm 11,56)	20	83	47,6 (\pm 21,44)	0,001
Exercice Abs	Duréeex	240	240	240	36,6	240	147,59 (\pm 82,46)	0,006
	Fcmax	79	118	100,4 (\pm 13,7)	92	151	114,1 (\pm 16,25)	0,044
	deltaFC	6	37	21,5 (\pm 8,89)	10	56	26,4 (\pm 12,7)	0,331
	EVAdlr	0	39	8,1 (\pm 11,93)	29	74	44,5 (\pm 16,35)	0,0002

Picmax, pic de couple maximal ; PicRel, cible à 20% du pic de couple max ; FC repos, fréquence cardiaque de repos ; Rel, exercice à même cible relative ; Abs, exercice à même cible absolue ; Duréeex, durée de l'exercice ; Fcmax, fréquence cardiaque maximale pendant l'effort ; deltaFC, FCmax-FCrepos ; EVAdlr : EVA douleur musculaire.

Le ressenti subjectif de l'effort à même cible relative ne différait pas dans les deux groupes, alors qu'il était plus important lors de l'effort à même cible absolue pour les patients ($15,1 \pm 1,73$ vs $9,9 \pm 2,02$; $p < 0,01$). Ainsi dans le groupe DMB, l'effort Rel était ressenti moins difficile que l'effort Abs, la situation était inverse dans le groupe contrôle.

Le protocole a occasionné un effet indésirable chez un sujet contrôle qui a présenté un malaise vagal à la fin de l'exercice Rel. La compréhension du mécanisme de feedback a été satisfaisante.

Evaluation de l'oxygénation musculaire à l'effort

Les paramètres de cinétique de variation initiale de HHb sont présentés figure 4.

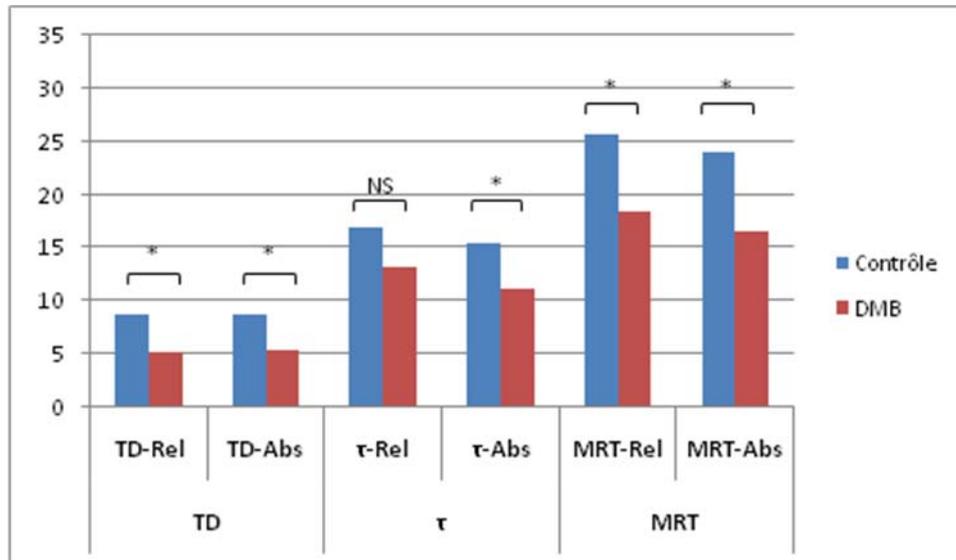


Figure 4 : Comparaison des paramètres de cinétique de variation initiale de HHb.

TD, délai de temps ; τ , constante de temps ; MRT, Temps de réponse moyen ; Rel, exercice à même cible relative ; Abs, exercice à même cible absolue.

NS, non significatif ; *, $p < 0,05$

Le délai de temps (TD) avant l'élévation de HHb était significativement plus court dans le groupe DMB dans les deux exercices ($5,2 \pm 2,1s$ vs $8,8 \pm 7,4s$ pour l'exercice Rel ; $5,5 \pm 2s$ vs $8,7 \pm 3,8s$ pour l'exercice Abs). La constante de temps τ était elle aussi inférieure dans le groupe DMB, de manière non significative pour l'exercice Rel ($P=0,082$) et significative pour l'exercice Abs ($11,1 \pm 2,7s$ vs $15,33 \pm 4,6s$). Le temps de réponse moyen (MRT) était significativement inférieur dans le groupe DMB pour les deux types d'exercice ($18,5 \pm 3,5s$ vs $25,6 \pm 8,02s$ pour l'exercice Rel ; $16,6 \pm 3s$ vs $24 \pm 6,4s$ pour l'exercice Abs). Dans chaque groupe, les valeurs des trois paramètres entre les deux exercices étaient identiques sauf pour τ -Abs dans le groupe DMB ($p=0,037$). La pente de désoxygénation n'était pas différente dans les deux groupes.

Lors des deux exercices, nous n'avons pas mis en évidence de différence de variations maximales de HHb, de volume sanguin et de TSI, tout comme de différence de TSI de repos et de variation de TSI. Les données de réoxygénation ($\frac{1}{2}TR$ et pente de réoxygénation) ne différaient également pas entre les deux groupes (annexe 8)

Evaluation de la déficience motrice et des paramètres de marche

La dimension D1 de la MFM était la plus déficitaire ($68,7 \pm 26,1\%$). La dimension D2 était cotée à $96,2 \pm 7,3\%$, D3 à $95,2 \pm 4,5\%$ et le score total à $84,8 \pm 13,2\%$.

La vitesse confortable de marche sur tapis GAITRITE était de $1,03 \pm 0,23\text{m/s}$, la vitesse maximale de $1,44 \pm 0,41\text{m/s}$, la cadence de $97,43 \pm 15$ pas/m. Le périmètre de marche au test de 6 minutes était de $414,7 \pm 107,2\text{m}$.

Liens de l'oxygénation musculaire...

Les paramètres de cinétique de désoxygénation étant les seuls discriminants entre les deux groupes, nous les avons retenus pour les analyses de corrélation au sein du groupe DMB.

Avec la tolérance globale de l'effort

Aucun de ces paramètres n'est lié à la durée d'exercice, à la fréquence cardiaque maximale, au delta de fréquence cardiaque et au ressenti subjectif de l'effort.

Avec les critères d'évaluation fonctionnelle des patients myopathes.

Les paramètres de cinétique de désoxygénation étant discriminants entre patients et contrôles, nous les avons pris en compte. Nous avons retrouvé une corrélation positive modérée à haute entre la constante de temps τ dans chaque exercice et la dimension D1 de la MFM, la vitesse de marche et la cadence à allure confortable ainsi que la distance au test de marche de 6 minutes (tableau IV). Ainsi la désoxygénation initiale était plus rapide chez les sujets DMB, et elle était d'autant plus rapide que la déficience motrice et l'altération fonctionnelle était importante.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les paramètres de désoxygénation et l'âge, la durée d'évolution de la maladie et la tolérance globale de l'effort.

Tableau IV: Corrélations entre τ et les autres paramètres d'évaluation.

	τ REL	τ ABS
MFM D1 (%)	0.794** (0.006)	0.636* (0.048)
Test de Marche 6 minutes	0.782** (0.008)	0.673* (0.033)
Vitesse de marche confortable (m/s)	0.709* (0.033)	0.685* (0.029)
Cadence de marche (pas/min)	0.709* (0.022)	0.782** (0.008)

() valeurs P

* Correlation significative à $P < 0.05$

** Correlation is significative à $P < 0.01$

DISCUSSION

Ce travail avait pour objectifs de décrire l'évolution des paramètres d'oxygénation musculaire lors d'un effort chez des patients atteints de DMB comparativement à des sujets sains, avec pour objectif principal la cinétique de désoxygénation initiale, et d'étudier les liens qu'il existe chez les patients DMB entre les paramètres musculaires d'oxygénation et : (1) la tolérance globale de l'effort, (2) les autres moyens d'évaluation de la déficience motrice et des limitations d'activité habituellement utilisés dans le cadre des maladies neuromusculaires.

L'étude montre que la cinétique de désoxygénation initiale mesurée par la NIRS semble plus rapide chez les patients DMB quelle que soit l'intensité de l'effort, et qu'elle paraît en partie liée au degré d'atteinte fonctionnelle. Les paramètres de réoxygénation musculaire et les niveaux maximaux de chaque paramètre issus de la NIRS ne semblent pas discriminants.

Cinétique de désoxygénation initiale

Les résultats des mesures de la cinétique de désoxygénation initiale confirment notre hypothèse principale. Une augmentation de HHb plus rapide peut être expliquée soit par un apport en O_2 plus lent, soit par une extraction plus importante. Comme nous l'avons vu, plusieurs auteurs ont mis en évidence un déficit de vasodilatation à l'effort dans les dystrophinopathies entraînant une baisse des apports sanguins. Chez la souris *mdx*, Thomas (1998) a fait cette constatation par technique doppler lors d'un exercice électro-induit d'un membre inférieur après stimulation adrénergique pharmacologique : le débit sanguin fémoral

était significativement plus altéré par la stimulation adrénergique chez les souris *mdx* que chez les souris saines. Par ailleurs, les résultats étaient comparables chez des souris n'exprimant pas de nNOS. Chez l'Homme, Sander (2000) est arrivé aux mêmes conclusions en utilisant la NIRS (avec comme critère la variation d'HbO₂) et en déclenchant une stimulation adrénergique réflexe par l'induction d'une pression négative autour des membres inférieurs placés dans une chambre pressurisée. Il a ainsi comparé 10 enfants DMD à 13 enfants sains au repos et au cours d'un exercice de flexion dynamique des doigts. Il existe chez le sujet et le rat sain une corrélation importante entre la baisse du signal HbO₂ induite par stimulation adrénergique au repos comme à l'exercice et la baisse du débit artériel fémoral (Fadel, 2004). Ainsi on peut supposer qu'il en est de même chez les patients atteints de dystrophinopathies. L'extraction de l'oxygène ne semble pas accrue chez ces derniers ; la souris *mdx* présente une fonction oxydative altérée (Kuznetsov, 1998), élément qui est abordé chez le patient DMD par Lucas-Héron (1995) mais des études plus précises manquent. Ainsi au final la désoxygénation plus précoce semble bien liée à un défaut d'apport en O₂ au début de l'exercice.

Cependant même si HbO₂ est bien corrélée à la baisse du débit sanguin fémoral comme nous l'avons vu, le lien avec HHb et en particulier ses paramètres de cinétique initiale ne peut être fait à priori. Il faudrait mesurer en parallèle le débit sanguin artériel fémoral, par exemple par doppler, et comparer le délai et l'intensité de variation de celui-ci entre les patients DMD et les contrôles. Le protocole d'exercice tel qu'il était établi ne permettait pas cette mesure mais elle s'avérera intéressante et permettra d'étayer la validité des critères de cinétique de désoxygénation comme marqueur du défaut de vasodilatation à l'effort.

Deux autres causes de baisse d'apport sanguin peuvent être évoquées. Les patients atteints de DMD peuvent présenter une insuffisance cardiaque responsable d'un bas débit pouvant participer à la baisse des apports. Dans notre échantillon, seul deux patients avaient une altération de la fonction ventriculaire gauche, dont un était asymptomatique (NYHA 1), et l'autre peu symptomatique (NYHA 2), donc ce cas est peu probable. La deuxième cause pourrait être une diminution de la capillarisation, mais même si les données manquent cela ne semble pas être le cas (Leinonen, 1979 ; Nguyen, 2005)

Afin de s'assurer du caractère spécifique du pattern de désoxygénation dans les dystrophinopathies, et de manière sous-jacente de la validation par cette technique de l'hypothèse d'une déficience de production de NO, des travaux doivent être menés d'une part sur d'autres dystrophinopathies associées à une déficience en NO (comme la myopathie de Duchenne, les dystrophies des ceintures...), et d'autre part sur des patients présentant une maladie neuromusculaire qui n'y est pas associée. En effet Finanger Hedderick (2010) a

montré que la perte d'expression sarcolemmale de nNOS pouvait se rencontrer dans ces dernières.

Les valeurs des mesures de désoxygénation (TD, τ et MRT) sont comparables chez les sujets sains à celles retrouvées par du Manoir (2010) lors d'un exercice isotonique du quadriceps et par Leclair (2008) et DeLorey (2003) lors d'exercices de pédalage. Par ailleurs nous montrons que ces valeurs paraissent indépendantes de l'intensité de l'exercice chez les patients DMB comme chez le sujet sain pour des intensités basses. Cet élément fait donc préférer pour plus de sécurité pour le patient un exercice à basse plutôt qu'à haute intensité.

Autres paramètres issus de la NIRS

Nous avons retrouvé des niveaux maximaux de HHb et de VS identiques entre sujets DMB et témoins lors de l'exercice à même cible absolue, comme l'avait montré Quaresima et Ferrari en 1998 en étudiant 23 patients atteints de dystrophinopathies (majoritairement Duchenne et Becker) et 10 sujets sains sur tapis roulant à vitesse constante, ou bien encore Sander en 2000 lors d'un exercice de flexion dynamique des doigts. Cependant cette égalité s'observe également et contre notre hypothèse initiale lors de l'exercice à même cible relative, pourtant inférieure pour les patients. Deux explications peuvent être avancées : premièrement, la différence entre les valeurs des cibles relatives (13Nm pour les patients DMB vs 34Nm pour les contrôles) n'est peut être pas assez importante, deuxièmement cela peut provenir de l'index d'oxygénation choisi. Sander a utilisé HbO₂ dont la variation est plus sensible avec le volume qu'HHb (De Blasi, 1994), ce qui peut majorer les différences. A notre connaissance aucune étude n'a comparé les variations maximales de VS au cours d'effort contre une même résistance relative chez les patients atteints de dystrophinopathie.

A notre connaissance, notre travail est le premier à inclure le TSI comme critère d'étude de l'oxygénation musculaire dans les dystrophinopathies. Ce paramètre, qui a l'avantage d'être un reflet quantitatif de l'oxygénation musculaire, ne paraît pas être discriminant. Ainsi son niveau de repos ne diffère pas et sa baisse est égale entre les groupes quelque soit le type d'effort. Le TSI étant calculé à partir des variations de HHb et HbO₂, les mêmes explications que pour la non variation d'HHb peuvent être avancées.

Les paramètres de réoxygénation sont identiques dans les deux groupes. Les mesures du demi temps de et du taux réoxygénation ont été validées chez le sujets sains lors d'exercices incrémentaux ou à haute intensité mobilisant une masse musculaire plus importante, ou bien encore après désoxygénation maximale induite par un garrot occlusif.

Dans ce cadre, un temps de réoxygénation plus court (Chance, 1992) et un taux de réoxygénation plus élevé (Ding, 2004) caractérisaient les sujets ayant une meilleure aptitude physique. Or notre protocole d'exercice à faible intensité, ciblé sur le quadriceps, ne reflète pas les capacités maximales des sujets ; l'aptitude physique, pourtant inférieure chez les patient DMB n'y est donc pas mesurée de manière adéquate.

Liens entre les paramètres de cinétique de désoxygénation et les autres paramètres d'évaluation

Nous avons mis en évidence un lien entre un des marqueurs temporels de désoxygénation, la constante de temps τ , et la vitesse confortable de marche, le périmètre de marche au test de 6 minutes et la cadence de marche, trois éléments en partie représentatifs de l'endurance et de l'indépendance fonctionnelle. Même si les déficiences ne se résument pas qu'aux quadriceps et que l'activité de marche peut être grevée par d'autres déficiences, musculaires ou non, ce lien entre un paramètre purement physiologique et un paramètre fonctionnel est à souligner. Le test de marche de 6 minutes est une mesure bien validée en réadaptation cardiaque et respiratoire où il est lié à l'autonomie fonctionnelle en vie quotidienne. Plus récemment introduite en ce qui concerne les dystrophinopathies, ses liens avec le statut fonctionnel dans les activités de vie quotidienne restent cependant à définir. Par ailleurs la plupart des activités de vie quotidienne demandent des efforts de durée brève et peu intenses mais répétitifs, au cours desquels la répétitivité d'une bonne adaptation musculaire est importante. Le déficit d'adaptation mis en évidence par les anomalies du pattern de désoxygénation peut ici prendre son sens et expliquer, en plus de la durée de l'effort, la fatigue musculaire accrue chez les patients atteints de maladie neuromusculaire (Féasson, 2006).

La constante de temps est aussi corrélée à la dimension D1 et au score total de MFM. La dimension D1 regroupe 12 items représentatifs de la station debout et des transferts, habituellement atteints dans les dystrophinopathies qui touchent de manière prédominante les muscles proximaux. La constante de temps pourrait donc être un marqueur de déficience musculaire mais cela reste à confirmer sur une plus grande échelle.

Autres paramètres mesurés durant l'effort

Ce travail a mis en évidence deux résultats annexes quant à la tolérance de l'effort. Le ressenti subjectif de l'effort est le même pour un exercice à même cible relative dans notre population, ce qui témoigne d'une même adaptation centrale et périphérique, mais il est plus important comme on peut s'y attendre pour l'exercice à même cible absolue qui représente un effort rapporté aux capacités maximales plus important chez les patients que chez les contrôles.

Par ailleurs le niveau plus important des douleurs musculaires à l'effort confirme les données de la littérature sur leur fréquence et leur retentissement chez les patients DMB (Drouet, 2006 ; Guy-Coichard, 2008). Un patient présentait d'ailleurs uniquement un tableau de douleurs à l'effort avec des capacités musculaires normales.

Intérêts de la méthode

L'étude des paramètres de cinétique de désoxygénation initiale semble avoir un intérêt dans l'évaluation des patients atteints de dystrophinopathies, tant dans l'évaluation physiopathologique de l'adaptation vasculaire à l'effort que par ses liens avec l'endurance musculaire. Notre protocole d'étude allie les intérêts de la NIRS et ceux de l'exercice à charge constante basse.

La NIRS permet une mesure continue, simple et non invasive de l'oxygénation musculaire dans les vaisseaux de petits calibres, où se fait en particulier justement l'action du NO et du système nerveux autonome, alors que les techniques hémodynamiques conventionnelles étudient les gros troncs, souvent de manière invasive (sauf pour le doppler), et se prêtent peu à des mesures durant l'effort. Enfin la résolution spatiale de la NIRS est excellente si bien qu'elle ne mesure que le muscle sous jacent. La technique utilisée jusqu'alors, basée sur l'induction d'une stimulation adrénargique pharmacologique (Fadel, 2004) ou réflexe (Sander, 2000), nécessite un temps d'exercice et des besoins matériels importants et ne peut se concevoir dans toutes les équipes de recherche et encore moins en pratique clinique. Le choix du signal d'HHb comme critère d'évaluation, qui est moins variable et dont la modélisation est validée par de nombreux travaux, permet de simplifier l'évaluation et de limiter les biais des mesures de niveaux quantitatifs des signaux NIRS au premier rang duquel se situe l'épaisseur des tissus sous cutanés. En effet, même si une limite de 15mm est admise pour s'assurer de la validité des mesures (Matsushida, 1998),

VanBeekvelt (2001b) a montré une influence négative de l'épaisseur des tissus adipeux avant cette barrière de 15mm. Les paramètres temporels ne sont eux pas influencés. Ensuite les mesures de cinétique sont réalisées au début de l'exercice ce qui ne nécessite pas une endurance importante. Enfin l'appareil de NIRS que nous avons utilisé utilise une transmission bluetooth entre la sonde et le récepteur, et n'entraîne ainsi aucune gêne pour le sujet.

L'exercice à charge constante basse offre les avantages d'être facilement réalisable et de ne solliciter que modérément les capacités cardiovasculaires. Nous avons choisi dans le cadre de ce travail un exercice isocinétique concentrique du quadriceps ; nous nous sommes portés sur ce muscle car il est l'un des plus atteints par la maladie, le choix de l'exercice isocinétique est quand à lui motivé par plusieurs éléments : premièrement il autorise une mesure conjointe de la force musculaire, ensuite il permet de réaliser un exercice strictement limité au quadriceps en contrôlant son activation effective (ce qui n'est pas possible sur un exercice de tapis ou de vélo), et enfin parce que le biofeedback permet de réaliser un exercice calibré contrôlé par l'examineur. Même si cela nous a permis de recruter un échantillon homogène en performance, un des inconvénients de ce choix est qu'il impose de recruter des patients dont la force quadricipitale est au moins cotée à 4/5, or les patients atteints de maladie neuromusculaires présentent un spectre de d'atteinte clinique étendu dans lequel bon nombre présentent une perte musculaire et fonctionnelle majeure, et qui ne peuvent habituellement pas être évalués par les méthodes habituelles (test de marche, mesure isocinétique...). Une solution pourrait être une modification du protocole d'exercice isocinétique classique vers un mode actif aidé tel que l'a développée Tiffreau (2007), ou bien encore la réalisation d'un exercice sur tapis ou vélo faisable par des patients plus déficients, ou d'un exercice des membres supérieurs s'ils sont plus préservés.

La faible intensité de l'exercice limite les contre-indications liées à l'effort, les risques cardiaques chez ces patients potentiellement atteints de troubles du rythme cardiaque, entraîne moins d'inconfort pour le patient et permet l'évaluation d'un plus grand nombre de patients.

Limites et critiques méthodologiques.

La première d'entre elles porte sur le faible nombre de patients inclus. Nous espérions l'inclusion de 12 patients mais seuls 10 sur une cohorte suivie d'environ 50 patients ont répondu aux critères d'inclusion. Ce faible effectif pose un problème de puissance statistique et, couplé au fait que nous avons sélectionné une population particulière (DMB marchants),

un problème de représentativité. Nous n'avons pas réalisé de calcul à priori du nombre de sujets à inclure car nous ne pouvions avoir d'idée sur la différence escomptée et que cela n'aurait pas modifié le nombre de sujets que nous aurions inclus.

La seconde limite porte sur l'extrapolation des résultats à la population des personnes atteintes de DMB, et comprend plusieurs aspects : la petite taille de l'échantillon, notre choix de recruter des patients non sévèrement atteints, la grande proportion de patients présentant une anomalie génétique de la zone d'interaction avec la nNOS et notre protocole d'exercice particulier. D'autre part, la littérature manque de données recueillies spécifiquement chez les personnes atteintes de DMB et nous avons dû extrapoler les données issues de l'étude de patients atteints de myopathie de Duchenne et du modèle animal de DMD, la souris *mdx*, qui n'en reproduit que partiellement les caractéristiques.

La sensibilité des paramètres semi-quantitatifs de la NIRS aurait pu être meilleure en exprimant les variations de chaque signal (HHb, HbO₂ et VS) en pourcentage du maximal de désoxygénation lors d'une épreuve de garrot artériel (Ferrari, 2004). Bien que cette technique affine les comparaisons interindividuelles, elle a l'inconvénient d'être douloureuse, possiblement pourvoyeuse de lésions musculaires et aurait été mal acceptée chez nos patients.

Nous avons déjà évoqué l'intérêt d'une mesure conjointe de débit artériel fémoral au repos et durant l'exercice, pour laquelle la technique doppler pourrait convenir (Fadel, 2004). Elle permettrait de s'assurer du lien entre la précocité de la désoxygénation et l'insuffisance d'apport et asseoir notre hypothèse. Le doppler fémoral mesurant le débit sur un gros tronc, sans présager de la part relative de la perfusion de chaque groupe musculaire en aval, l'exercice isocinétique isolé du quadriceps a un intérêt majeur comparé à des exercices plus globaux comme le pédalage ou le tapis : la majeure partie de la variation de débit sanguin ne peut être liée qu'à une variation de perfusion du quadriceps puisque les autres groupes musculaires sont au repos. La mesure des échanges gazeux pulmonaires permettrait par ailleurs de comparer l'adaptation pulmonaire et musculaire au début de l'effort comme DeLorey (2003) l'a fait chez le sujet sain.

CONCLUSION

Ce travail confirme l'intérêt de la NIRS dans l'évaluation des patients atteints de dystrophinopathies. Il met l'accent sur une méthode simple et accessible, l'étude des paramètres de cinétique de désoxygénation, comme élément discriminant entre sujets sains et sur ses liens avec la déficience et l'endurance musculaire en vie quotidienne. La désoxygénation musculaire plus précoce chez les patients DMB semble confirmer l'hypothèse d'une insuffisance de vasodilatation par déficience en NO dans cette population. Cette méthode mérite cependant d'être validée sur une plus large population et vis-à-vis d'autres critères notamment hémodynamiques. Il faudra par ailleurs s'assurer de sa spécificité en étudiant des populations présentant une déficience motrice sans atteinte de la production de NO. Elle pourrait constituer un critère d'évaluation des essais thérapeutiques qu'ils soient médicamenteux (ciblés ou symptomatiques) ou qu'ils reposent sur la thérapie par l'exercice.

BIBLIOGRAPHIE

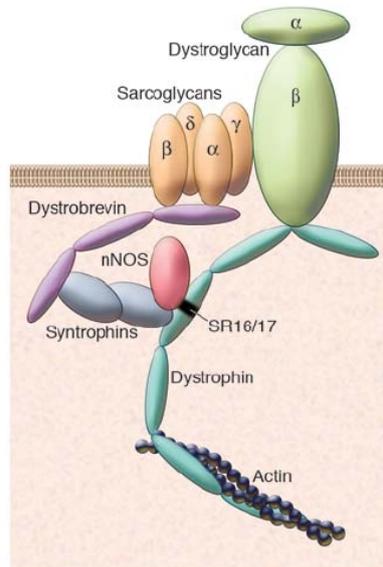
- Allen, D.G., 2001. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiologica Scandinavica*, 171(3), p.311-319.
- Allikian, M.J. & McNally, E.M., 2007. Processing and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, 8(3), p.177-183.
- Asai, A. et al., 2007. Primary Role of Functional Ischemia, Quantitative Evidence for the Two-Hit Mechanism, and Phosphodiesterase-5 Inhibitor Therapy in Mouse Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*, 2(8), p.e806.
- Bérard, C. et al., 2005. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 15(7), p.463-470.
- Bhambhani, Y.N., 2004. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquée*, 29(4), p.504-523.
- Boushel, R. et al., 2001. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 11(4), p.213-222.
- Chance, B. et al., 1992. Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. *The American Journal of Physiology*, 262(3 Pt 1), p.C766-775.
- Dawes, H. et al., 2006. A pilot randomised controlled trial of a home-based exercise programme aimed at improving endurance and function in adults with neuromuscular disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(8), p.959-962.
- De Blasi, R.A. et al., 1994. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *Journal of Applied Physiology*, 76(3), p.1388-1393.
- Deconinck, N. & Dan, B., 2007. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatric Neurology*, 36(1), p.1-7.
- DeLorey, D.S., Kowalchuk, J.M. & Paterson, D.H., 2003. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *Journal of Applied Physiology*, 95(1), p.113-120.
- Ding, H. et al., 2001. Non-invasive quantitative assessment of oxidative metabolism in quadriceps muscles by near infrared spectroscopy. *British Journal of Sports Medicine*, 35(6), p.441-444.
- Drouet, A. et al., 2002. Place du syndrome d'intolérance musculaire à l'exercice dans la dystrophie musculaire de Becker. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*, 31(5), p.197-201.
- du Manoir, G.R. et al., 2010. Kinetics of VO₂ limb blood flow and regional muscle deoxygenation in young adults during moderate intensity, knee-extension exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 108(3), p.607-617.
- Dupont-Versteegden, E.E. et al., 1994. Does muscular dystrophy affect metabolic rate? A study in mdx mice. *Journal of the Neurological Sciences*, 121(2), p.203-207.
- Fadel, P.J. et al., 2004. Noninvasive assessment of sympathetic vasoconstriction in human and rodent skeletal muscle using near-infrared spectroscopy and Doppler ultrasound. *Journal of Applied Physiology*, 96(4), p.1323 -1330.
- Féasson, L. et al., 2006. Fatigue et affections neuromusculaires. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 49(6), p.289-300.
- Féasson, L. et al., 2010. Thérapie par l'exercice et myopathies. *Revue Neurologique*, 166(3), p.269-278.
- Fernandez C, Halbert C, Maues de Paula A, Figarella-Branger D, Chabrol B, Pellissier J-F. Dystrophies Musculaires liées au gène DMD : myopathie de Duchenne, myopathie de Becker, formes féminine et atypiques. *EMC (ElsevierMasson SAS, Paris), Neurologie*, 17-175-B-10, 2010.
- Ferrari, Marco, Mottola, L. & Quaresima, V., 2004. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquée*, 29(4), p.463-487.
- Ferreira, J.C.B. et al., 2010. Aerobic exercise training improves Ca²⁺ handling and redox status of skeletal muscle in mice. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 235(4), p.497-505.

- Finanger Hedderick, E.L. et al., 2011. Loss of sarcolemmal nNOS is common in acquired and inherited neuromuscular disorders. *Neurology*, 76(11), p.960-967.
- Grassi, B. et al., 2003. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *Journal of Applied Physiology*, 95(1), p.149-158.
- Grassi, B. et al., 2007. Impaired oxygen extraction in metabolic myopathies: detection and quantification by near-infrared spectroscopy. *Muscle & Nerve*, 35(4), p.510-520.
- Guy-Coichard, C. et al., 2008. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(1), p.40-50.
- Heydemann, A. & McNally, E., 2009. NO more muscle fatigue. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(3), p.448-450.
- Kaczor, J.J. et al., 2007. Low intensity training decreases markers of oxidative stress in skeletal muscle of mdx mice. *Free Radical Biology & Medicine*, 43(1), p.145-154.
- Kaido, M. et al., 1991. Muscle histology in Becker muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 14(11), p.1067-1073.
- Kawaguchi, K. et al., 2006. Vastus lateralis oxygenation during prolonged cycling in healthy males. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 31(1), p.48-55.
- Kobayashi, Y.M. et al., 2008. Sarcolemma-localized nNOS is required to maintain activity after mild exercise. *Nature*, 456(7221), p.511-515.
- Koga, S. et al., 2007. Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 103(6), p.2049-2056.
- Kuznetsov, A.V. et al., 1998. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of the dystrophin-deficient mdx mouse. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 183(1-2), p.87-96.
- Lai, Y. et al., 2009. Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(3), p.624-635.
- Leclair E. Spécificités de l'aptitude physique chez l'enfant : approche physiologique et comparative. Th Doctorat, Lille 2; 2008.
- Leinonen, H. et al., 1979. Capillary circulation and morphology in Duchenne muscular dystrophy. *European Neurology*, 18(4), p.249-255.
- Lucas-Heron, B., 1995. Muscular degeneration in Duchenne's dystrophy may be caused by a mitochondrial defect. *Medical Hypotheses*, 44(4), p.298-300.
- Matsushita, K. & Okada, E., Influence of adipose tissue on near infrared oxygenation monitoring in muscle. Dans *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vol.20 Biomedical Engineering Towards the Year 2000 and Beyond*. Hong Kong, China, p. 1864-1867.
- McCully, K.K. & Hamaoka, T., 2000. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 28(3), p.123-127.
- McDonald, C.M. et al., 2010. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 41(4), p.500-510.
- Nguyen, F. et al., 2005. Microvessel density in muscles of dogs with golden retriever muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 15(2), p.154-163.
- Petrof, B.J., 2002. Molecular pathophysiology of myofiber injury in deficiencies of the dystrophin-glycoprotein complex. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 81(11 Suppl), p.S162-174.
- Quaresima V, Pizzi A, Sfarenì R, Ferrari A, Ferrari M. Tissue oxygenation in muscular dystrophy patients by near infrared spectroscopy, *Neuromuscular Disorders* 1996;6:S29. Abstract.
- Quaresima, V. & Ferrari, Marco, 1998. Assessment of quadriceps oxygenation in patients with myopathies by near red infrared spectroscopy. *Neurology*, 51(4), p.1238-1239.
- Quaresima, V., Komiyama, T. & Ferrari, Marco, 2002. Differences in oxygen re-saturation of thigh and calf muscles after two treadmill stress tests. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 132(1), p.67-73.
- Rando, T A et al., 1998. Muscle cells from mdx mice have an increased susceptibility to oxidative stress. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 8(1), p.14-21.
- Rando, Thomas A, 2002. Oxidative stress and the pathogenesis of muscular dystrophies. *American*

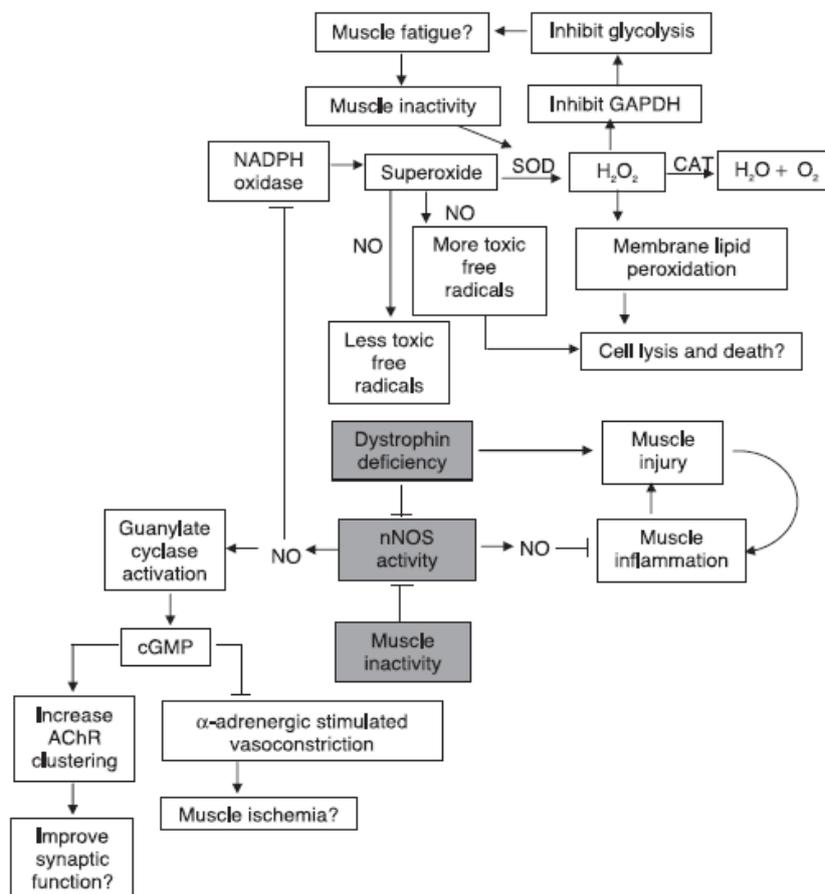
- Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 81(11 Suppl), p.S175-186.
- Sander, M et al., 2000. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(25), p.13818-13823.
- Shibuya, K.-ichi, Tanaka, J. & Ogaki, T., 2004. Muscle oxygenation kinetics at the onset of exercise do not depend on exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology*, 91(5-6), p.712-715.
- Suzuki, S., 1999. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. Dans *Proceedings of SPIE. Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue III*. San Jose, CA, USA, p. 582-592.
- Sveen, M.L. et al., 2008. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 11), p.2824-2831.
- Thomas, G D et al., 1998. Impaired metabolic modulation of alpha-adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(25), p.15090-15095.
- Tidball, J.G. & Wehling-Henricks, M., 2007. The role of free radicals in the pathophysiology of muscular dystrophy. *Journal of Applied Physiology*, 102(4), p.1677-1686.
- Tiffreau, V. et al., 2007. Isokinetic muscle testing for weak patients suffering from neuromuscular disorders: a reliability study. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 17(7), p.524-531.
- van Beekvelt, M.C. et al., 2001a. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 90(2), p.511-519.
- van Beekvelt, M.C. et al., 2001b. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clinical Science*, 101(1), p.21-28.
- Voet, N.B. et al., 2010. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. Dans *The Cochrane Collaboration & N. B. Voet, éd. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

ANNEXES

Annexe 1 : Complexe de la dystrophine et interactions avec la nNO Synthase (nNOS) (Heydemann et McNally, 2009).



Annexe 2 : Représentation schématique des différentes voies par lesquelles la déficience de la nNOS et la baisse de production de NO conduisent à la déficience musculaire dans les dystrophinopathies (Tidball et Wehling-Henricks, 2007).



Annexe 3 : adaptation du testing musculaire du MRC en échelle catégorielle ordinale

<i>Valeur du testing</i>		<i>Cotation adaptée</i>
0	Aucun mouvement	1
1	Contraction musculaire visible mais pas de mouvement	2
1+	Très léger mouvement	3
2-	Identique à 2 mais mouvement incomplet	4
2	Le muscle mobilise l'articulation si la gravité est éliminée, dans toute l'amplitude	5
2+	Identique à 3 mais mouvement incomplet ne dépassant pas 50% du débattement angulaire	6
3-	Identique à 3 mais mouvement incomplet dépassant 50% du débattement angulaire	7
3	Le muscle est capable de mobiliser le segment de membre contre la gravité	8
3+	Le muscle est capable de résister temporairement puis cède brutalement	9
4-	Identique à 4 mais plus faible	10
4	Le muscle permet de mobiliser le segment de membre contre la gravité	11
4+ ou 4s	Identique à 4 mais plus fort	12
5-	Légère faiblesse	13
5	Force normale	14

Annexe 4 : Echelles de Brooke et de Vignos

Score de Brooke (Brooke Upper Extremity Rating Scale)

- 1 : Partant de la position bras le long du corps, le sujet peut pratiquer une abduction des membres supérieurs afin que les mains se rejoignent au-dessus de la tête à la verticale.
- 2 : Le sujet peut joindre les deux sur la tête en fléchissant les coudes ou en utilisant des compensations musculaires.
- 3 : Ne peut mettre les mains sur la tête, mais peut porter un verre d'eau à la bouche (à deux mains si nécessaire).
- 4 : Le sujet peut porter les mains à la bouche, mais ne peut y porter un verre d'eau.
- 5 : Le sujet ne peut pas porter les mains à la bouche, mais peut tenir un crayon ou ramasser une pièce de monnaie sur la table.
- 6 : Aucune fonction usuelle des mains.

Brooke, 1983

Grades Fonctionnels de Vignos

- 1 : Marche et monte les escaliers sans aide.
- 2 : Marche et monte les escaliers à l'aide d'une rampe.
- 3 : Marche et monte les escaliers lentement à l'aide d'une rampe (plus de 12 secondes pour 4 marches standard).
- 4 : Marche sans aide technique et se lève d'une chaise, mais ne peut pas monter les

escaliers.

5 : Marche sans aide technique ne peut pas monter les escaliers ni se lever d'une chaise.

6 : Marche avec une aide technique ou marche indépendamment avec des orthèses longues.

7 : Marche avec des orthèses longues mais a aussi besoin d'une aide technique pour préserver son équilibre.

8 : Se tient debout avec des orthèses mais ne peut pas marcher même avec aide technique.

9 : Est astreint au fauteuil roulant.

10 : Est confiné au lit

Vignos, 1963

Annexe 5 : Installation du sujet sur le dynamomètre isocinétique



Annexe 6 : Sonde de NIRS PORTAMON (Artinis Medical systems®, Zetten, The Netherlands). Vue inférieure, permettant de voir les 3 diodes émettrices (4) et le photorécepteur (5).



Annexe 7 : Protocole de positionnement de la sonde de NIRS. La sonde était positionnée sur le muscle vaste latéral à mi distance du grand trochanter et du condyle latéral, puis fixée par deux velcros (A) renforcé d'un jersey compressif (B). Enfin un tissu noir opaque prévenait toute contamination lumineuse (C).



Annexe 8 : comparaison des critères de réoxygénation et des variations de HHb, VS et TSI

		Témoins			Patients DMB			p
		Min	Max	Moyenne (±DS)	Min	Max	Moyenne (±DS)	
<u>Exercice</u>	$\frac{1}{2}$ TR	2,90	30,60	14,65 (±9)	5,40	26,50	11,82 (±6,96)	0,35
	Penteréox	0,08	0,45	0,20 (±0,11)	0,07	0,74	0,32 (±0,21)	0,12
	DeltaHHbmax	2,13	13,05	6,25 (±4,10)	2,81	11,63	6,87 (±3,37)	0,63
	DeltaVSmax	1,25	11,59	4,82 (±3,16)	-1,79	11,51	5,59 (±4,67)	0,57
<u>Rel</u>	TSIrepos	63,42	74,09	67,20 (±3,69)	63,20	76,62	70,03 (±4,7)	0,15
	TSImin	42,76	69,02	58,96 (±7,57)	50,51	70,67	60,61 (±5,35)	0,54
	DeltaTSImax	2,95	20,66	8,24 (±5,61)	3,23	13,92	9,43 (±3,57)	0,47
<u>Exercice</u>	$\frac{1}{2}$ TR	4,00	39,10	14,60 (±10,9)	6,40	29,80	12,86 (±6,63)	0,67
	Penteréox	0,04	0,35	0,18 (±0,11)	0,10	0,66	0,29 (±0,17)	0,08
	DeltaHHbmax	1,11	11,98	4,76 (±3,39)	1,28	10,89	5,63 (±2,88)	0,47
	DeltaVSmax	0,49	8,99	3,91 (±2,99)	-3,66	10,60	3,76 (±4,44)	0,9
<u>Abs</u>	TSIrepos	64,01	76,64	68,22 (±3,64)	63,06	79,30	71,53 (±5,38)	0,13
	TSImin	46,66	73,28	62,32 (±6,90)	52,29	73,50	62,35 (±5,76)	0,99
	DeltaTSImax	0,42	18,03	5,91 (±4,9)	4,49	14,07	9,19 (±2,8)	0,07

$\frac{1}{2}$ TR, demi temps de réoxygénation ; Penteréox, pente de réoxygénation ; DeltaHHbmax, variation maximale de HHb, DeltaVSmax, variation maximale du VS ; TSImin, TSI minimal ; DeltaTSImax, variation maximale de TSI