

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE



Année 2001

Thèse n° 353.

**ACIDES AMINÉS RAMIFIÉS ET RÉENTRAÎNEMENT DES
PATIENTS BRONCHITIQUES CHRONIQUES
OBSTRUCTIFS**

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

le 17 décembre 2001

par

Marie - Pierre BERNARD

née le 18 juillet 1970 à Niort (Deux-Sèvres)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur HABRIOUX G. Président

Monsieur le Professeur MENIER R. Juge

Monsieur le Docteur TALMUD J. Juge

spécialiste en rééducation fonctionnelle, Docteur ès lettres

Monsieur CARDI P. , Maître de conférences..... Juge

Monsieur LÉVEILLÉ-NIZEROLLE T. Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

A notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur G. Habrioux
Professeur des Universités, Biochimie Fondamentale
Doyen de la Faculté de Pharmacie

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de présider ce Jury de
soutenance.

Nous avons beaucoup appris à votre contact par
l'intermédiaire de vos cours.

Veillez accepter l'expression de notre profond
respect.

A Monsieur le Professeur R. MENIER
Professeur des Universités, Physiologie
Praticien Hospitalier
Chef de Service

Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour
l'aide que vous m'avez apportée et pour la
disponibilité dont vous avez fait preuve à mon
égard.

Vous avez contribué de manière fondamentale à
la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jérôme TALMUD
Spécialiste en rééducation fonctionnelle
Docteur ès lettres
Centre Médical TOKI-EDER, Cambo les Bains

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements
pour avoir réalisé l'étude expérimentale de cette
Thèse, au Centre Médical Toki-Eder, avec toute la
disponibilité et la compétence qui vous
caractérisent.

Soyez assuré de mon profond respect.

A tout le personnel du Centre Médical Toki-Eder à Cambo,
A Madame Eliane AIZPURU,
Directrice du Centre Médical Toki-Eder

Toute ma reconnaissance pour l'accueil que vous
m'avez réservé lors de ma visite au Centre
Médical Toki-Eder et pour votre gentillesse.

A Monsieur P. CARDI
Maître de Conférences des Universités
Service de Physiologie,
Faculté de Pharmacie de Limoges

Vous avez accepté avec une grande gentillesse de
siéger dans mon jury de thèse.

Soyez en remercié et assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur Thierry LEVEILLE-NIZEROLLE
Directeur du Laboratoire ACM
9 bis bd Jean Jaurès
92100 BOULOGNE

Vous avez permis l'étude expérimentale de cette
thèse en fournissant gracieusement le Centre
Médical Toki-Eder en acides aminés ramifiés.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me
faites et vous remercie de votre présence.

A Simon

Avec tout mon amour, pour toujours.

A mes parents

Cette thèse est l'aboutissement des longues études que vous m'avez permis de poursuivre. Merci pour le soutien et la confiance que vous m'avez témoignés pendant toutes ces années.

A mon frère et Natacha

A Frédérique et à notre amitié

A Aline et Nicolas

A Alain

PLAN

INTRODUCTION

1ère PARTIE : LES BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

1- Définitions

2- Epidémiologie et facteurs de risque des BPCO

3- Physio-pathologie des BPCO

3.1. Mécanique ventilatoire

3.2. Echanges gazeux pulmonaires

4- Exploration Fonctionnelle Respiratoire

4.1. Modifications des volumes pulmonaires statiques

4.2. Les tests d'expiration forcée

4.3. La résistance aérienne

4.4. Les tests de réversibilité bronchique

4.5. Transfert alvéolo-capillaire (TLO₂ et TLCO)

4.6. Les propriétés élastique du poumon

4.7. Les gaz du sang artériel

4.8. Les épreuves d'effort à charge croissante

2ème PARTIE : LA REEDUCATION-READAPTATION DES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

1- Définition

2- Les composantes principales de la rééducation-réadaptation

2.1. Le réentraînement

2.2. La kinésithérapie ventilatoire

3- Les résultats classiquement attendus

3.1. Les effets de l'entraînement sur la fonction respiratoire

3.2. Retentissement des programmes thérapeutiques sur la qualité de vie

3ème PARTIE : LA DENUTRITION DE L'INSUFFISANT RESPIRATOIRE CHRONIQUE

1- Evaluation nutritionnelle de l'insuffisant respiratoire chronique

2- Mécanismes de la dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique

3- Conséquences de la dénutrition dans l'insuffisance respiratoire chronique

4- Données classiques concernant les effets respiratoires des apports nutritionnels chez l'insuffisant respiratoire chronique obstructif

5- Données récentes concernant le métabolisme intermédiaire de la musculature squelettique de l'insuffisant respiratoire chronique

6- Supplémentation nutritionnelle et exercice

7- Dénutrition et hormones anabolisantes

4ème PARTIE : LES ACIDES AMINES RAMIFIES

1- Définition

2- Métabolisme des acides aminés ramifiés dans l'organisme

- 2.1. Métabolisme intestinal
- 2.2. Métabolisme hépatique
- 2.3. Métabolisme musculaire

3- Actions physiologiques des acides aminés ramifiés

- 3.1. Effets sur le métabolisme protéique
- 3.2. Effets sur le métabolisme intermédiaire
- 3.3. Effets respiratoires de l'administration d'acides aminés ramifiés

4- Supplémentation en acides aminés ramifiés et performances physique

5- Supplémentation en acides aminés ramifiés et exercice en haute altitude

5ème PARTIE : L'EXPERIENCE DU CENTRE MEDICAL TOKI-EDER

1- Les modalités du réentraînement

2- Protocole initial

3- La seconde expérimentation du Centre Médical Toki-Eder

4- Résultats

5- Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LEXIQUE

INTRODUCTION

Les insuffisants respiratoires chroniques sont en majorité des bronchiteux obstructifs d'origine tabagique ou asthmatique. Les bronchiteux chroniques représentent 5 pour 100 de la population générale et 15 pour 100 d'entre eux ont une obstruction franche entrant dans le cadre des bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Les nombreux travaux de ces vingt dernières années ont abouti à l'élaboration progressive du concept de réhabilitation respiratoire, dont la pièce maîtresse est le réentraînement par des exercices. Le réentraînement est maintenant parfaitement codifié et procure des améliorations franches.

La dénutrition peut avoir un retentissement important sur l'appareil ventilatoire et le muscle squelettique, aussi l'amélioration de l'état nutritionnel est une autre composante de la réhabilitation.

Une étude a été effectuée au Centre Médical TOKI-EDER à Cambo, au cours de laquelle 50 patients bronchitiques chroniques obstructifs ont été supplémentés en acides aminés ramifiés (AAR) pendant leur cure de réentraînement.

L'idée de tenter cet essai s'est dégagée progressivement d'un faisceau d'arguments basés sur :

- l'influence de l'exercice sur le métabolisme protéique.
- le rôle des AAR sur le métabolisme musculaire.
- les effets de la supplémentation en AAR sur la performance physique et plus particulièrement lors de l'exercice en haute altitude.
- les relations entre nutrition et insuffisance respiratoire.

Le but de cette expérimentation est de détecter une influence des AAR en chronique sur les performances du patient ($\dot{V}O_2$ max ou SL, puissance maximale atteinte...). De tels essais ont été rarement tentés jusqu'à présent, et apparemment seulement en milieu sportif.

1ère PARTIE

LES BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

1. Définitions

Les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) forment un ensemble inhomogène d'affections définies par une limitation expiratoire permanente des débits aériens due à une bronchite chronique ou à un emphysème. L'obstruction bronchique est généralement progressive, mais elle peut s'accompagner d'une hyperréactivité bronchique et être partiellement réversible [1].

L'asthme, défini par la réversibilité de l'obstruction est exclu de cette définition, bien que certaines BPCO aient une composante réversible franche; toutefois certains asthmatiques développent au fil du temps une obstruction irréversible et doivent être considérés comme bronchiteux chroniques obstructifs [2].

La bronchite chronique est définie par une toux et une expectoration observées au mois 3 mois par an pendant au moins 2 années consécutives alors que les autres causes de toux chronique ont été exclues [3].

L'emphysème est défini anatomiquement comme une "condition du poumon caractérisée par l'élargissement anormal des espaces aériens au-delà de la bronchiole terminale, accompagné par une destruction des parois alvéolaires et sans fibrose évidente" [4].

Les bronchiteux chroniques et les emphysémateux sans limitation des débits aériens ne doivent pas être classés comme atteints de BPCO .

D'autres causes d'obstruction bronchique, comme la mucoviscidose et la bronchiolite oblitérante, sortent également du cadre des BPCO .

Les BPCO sont de loin la cause la plus fréquente d'obstruction bronchique chronique.

2. Epidémiologie et facteurs de risque des BPCO

En France, la prévalence de la bronchite chronique est estimée à 5 pour 100 dans la population générale [5]. 15 pour 100 seulement de ces bronchiteux ont une obstruction franche entrant dans le cadre des BPCO, avec une nette prédominance masculine.

La mortalité par BPCO est de l'ordre de 2 1/2 pour 100, elle a fortement augmenté depuis une trentaine d'années, bien qu'elle soit encore sous-estimée puisque l'insuffisance cardiaque droite, étape ultime des BPCO, est classée comme décès par cardiopathie.

Le principal facteur de risque est, bien entendu et de loin, le tabac. Le lien statistique entre tabagisme et BPCO a été clairement démontré.

Une étude menée à Londres en 1976, sur des sujets fumeurs et des non-fumeurs suivis pendant 8 ans, a permis d'affirmer que le tabac est la cause principale de l'obstruction bronchique chronique irréversible des voies aériennes [6].

Une autre étude aux Etats-Unis en 1984 conclut que 80 à 90 pour 100 des BPCO sont attribuables à la cigarette [7]. 15 pour 100 seulement des fumeurs développent une obstruction bronchique sans explication patente, ce qui suggère une susceptibilité individuelle particulière. Le déclin annuel du VEMS (volume expiratoire maximal à la fin de la première seconde d'expiration de la capacité vitale) est d'environ 30 millilitres chez les non-fumeurs, 50 millilitres chez la plupart des fumeurs et 150 millilitres chez les fumeurs particulièrement susceptibles.

D'autres facteurs de risques ont été démontrés ou seulement suspectés, la pollution atmosphérique (SO₂ - NO₂ - O₃ - particules acides), les infections bronchiques microbiennes ou virales, les risques professionnels (poussières ou gaz), les infections respiratoires de la petite enfance, le déficit en alpha-1-antitrypsine, l'hyperréactivité bronchique.

3. Physio-pathologie des BPCO

Trois entités clinico-pathologiques peuvent être individualisées [2] :

- la bronchite chronique, qui atteint les grosses voies aériennes.

- l'emphysème, qui atteint le parenchyme.
- la maladie des petites voies aériennes, qui atteint les bronchioles.

3.1. Mécanique ventilatoire

Le handicap respiratoire des BPCO dépend d'abord des modifications des propriétés mécaniques des voies aériennes et des espaces aériens. Le débit expiratoire ($\dot{V}_E = \Delta P/R$) est déterminé par la pression motrice et la résistance des voies aériennes.

Dans les BPCO, la résistance des voies aériennes inférieures à 3 millimètres de diamètre interne semble plus que doublée par rapport à celle des sujets normaux [8]. Deux facteurs concourent à réduire le calibre des bronches; l'épaississement des parois bronchiques et la diminution de la force de rétraction élastique du parenchyme qui réduit les forces de distension appliquées sur la paroi externe des voies aériennes intrathoraciques.

Deux mécanismes tentent de compenser la limitation des débits expiratoires : l'allongement du temps expiratoire à même fréquence ventilatoire et une ventilation au repos à haut volume courant.

Le résultat de la contraction des muscles ventilatoires dépend de la force de contraction de ces muscles et de l'impédance que ceux-ci doivent vaincre (de la charge mécanique contre laquelle ils s'exercent).

L'impédance du système mécanique ventilatoire passif est augmentée, cependant que la capacité du diaphragme à générer une force pour une même contraction nerveuse est altérée par le raccourcissement et l'aplatissement du muscle dûs à l'hyperinflation.

L'hypothèse d'une fatigue chronique du diaphragme dans la BPCO en état stable a été soulevée, les bronchiteux chroniques obstructifs paraissent plus près que les sujets normaux du seuil de la charge inspiratoire susceptible d'entraîner une fatigue ventilatoire.

L'emphysème altère le squelette conjonctif du poumon, ce qui entraîne une diminution de son élasticité. Le volume de relaxation du système poumon-paroi est augmenté, de même que la compliance pulmonaire mesurée par méthode statique, ce qui traduit une distensibilité accrue du poumon.

3.2. Echanges gazeux pulmonaires

Quatre mécanismes déterminent les anomalies de l'hématose [2] :

- l'élargissement de la distribution des rapports ventilation-perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}) régionaux
- l'hypoventilation alvéolaire
- le shunt vrai à l'étape pulmonaire ou cardiaque
- l'insuffisance diffusionnelle de l'oxygène

Dans les BPCO, l'inhomogénéité des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} est le principal mécanisme à l'origine des anomalies des gaz du sang artériel, à l'état stable comme lors des décompensations aiguës, surtout en ce qui concerne l'hypoxémie. Lorsqu'il existe une hypercapnie chronique, celle-ci est dûe à une hypoventilation alvéolaire d'origine basse, pulmonaire, par extension des zones à bas \dot{V}_A/\dot{Q} à une fraction importante du parenchyme. L'insuffisance diffusionnelle (TL O₂ bas) et le shunt vrai à l'étage pulmonaire jouent un rôle mineur.

La technique des gaz inertes (réservée à la recherche clinique) a permis d'individualiser trois profils différents de distribution des \dot{V}_A/\dot{Q} régionaux [9]:

1. extension des zones à hauts rapports, ce seraient les patients de type A emphysémateux (pink puffers).
2. extension des zones à bas rapports, créant un effet-shunt important.
3. élargissement de la distribution sur les deux versants de la courbe, avec extension simultanée des zones à hauts et bas rapports.

Les zones à bas rapports représentent probablement, chez les patients de type B (blue bloaters) des zones d'obstruction bronchique par différents mécanismes (bouchons muqueux, hyperplasie musculaire, oedème de la paroi, bronchospasme)

Au cours des décompensations avec ventilation assistée, il existe un shunt vrai intrapulmonaire représentant de 4 à 10 pour 100 du débit cardiaque, vraisemblablement par obstruction complète de certaines voies aériennes. Lorsque ce shunt dépasse 20 pour 100 du débit cardiaque, l'absence d'atteinte parenchymateuse fait évoquer une réouverture du foramen ovale [10].

L'apport nutritionnel parentéral, lorsqu'il est nécessaire, semble pouvoir influencer la Pa CO₂ des patients porteurs d'une BPCO. Chez les patients recevant d'importants apports en glucose, la production de CO₂ augmente par élévation du quotient respiratoire ($R = \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_{O_2}$), et entraîne un accroissement de la ventilation pour éviter une hypercapnie [11]. C'est pour éviter la survenue d'une telle hypercapnie que certains auteurs ont suggéré une alimentation riche en lipides.

4. Exploration Fonctionnelle Respiratoire

4.1. Modifications des volumes pulmonaires statiques

L'augmentation du volume résiduel (VR) et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) a été mise en évidence par les techniques de dilution d'un gaz inerte étranger comme l'hélium, ou de lavage de l'azote pulmonaire par l'oxygène pur.

La pléthysmographie corporelle totale retrouve des augmentations de CRF encore plus importantes.

Les différences observées entre les deux méthodes sont attribuables au moins en partie à du gaz trappé dans des zones ne communiquant pas avec les voies aériennes, et qui échappent à la dilution d'un gaz étranger.

La capacité pulmonaire totale (CPT) est fréquemment augmentée chez les emphysémateux.

4.2. Les tests d'expiration forcée

La spirométrie permet de mesurer le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) qui est diminué et la capacité vitale (CV). La définition de l'obstruction bronchique repose sur la diminution du rapport VEMS / CV proposé par Tiffeneau, le spiromètre étant beaucoup plus répandu que le pléthysmographe. La sévérité de l'obstruction est appréciée sur le rapport VEMS observé / VEMS théorique :

- VEMS obs/th > 0,60 : obstruction faible
- $0,40 < \text{VEMS obs/th} < 0.60$: obstruction modérée
- VEMS obs/th < 0.40 : obstruction sévère

Le débit expiratoire médian (DEM 25 - 75 pour 100) est également très utilisé, il correspond au débit dans la partie médiane de la CV.

4.3. La résistance aérienne

La résistance des voies aériennes (Rva) est augmentée au cours des BPCO. La méthode pléthysmographique est la référence, elle est rapide, non invasive et confortable. La mesure de la résistance aérienne en ventilation calme présente l'avantage de reproduire les conditions de la ventilation spontanée sur des voies aériennes non comprimées.

4.4. Les tests de réversibilité bronchique

La réversibilité, définie comme l'amélioration d'un index d'obstruction bronchique, est évaluée sur la réversibilité de la réduction du VEMS après inhalation de Béta 2 mimétiques ou d'anticholinergiques. Les critères de réponse retenus associent une augmentation du VEMS supérieure :

- à 15 pour 100 de la valeur de base
- ou à 12 pour 100 de la valeur théorique et supérieure à 200 millilitres en valeur absolue [12].

4.5. Transfert alvéolo-capillaire (TLO₂ et TLCO)

Le transfert de l'oxygène par le poumon TLO₂, est la conductance du poumon pour l'oxygène. Le poumon a pour fonction première de transférer de l'oxygène et du dioxyde de carbone, mais c'est le monoxyde de carbone CO qui est utilisé en pratique pour mesurer la diffusion alvéolo-capillaire. La méthode en état stable et la méthode en apnée inspiratoire sont les plus utilisées. La méthode en apnée est plus intéressante pour l'exploration des BPCO ; elle est moins influencée par la distribution des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} et dépend surtout de la diffusion alvéolocapillaire et de la perfusion des capillaires pulmonaires. Rapporté au volume alvéolaire (V_A), TLCO/V_A devient le transfert de l'oxyde de carbone par unité de volume pulmonaire.

Chez l'emphysémateux, TLCO est abaissé du fait du rétrécissement du lit vasculaire pulmonaire par destruction des capillaires. TLCO/V_A l'est encore plus du fait de l'augmentation du volume alvéolaire par perte du recul élastique du poumon [13].

4.6. Les propriétés élastique du poumon

L'emphysème est caractérisé par une distensibilité accrue du parenchyme du poumon dûe à une perte d'élastance par destruction de fibres élastiques et collagènes.

4.7. Les gaz du sang artériel

La mesure des gaz du sang artériel en air ambiant est primordiale dans l'évaluation de la maladie à l'état stable, afin de préciser le niveau de l'hypoxémie, l'indication essentielle d'une oxygénothérapie au long cours et l'existence éventuelle d'une hypercapnie. Lors des décompensations aiguës, la mesure du pH artériel doit être répétée chez les patients instables afin de déceler une hypercapnie avec acidose ventilatoire dont la traduction clinique peut être tardive.

4.8. Les épreuves d'effort à charge croissante

Chez un sujet présentant une limitation des débits dans la zone du volume courant, l'accroissement de ventilation induit par l'exercice peut se faire par augmentation du débit inspiratoire, ce qui augmente le travail des muscles inspiratoires, et/ou par ventilation à haut volume pulmonaire. L'arrêt de l'exercice est habituellement dû à une dyspnée intense ou à une faiblesse des muscles des membres inférieurs. La ventilation en fin d'épreuve atteint souvent la ventilation maximale minute (VMM).

Une désaturation artérielle peut survenir par élargissement de la distribution des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} . Une extension importante des zones à bas rapports peut faire apparaître une hypercapnie à l'exercice, qui traduit une hypoventilation alvéolaire latente au repos.

2ème PARTIE

**LA
REEDUCATION-READAPTATION
DES INSUFFISANTS
RESPIRATOIRES CHRONIQUES**

1. Définition

La rééducation-réadaptation respiratoire ou “réhabilitation” respiratoire est définie par l’American Thoracic Society comme une pratique médicale proposant un programme multidisciplinaire adapté à chaque individu [15]. Ce programme comporte:

- ◆ un entraînement surveillé et personnalisé par des exercices
- ◆ l’optimisation des traitements bronchodilatateurs
- ◆ un sevrage tabagique si besoin est
- ◆ un programme d’éducation améliorant la compréhension du traitement
- ◆ une kinésithérapie ventilatoire
- ◆ des séances de gymnastique et de relaxation
- ◆ une émulation par le groupe
- ◆ une évaluation de l’état nutritionnel
- ◆ une surveillance régulière
- ◆ des évaluations des programmes thérapeutiques et de la qualité de vie par des instruments élaborés dans ces dix dernières années
- ◆ un programme à long terme pour la consolidation des acquis

2. Les composantes principales de la rééducation-réadaptation

2.1. Le réentraînement

Le réentraînement des insuffisants respiratoires chroniques est un entraînement en endurance aérobie, qui obéit aux mêmes principes que chez les sportifs et chez l'adulte sain sédentaire [16]. Les critères d'efficacité concernant l'intensité et la durée cumulée des entraînements de la semaine sont les mêmes que chez l'adulte sain sédentaire, aussi bien lorsque l'objectif est l'amélioration de la condition physique en établissement spécialisé que lorsqu'il est le maintien du résultat obtenu lors du retour au domicile du patient.

Le réentraînement est la composante majeure de la "réhabilitation"; le développement de l'aptitude physique repose principalement sur les effets respiratoires et circulatoires des activités physiques et sportives.

L'amélioration des fonctions respiratoire et circulatoire est fonction du volume de l'entraînement ou quantité de travail cumulée, ce volume d'entraînement étant lui-même fonction de quatre variables:

- ◆ l'intensité de l'entraînement
- ◆ la durée des séances d'entraînement en minutes
- ◆ le nombre des séances par semaine
- ◆ l'ancienneté de l'entraînement

➤ A quelle intensité faut-il réentraîner? A partir de quel niveau de puissance constante le réentraînement est-il efficace pour accroître l'aptitude physique?

Plusieurs critères coexistent [17]:

- premier seuil ventilatoire SV_1
- quotient respiratoire égal à l'unité ($R=1,00$)
- utilisation d'un pourcentage de la réserve maximale de fréquence cardiaque.

Le critère utilisé au Centre Médical TOKI-EDER à Cambô consiste à débiter l'entraînement à un niveau de puissance intermédiaire entre SV_1 et SV_2 déterminé à l'admission par la méthode de Beaver [18], lors de l'épreuve d'effort évaluative à charge croissante jusqu'à $\dot{V}O_2$ max ou $\dot{V}O_2$ SL (limitée par les symptômes).

Cette méthode nécessite un laboratoire équipé pour déterminer idéalement en continu la composition du gaz alvéolaire rejeté à l'expiration. Il faut être très attentif en salle à la tolérance des patients aux exercices prescrits, surtout chez ceux qui sont hypersédentarisés depuis longtemps et chez ceux dont la résistance aérienne est très augmentée.

Un autre critère nécessite moins de matériel d'exploration et repose sur la notion de réserve de fréquence cardiaque ; la réserve maximale de fréquence est égale à la différence entre fréquence cardiaque maximale et fréquence cardiaque au repos.

Ce critère, recommandé par le Collège Américain de Médecine du Sport, est d'application facile en salle de réentraînement, quelles que soient les modalités de celui-ci, cycloergomètre, tapis roulant ou natation en piscine. Le réentraînement doit débiter au niveau de la fréquence cardiaque cible déterminée lors de l'épreuve initiale, et qui correspond à 60 pour 100 de la réserve maximale.

La durée cumulée des entraînements de la semaine constitue le deuxième critère d'efficacité de l'entraînement ; l'augmentation de $\dot{V}O_2$ max qui résultera de l'entraînement si celui-ci est bien conduit, lui est corrélée. Mais une même amélioration peut être obtenue par plusieurs combinaisons (fréquence hebdomadaire-durée des séances) si l'intensité de l'entraînement est la même.

➤ Quelle est la durée cumulée maximale d'entraînement hebdomadaire, efficace pour améliorer l'aptitude physique en établissement spécialisé?

L'exercice submaximal à l'état stable, pratiqué pour développer l'endurance aérobie, induit des modifications par rapport aux données d'observation du même exercice avant entraînement:

- la fréquence cardiaque s'élève moins pour une même charge, c'est la bradycardie d'exercice.
- la ventilation est moins augmentée pour une même charge.

La bradycardie d'exercice résultant de l'entraînement n'est pas liée à l'intensité de cet entraînement, mais elle est proportionnelle à la durée cumulée des entraînements de la semaine[19].

La nature de l'activité importe peu, sous réserve de satisfaire à trois conditions:

- utiliser des masses musculaires importantes
- pouvoir être maintenue 40 minutes de façon continue ou discontinue par tranches de 10 minutes avec des repos intercalaires
- être aérobie.

Les durées des entraînements sont moindres pendant la première semaine (4 fois 5 minutes par jour du lundi au vendredi) puis augmentent dans la deuxième semaine (3 fois 10 minutes), pour passer à 4 séquences de 10 minutes à partir de la troisième semaine, pour satisfaire au principe de progressivité de la surcharge.

En réponse à un entraînement en endurance aérobie par des exercices submaximaux à puissance constante à l'état stable, la $\dot{V}O_2$ max s'élève progressivement pour se stabiliser à un niveau supérieur en 6 à 8 semaines, chez l'adulte jeune. Les sujets plus âgés mettent plus de temps à s'adapter à l'entraînement [20,21].

2.2. La kinésithérapie ventilatoire

La clairance muco-ciliaire suffit normalement à assurer l'épuration bronchique, elle est secondée par la toux dans la bronchite chronique.

L'hypersécrétion est une constante de la bronchite chronique, elle est majorée lors des infections des voies aériennes, l'hyperviscosité est fréquente et favorise l'encombrement des petites bronches.

Le volume de 30 millilitres ou plus de sécrétions par jour correspond cliniquement à une dilatation des bronches en poussée ou à une bronchopneumopathie surinfectée.

Le drainage bronchique est indiqué dans ce cas, par des techniques actives (drainage de posture, toux et expectorations dirigées, accélération volontaire du flux respiratoire, expiration lente totale ou inspiration complète exécutée en décubitus latéral) ou passives (percussions thoraciques, vibrations thoraciques, pressions appliquées) [22].

3. Les résultats classiquement attendus

3.1. les effets de l'entraînement sur la fonction respiratoire [23,24]

Les patients obstructifs réentraînés améliorent leur capacité vitale et leur VEMS (tableau 1-3-4), leur Pa O₂ au repos (tableau 1), leur $\dot{V}O_2$ max ou SL et la puissance maximale atteinte en fin d'épreuve évaluatoire à charge croissante (tableau 2-3) ainsi que leur résistance aérienne pléthysmographique qui diminue (tableau 4).

Les patients réhabilités sans entraînement améliorent, quoi que moins nettement, leur capacité vitale (tableau 3-4) et leur puissance maximale atteinte, en revanche ils n'améliorent ni leur VEMS (qui n'augmente pas significativement), ni leur résistance aérienne (qui ne diminue pas), ni leur $\dot{V}O_2$ max ou SL (qui n'augmente pas) (tableau 3).

3.2. Retentissement des programmes thérapeutiques sur la qualité de vie [14]

L'expression "qualité de vie" désigne la santé telle qu'elle est perçue par le patient et non par un observateur externe, même privilégié comme le médecin.

L' Organisation Mondiale de la Santé [25] désigne la qualité de vie comme la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquelles il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Le concept de qualité de vie recouvre la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance et ses relations sociales.

L'idée de mesurer cette qualité de vie éclaire d'un jour nouveau le vécu de la maladie et de ces conséquences dans la vie quotidienne [26]. Mais la qualité de vie, difficile à mesurer, nécessite la mise au point d'instruments génériques, ou spécifiques des affections respiratoires chroniques comme le questionnaire St Georges [27]. La version française du Questionnaire Respiratoire du St Georges Hospital a été utilisée à partir de janvier 1996 au Centre Médical TOKI-EDER. Le questionnaire comporte 50 questions regroupées en 3 dimensions:

- dimension Symptôme: symptômes ressentis au cours des 12 derniers mois
- dimension Activité: retentissement sur l'activité
- dimension Impact: impact sur la vie quotidienne.

Les patients sont soumis au questionnaire au tout début et à la fin de leur séjour dans l'établissement, ce qui permet une comparaison entrée-sortie.

Le traitement statistique des réponses montre que la qualité de vie de tous les patients est très améliorée.

Tableau 1.
Données recueillies au Centre Médical TOKI-EDER

DONNEES MESUREES AU REPOS			
	Avant entraînement	Après entraînement	p
VEMS (l.s ⁻¹)	1,481 ± 0,422	1,629 ± 0,415	< 0,01
CV (l)	2,809 ± 0,805	3,161 ± 0,754	< 0,001
VEMS/CV	53,2 ± 10,7	52,0 ± 8,8	NS
PaO ₂ (mmHg)	72,2 ± 7,1	77,3 ± 7,0	< 0,01
PaCO ₂ (mmHg)	38,8 ± 4,2	38,3 ± 3,8	NS
fc (min ⁻¹)	82 ± 17	75 ± 15	NS

Tableau 2.

DONNEES MESUREES A L'EXERCICE MAXIMAL			
	Avant entraînement	Après entraînement	p
PMT (w)	81 ± 29	104 ± 32	< 0,001
VO ₂ max (l.min ⁻¹)	1,179 ± 0,248	1,426 ± 0,282	< 0,001
VE (l.min ⁻¹)	43,7 ± 10,1	52,6 ± 9,5	< 0,001
R	0,91 ± 0,08	0,99 ± 0,06	< 0,01
fc max (min ⁻¹)	125 ± 20	132 ± 18	< 0,05
fc à 60 watts (min ⁻¹)	114 ± 16	104 ± 19	< 0,001

Tableau 3.
Résultats chez 258 patients avec insuffisance ventilatoire chronique

	Avant réhabilitation	Après réhabilitation	P
226 patients réentraînés			
CV l BTPS	2,97 ± 0,69	3,13 ± 0,74	< 0,001
VEMS l BTPS	1,57 ± 0,43	1,69 ± 0,49	< 0,001
Puissance maximale tolérée *	86,0 ± 29,9	100,9 ± 33,4	< 0,001
VO ₂ max ou SL l STPD.min ⁻¹	1,30 ± 0,48	1,41 ± 0,49	< 0,01
32 patients non réentraînés			
CV l BTPS	2,84 ± 0,89	2,98 ± 0,83	< 0,02
VEMS l BTPS	1,48 ± 0,65	1,56 ± 0,61	< 0,10
Puissance maximale tolérée *	84,4 ± 26,9	90,9 ± 30,0	< 0,01
VO ₂ max ou SL l STPD.min ⁻¹	1,27 ± 0,53	1,29 ± 0,44	< 0,10

* à l'exercice à charge croissante

Tableau 4.
Résultats recueillis chez 122 patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive

	Avant réhabilitation	Après réhabilitation	P
80 patients réentraînés			
CV l BTPS	3,08 ± 0,82	3,29 ± 0,90	< 0,001
VEMS l BTPS	1,62 ± 0,60	1,75 ± 0,65	< 0,001
Rva cm HO ₂ .l ⁻¹ .s	2,8 ± 1,3	2,3 ± 0,9	< 0,001
42 patients non réentraînés			
CV l BTPS	2,85 ± 0,97	3,05 ± 1,18	< 0,05
VEMS l BTPS	1,60 ± 0,85	1,74 ± 1,05	< 0,10
Rva cm HO ₂ .l ⁻¹ .s	2,7 ± 1,4	2,8 ± 1,7	< 0,10

3ème PARTIE

**LA DÉNUTRITION
DE L'INSUFFISANT
RESPIRATOIRE CHRONIQUE**

La dénutrition protéino-énergétique touche de 30 à 50 pour 100 des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique.

La survenue d'un amaigrissement chez ces patients est un élément de mauvais pronostic.

L'évaluation de l'état nutritionnel et la prise en charge nutritionnelle de ces patients sont des composantes du programme multidisciplinaire qui constitue la "réhabilitation" respiratoire.

1. Evaluation nutritionnelle de l'insuffisant respiratoire chronique [28]

Les méthodes d'évaluation de la dénutrition et sa définition sont très variables dans la littérature.

L'association perte de poids et insuffisance respiratoire chronique obstructive est connue depuis un siècle. Par la suite FILLEY [29] oppose le patient emphysémateux (pink puffer) perdant du poids et émacié au bronchiteux chronique (blue bloater) pléthorique.

La dénutrition est un facteur pronostique, indépendant de la sévérité de la maladie [30]. Le gain de poids, qu'il se produise chez des patients dénutris ou non, est associé à une diminution de la mortalité [30].

Pendant longtemps la perte de poids (plus de 5 pour 100 ou plus de 10 pour 100 du poids usuel) a été considéré comme le témoin de la dénutrition. Un amaigrissement supérieur à 5 pour 100 dans l'année qui précède l'examen est un élément de mauvais pronostic. En pratique, l'interrogatoire ne fournit pas toujours des informations aussi précises. Les cliniciens se contentent de comparer le poids du patient à un poids idéal théorique (PIT) fourni par les tables de la Metropolitan Life Insurance Compagny [31], à défaut de connaître le poids usuel.

Un patient est considéré comme dénutri si son poids corporel est inférieur à 0.90 PIT, et comme sévèrement dénutri si son poids est inférieur à 0.80 PIT.

Il existe une corrélation entre réduction du VEMS et perte de poids. En revanche, la relation entre hypoxémie et dénutrition est controversée, affirmée par certains et réfutée par d'autres.

L'indice de masse corporelle décrit par Quetelet (BMI, abréviation anglo-saxonne de body mass index) consiste à rapporter le poids de l'individu au carré de sa taille.

$$\text{BMI} = \text{poids}/\text{taille}^2 \text{ en kg.m}^{-2}$$

Le BMI est considéré comme l'un des meilleurs paramètres pour apprécier l'état nutritionnel [32], à condition qu'il n'y ait pas de rétention hydrique évidente.

La dénutrition peut être affirmée si le BMI est inférieur à 20 ou 18.5 kg.m⁻² selon les études, elle est sévère si le BMI est inférieur à 18 ou 16 kg.m⁻² selon les études.

Il existe une relation significative entre BMI et TLCO [33].

Cependant, le poids idéal théorique et l'index de masse corporelle de Quetelet ne permettent pas d'identifier les différences qui existent dans la composition corporelle. Le poids comprend la masse grasse, la masse cellulaire et l'eau extra-cellulaire. La mesure de la masse non grasse ou masse maigre peut être considérée comme un témoin de la masse cellulaire active.

Les techniques de mesure des masses grasse et maigre sont nombreuses:

- ❖ densitométrie (ou pesée sous l'eau).
- ❖ la technique de dilution isotopique (deutérium pour l'eau totale et bromure de sodium pour l'eau extra-cellulaire).
- ❖ l'impédancemétrie bioélectrique.
- ❖ l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X.
- ❖ les mesures anthropométriques:
 - ✓ du stock de graisses sous-cutanées par mesure de l'épaisseur des plis cutanés, notamment tricipital et sous scapulaire.
 - ✓ de la masse musculaire par le calcul de la circonférence musculaire brachiale (à partir de la circonférence du bras et de l'épaisseur du pli cutané tricipital).

L'estimation de la masse musculaire peut se faire à partir de la créatinine urinaire excrétée provenant presque exclusivement du catabolisme de la créatinine musculaire.

Il est classique de rechercher une dénutrition par des dosages de la concentration sérique de certaines protéines viscérales (albumine, transferrine, protéine vectrice du rétinol). Toutefois, les concentrations sériques des protéines viscérales peuvent être diminuées par un état infectieux ou inflammatoire, aussi le dosage concomitant d'une protéine inflammatoire (C-reactive protein ou orosomucoïde) est indispensable.

La force des muscles ventilatoires est souvent diminuée chez les bronchiteux chroniques obstructifs dénutris [34,35], elle est estimée par la mesure des pressions maximales inspiratoires et expiratoires. Cette mesure de pressions peut être utilisée pour apprécier l'efficacité d'une renutrition.

2. Mécanismes de la dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique

Cette étude est justifiée par les lourdes conséquences fonctionnelles de cette complication évolutive fréquente qui aggrave le pronostic indépendamment des données fonctionnelles respiratoires.

A l'inverse, le pronostic vital est transformé par l'obtention d'une renutrition. La dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique est liée à un déséquilibre de la balance entre une dépense énergétique accrue et des apports alimentaires inadéquats [36].

Le mécanisme essentiel de la dénutrition est un hypermétabolisme de repos et une augmentation de la dépense énergétique liée à l'activité journalière [37]. L'augmentation de la dépense énergétique de la musculature ventilatoire, secondaire à l'obstruction bronchique et à l'hyperinflation pulmonaire, est le premier déterminant de l'hypermétabolisme de repos qui vient à l'esprit. Par ailleurs la production de cytokines, en particulier le TNF (facteur de nécrose de la tumeur), est augmentée chez le bronchiteux chronique obstructif dénutri, ce qui suggère un rôle de l'inflammation bronchopulmonaire, notamment d'origine infectieuse, dans l'hypermétabolisme de repos [38].

Les apports alimentaires ne sont pas augmentés proportionnellement à l'accroissement de la dépense énergétique [39]. La dyspnée est majorée au cours et au décours des repas et une désaturation artérielle peut apparaître ou s'aggraver [40]. Un syndrome inflammatoire peut générer une anorexie. La dégradation de la qualité de vie peut faire émerger un état dépressif qui accentuera l'anorexie.

3. Conséquences de la dénutrition dans l'insuffisance respiratoire chronique

La dénutrition est une caractéristique des patients emphysémateux, et apparaît surtout comme une conséquence de l'emphysème, notamment en raison de l'accroissement de la dépense énergétique des muscles ventilatoires. Mais la dénutrition pourrait en retour intervenir dans la pathogénie de l'emphysème, par le biais d'une réduction des antiprotéases [41].

La perte de poids a une signification pronostique dans les BPCO, mise en évidence en 1964 [42] : dans une cohorte de 61 patients, une perte de poids d'au moins 7 kg est retrouvée dans les 3 ans précédant le décès chez 12 des 20 patients décédés, alors que cette même perte de poids n'affecte que 3 des 41 patients vivants au moment de la publication. Dans une autre étude [43], le décès survient en moyenne 42 mois après le début de la perte de poids. Le meilleur pronostic est observé chez les patients dont le poids est supérieur à 110 pour 100 du poids idéal théorique [44].

Le rôle pronostique de la dénutrition a été bien moins étudié dans les insuffisances respiratoires autres que la BPCO, mais une étude de l'ANTADIR montre que l'indice de masse corporelle est un facteur prédictif de survie dans toutes les étiologies de l'insuffisance respiratoire [45].

Une étude prospective montre que l'état nutritionnel peut prédire le risque de décompensation, puisque le pli cutané tricipital est inférieur chez les patients hospitalisés dans un délai de 6 mois à 1 an après l'évaluation initiale [46].

Le lien entre nutrition et fonction respiratoire est connu depuis longtemps, en particulier la relation entre poids corporel et VEMS [47]. Cette corrélation entre VEMS et poids est retrouvée, que le poids soit exprimé en pourcentage du poids théorique idéal [44] ou par l'indice de masse corporelle [45]. La nutrition exerce certes une influence sur l'évolution des BPCO, mais il est possible aussi que la perte de poids soit une réponse au déclin du VEMS et à l'accroissement du travail ventilatoire.

Les relations entre nutrition et muscles ventilatoires sont beaucoup moins évidentes. Il est vrai qu'il existe à l'autopsie une corrélation étroite entre poids corporel et poids du diaphragme chez les emphysémateux [48]. En revanche la recherche du lien entre dénutrition et réduction de la force des muscles ventilatoires donne lieu à des résultats contradictoires selon les études, de même que l'appréciation des effets de la renutrition sur la force maximale développable par les muscles ventilatoires.

En conclusion, il est possible d'affirmer que la dénutrition est un élément pronostique majeur dans l'évolution de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive; il existe un lien bien établi entre perte de poids et altération de la fonction respiratoire [49].

4. Données classiques concernant les effets respiratoires des apports nutritionnels chez l'insuffisant respiratoire chronique obstructif

Un support nutritionnel est indiqué chez les bronchiteux chroniques obstructifs dénutris, non seulement pour couvrir les besoins, mais aussi pour améliorer la fonction des muscles squelettiques et ventilatoires.

Ces patients peuvent présenter, outre l'hypermétabolisme de repos, un accroissement de la dépense énergétique liée à l'activité physique [50], une diminution du rendement au cours d'exercices mobilisant les membres inférieurs à puissance submaximale constante [51], une désaturation artérielle lors des repas, qui limite la prise d'aliments et fait apparaître ou aggrave une dyspnée [40].

La démarche thérapeutique consiste à équilibrer le bilan énergétique par l'apport de suppléments nutritionnels, mais la composition de l'apport énergétique influence la production de dioxyde de carbone et donc la ventilation. L'oxydation du glucose se fait avec un quotient respiratoire égal à 1,00, et celle des lipides avec un quotient respiratoire égal à 0,71. Une charge glucidique augmente significativement plus la ventilation, la prise d'oxygène, le rejet de dioxyde de carbone et le quotient respiratoire, la pression artérielle en dioxyde de carbone, qu'une charge lipidique équivalente [52].

Les pathologies cachectisantes sont dûes à un déséquilibre du métabolisme protéique qui se manifeste par un bilan d'azote négatif. La négativation du bilan d'azote chez le bronchiteux chronique obstructif stable est dûe beaucoup plus à une diminution des synthèses protéiques qu'à une augmentation du catabolisme [53]. Au cours des pathologies sévères cependant, le catabolisme peut augmenter fortement, surtout au niveau des muscles. Chez les patients stables, il existe une diminution des concentrations plasmatiques des acides aminés non essentiels, corrélée à l'augmentation de la dépense énergétique de repos [54].

Dans les situations pathologiques, un apport optimal des protéines est préférable à un apport minimal. Chez le malade stable, la synthèse protéique est optimale pour un apport protéique de 1,5 g/kg/j. Dans les pathologies aiguës, l'apport optimal de protéines est de 1,5 à 2,0 g/kg/j. Un apport protéique supérieur à ces valeurs est inutile, n'entraînant qu'une augmentation de la dégradation protéique. Mais il est possible qu'un apport de protéines induise des altérations de la chémosensibilité ventilatoire [55]. Les mêmes auteurs [55] ont suggéré que les acides aminés ramifiés pourraient agir sur les effets des protéines sur la fonction ventilatoire par compétition au niveau du transport des substrats à travers la barrière hémato-encéphalique. Quoi qu'il en soit, l'idée de modifier dans un but thérapeutique la commande ventilatoire des insuffisants respiratoires chroniques, par un apport de protéines ou de certains acides aminés, n'a pas fait son chemin et n'est pas considérée comme un objectif de la nutrition artificielle chez ces patients [56]. Les chapitres 4 et 5 reviendront sur ce point.

5. Données récentes concernant le métabolisme intermédiaire de la musculature squelettique de l'insuffisant respiratoire chronique

L'activité citrate synthétase (enzyme du cycle de Krebs) diminue [57,58], phénomène associé à une augmentation d'activité de la phosphofructokinase (enzyme glycolytique). Ces modifications pourraient correspondre à une réorientation du métabolisme en faveur de la glycolyse. L'activité et l'expression de la cytochrome-oxydase (enzyme terminale de la chaîne de transfert des électrons) sont également augmentées [59]. Le contenu musculaire en glycogène est diminué, et des altérations du métabolisme des nucléotides adényliques ont été observées [60], indiquant un déséquilibre entre synthèse et utilisation de l'adénine triphosphate (ATP) dans les muscles au repos du bronchiteux chronique obstructif. Enfin des modifications du contenu musculaire en acides aminés ont été observées [54].

6. Supplémentation nutritionnelle et exercice

L'association d'un support nutritionnel et de l'exercice apporte un gain significatif de poids (0,4 kg par semaine), une augmentation significative

de la masse maigre, un accroissement de la force des muscles ventilatoires et une amélioration du taux de survie à 4 ans [61].

7. Dénutrition et hormones anabolisantes

Quelques essais cliniques ont comporté l'administration d'hormone de croissance recombinante humaine, associée ou non à un réentraînement. Cette hormone active la lipolyse, amplifie l'anabolisme protéique et favorise le gain de masse maigre [62,63]. La force musculaire ventilatoire est augmentée par trois semaines de traitement par voie sous-cutanée.

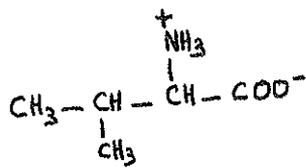
L'étude de l'association renutrition-exercice citée ci-dessus [61] a comporté un groupe recevant un androgène anabolisant. Ce groupe a davantage augmenté la masse maigre et la force des muscles ventilatoires.

4ème PARTIE

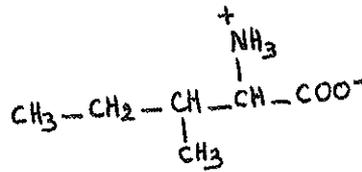
**LES
ACIDES AMINÉS RAMIFIÉS**

1. Définition

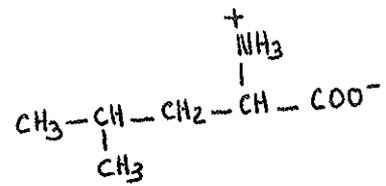
Les structures protéiques des mammifères sont constituées d'une vingtaine d'acides aminés dont dix sont essentiels. Parmi ceux-ci figurent les trois acides aminés ramifiés, la valine, l'isoleucine et la leucine.



Valine



Isoleucine



Leucine

Ces structures chimiques portent des chaînes latérales non polaires, chacune avec une ramification faite d'un groupement méthyl. Le pourcentage moyen de ces acides aminés a été déterminé dans 200 protéines [64] :

■ valine :	6,9
■ leucine :	7,5
■ isoleucine :	4,6
total :	19,0

Les similitudes physico-chimiques de ces composés sont corroborées par la découverte de protéines dans la structure desquelles ces trois composés peuvent se remplacer les uns les autres dans certaines positions sans modifier grandement les propriétés fonctionnelles de ces protéines [65]. Les étapes initiales du catabolisme chez les mammifères sont en partie accélérées par des enzymes communes aux trois acides aminés ramifiés.

D'autres étapes sont différentes et conduisent à des produits différents, c'est ainsi que la valine est glucogénique, la leucine est céto-génique, et l'isoleucine cumule ces deux voies [65].

2. Métabolisme des acides aminés ramifiés dans l'organisme

Dans les protéines naturelles, les acides aminés ramifiés sont sous forme de stéréoisomères L, la L valine et la L isoleucine étant lévogyres et la L leucine étant dextrogyre.

Ces acides aminés de faible poids moléculaire ont une teneur relativement faible en azote, ils sont par ailleurs assez peu solubles dans l'eau. Ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation.

Le métabolisme des acides aminés ramifiés comporte plusieurs particularités [66]. Ils sont métabolisés davantage en périphérie qu'au niveau du foie. La première étape de leur métabolisme est une transamination réversible conduisant à leurs céto-analogues. Ces acides cétoniques à chaîne ramifiée subissent alors une décarboxylation oxydative irréversible (d'où le caractère indispensable des acides aminés ramifiés dans l'alimentation) catalysée par une déshydrogénase spécifique. Une autre particularité de ces acides aminés est leur action sur le cycle protéique (synthèse et catabolisme).

2.1. Métabolisme intestinal

Les acides aminés ramifiés sont facilement absorbés par l'intestin grêle, ils le sont aussi par l'estomac. Leur passage dans la cellule intestinale s'opère sous forme libre ou sous forme d'oligopeptide, sous la dépendance d'un système de transport actif commun aux trois acides. Puis ils gagnent le foie par le système porte.

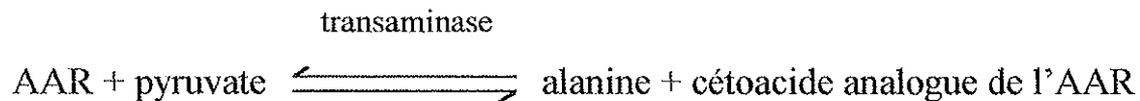
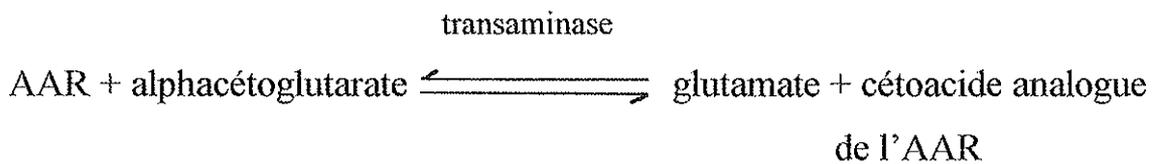
2.2. Métabolisme hépatique

Le foie est capable de retenir les acides aminés qui lui arrivent par la veine porte, mais le foie ne retient que la quantité nécessaire à ses propres synthèses protéiques. Le catabolisme des acides aminés ramifiés et leur conversion en glucides et en lipides sont essentiellement extra-hépatiques.

2.3. Métabolisme musculaire

Le muscle constitue le site essentiel du catabolisme des acides aminés ramifiés. Après ingestion de protéines alimentaires, les acides aminés ramifiés constituent plus de 60 pour 100 des acides aminés circulants. Au cours du jeûne et de l'exercice, ils constituent un élément essentiel de l'apport énergétique au muscle.

La transamination, première étape du catabolisme, est constituée par le transfert de la fonction amine de l'acide aminé sur un cétoacide (pyruvate ou alphacétoglutarate), ce qui entraîne la production d'alanine ou de glutamate et du cétoanalogue de l'acide ayant subi la transamination:



Les cétoacides analogues sont les suivants:

- acide cétoisovalérique pour la valine
- acide cétoisocaproïque pour la leucine
- acide cétoisométhylvalérique pour l'isoleucine

Les transaminases catalysant cette réaction sont très présentes dans le muscle strié, et très peu dans le foie.

L'alanine, par la circulation, parvient au foie où elle libère le pyruvate, le groupement NH₂ passant dans le cycle de l'uréogénèse. Le pyruvate, par la néoglucogénèse hépatique, conduit au glucose que la circulation délivrera aux muscles. Là, par glycolyse, le glucose redonne du pyruvate qui, par transamination avec les acides aminés ramifiés, reformera de l'alanine.

La décarboxylation oxydative des cétoacides analogues des acides aminés ramifiés conduit à la formation d'acétoacétate, d'acétyl CoA, de propionyl CoA et de succinate susceptibles d'être incorporés au métabolisme glucidique et lipidique ou d'être dégradés en eau et en gaz carbonique.

Le catabolisme des acides aminés ramifiés peut être augmenté par le jeûne, le diabète, un régime riche en lipides, par le glucagon, les glucocorticoïdes, les catécholamines, les hormones thyroïdiennes, il peut être freiné par le glucose, certains acides aminés comme la glycine et la proline, par l'insuline et l'hyperammoniémie.

3. Actions physiologiques des acides aminés ramifiés

3.1. Effets sur le métabolisme protéique

L'augmentation de l'anabolisme protéique [67] par les acides aminés ramifiés résulte à la fois d'une augmentation de la synthèse protéique et d'une freination du catabolisme protéique dans le muscle [68] et dans les autres tissus [69,70]. La stimulation de la synthèse protéique est à la fois directe au niveau des muscles striés (en particulier pour la leucine) et indirecte par stimulation de la libération d'insuline, cette action s'exerçant même sur le pancréas isolé.

3.2. Effets sur le métabolisme intermédiaire

Le rôle énergétique des acides aminés ramifiés résulte de leur intervention sur les métabolismes glucidique et lipidique.

Isoleucine et valine sont glycoformatrices. Les produits de leur dégradation rejoignent les voies de la néoglucogénèse au niveau de l'acide succinique. Cette néoglucogénèse a lieu essentiellement dans le foie.

Leucine et isoleucine sont également cétoènes surtout au niveau du foie. En cas d'apport insuffisant de glucose, les muscles peuvent utiliser les corps cétoniques ainsi produits.

Le catabolisme de la leucine et de l'isoleucine peut aussi conduire, par le mécanisme de l'hélice de Lynen, à la synthèse dans le tissu adipeux d'acides gras saturés à nombre pair d'atomes de carbone.

3.3 Effets respiratoires de l'administration d'acides aminés ramifiés

Les effets respiratoires d'une perfusion d'acides aminés ramifiés ont été comparés à ceux d'une perfusion d'acides aminés standard chez des sujets volontaires sains [71]. Dans les deux cas, la ventilation est augmentée et il apparaît une hypocapnie artérielle modérée (de 6 pour 100 en moyenne). Mais la réponse ventilatoire à l'inhalation de CO₂ est plus importante lorsque la solution d'acides aminés perfusée contient des acides aminés ramifiés.

4. Supplémentation en acides aminés et performance physique

Il est bien connu qu'un exercice physique intense négative la balance azotée [72]. L'exercice induit un ralentissement des synthèses protéiques et une augmentation de l'oxydation des acides aminés chez le rat [73] comme chez l'homme [74]. 900 grammes de leucine seraient oxydés en 2 heures d'exercice à 50 pour 100 de $\dot{V}O_2$ max [75]. La destruction des protéines cellulaires musculaires à l'exercice est démontrée histologiquement, et l'activité des protéases musculaires lysosomiales est augmentée à la phase initiale de l'entraînement physique [76]. Le catabolisme protéique est augmenté par les entraînements [77]. Inversement, la prise orale d'AAR ralentit la protéolyse dans tout l'organisme, y compris dans les tissus autres que le muscle squelettique [78].

L'idée qu'il serait possible d'améliorer les réponses physiologiques à l'entraînement et les performances physiques par un apport accru de protéines aux athlètes a fait son chemin progressivement. La constitution de masse musculaire nouvelle semble accélérée par une supplémentation en AAR [79,80], surtout si la croissance musculaire est stimulée par un entraînement. Quelques études autour de 1990 se rapportent à l'amélioration des performances physiques grâce à un apport protéique comportant des AAR, notamment chez les cyclistes [81] et les marathoniens [82].

5. Supplémentation en acides aminés ramifiés et exercice en haute altitude

Il est connu depuis 1962 [83] que l'exposition à la haute altitude induit une perte de masse corporelle. De nombreuses études ont suivi dans le même sens, toutes ont incriminé l'hypoxie chronique.

Il est maintenant admis que l'exposition à la haute altitude réduit la masse maigre en induisant une atrophie musculaire. Au niveau ultrastructural sont observés un rétrécissement des fibres musculaires et un accroissement de la densité des capillaires. Cette atrophie musculaire peut relever a priori d'une réduction de l'alimentation par perte d'appétit ou d'un effet direct de l'hypoxie sur la synthèse des protéines musculaires; cette dernière hypothèse est appuyée par l'observation d'une diminution de l'incorporation de leucine au niveau de l'avant-bras de sujets soumis à une hypoxie aiguë [84].

Ces hypothèses ont été testées sur un groupe de sujets effectuant une randonnée de 21 jours en haute altitude; la moitié de l'effectif a été supplémentée par un mélange des trois AAR, le groupe témoin a catabolisé du tissu musculaire, cependant que le groupe supplémenté en a synthétisé [85].

Ceci amène à se demander si une supplémentation en AAR ne pourrait pas jouer un rôle favorable dans les pertes de masse musculaire liées à l'hypoxie chronique, ce qui est le cas des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs avec emphysème. Toutefois, l'intérêt de cette supplémentation ne semble pas avoir été établi chez ces patients. Une hypoxie tissulaire ancienne de plusieurs années ne répond vraisemblablement pas comme une hypoxie qui ne dure que trois semaines lors d'une randonnée en altitude effectuée par des sujets sains.

5ème PARTIE

**L'EXPÉRIENCE
DU CENTRE MÉDICAL
TOKI-EDER**

Le Centre Médical TOKI-EDER a supplémenté des bronchiteux chroniques obstructifs réentraînés par un apport d'acides aminés ramifiés (AAR)[86 à94]. Ces AAR étaient administrés oralement sous forme de gélules, à raison d'une gélule pour 7 kg de poids corporel et par jour, chaque gélule renfermant 375 mg d'AAR, dont 46 pour 100 de leucine, 24 pour 100 d'isoleucine et 30 pour 100 de valine. Ce conditionnement a été réalisé par le laboratoire PARAPHAR* pour cette étude. Un sujet de 60 kg par exemple recevait 9 gélules par jour, soit 3,375 g d'AAR.

1. Les modalités du réentraînement

Les modalités du réentraînement (nombre de séances par semaine - durée effective des séances - puissance imposée - progressivité de la surcharge...) ont été traitées dans une publication précédente du laboratoire [14]. Les patients sont réentraînés 5 fois par semaine, 40 minutes effectives par séance, à une puissance intermédiaire entre celles du premier et du second seuils ventilatoires. Ce niveau est déterminé à l'entrée dans l'établissement par une épreuve d'exercice dont la puissance augmente linéairement jusqu'à l'épuisement. Les patients réalisent également un programme quotidien comprenant de la kinésithérapie ventilatoire, de la gymnastique et des exercices de renforcement musculaire.

*Maintenant Laboratoire ACM - 9 bis bd Jean Jaurès - 92100 BOULOGNE

2. Prococole initial

Une première étude a porté sur des bronchiteux chroniques obstructifs réentraînés, tous en état stable ventilatoire, dont l'hypoxémie était importante (hypoxémie de 14 torr en moyenne par rapport à la Pa O₂ normale pour l'âge). Chaque patient supplémenté était apparié avec un témoin affecté de la même pathologie, ayant la même Pa O₂ à l'entrée dans l'établissement, bénéficiant du même réentraînement et de la même durée de séjour. Les mesures effectuées au début et à la fin du séjour ont porté sur le poids corporel, la Pa O₂, la Pa CO₂ et le pH artériel au repos (mesurés avec un appareil Radiometer ABL 330 étalonné chaque jour), la $\dot{V}O_2$ limitée par les symptômes $\dot{V}O_2$ SL et la puissance maximale atteinte \dot{W} max. Cette première étude a été interrompue alors que les deux populations (sujets supplémentés contre témoins) comportaient chacune 20 patients. Les couples volontaire-témoin étaient appariés sur le niveau de la Pa O₂ à l'admission, sur la durée du séjour et sur l'âge. Les deux populations améliorent leur $\dot{V}O_2$ SL et leur puissance maximale atteinte semblablement sans mettre en évidence le moindre avantage pour les patients supplémentés. Nous avons alors pensé que les critères de recrutement étaient trop sévères, et qu'il ne serait pas possible de mettre en évidence un effet favorable d'un traitement durant seulement 6 semaines en moyenne, sur une hypoxémie importante et ancienne, en raison de ses répercussions sur la trophicité musculaire. La Pa O₂ de repos était d'ailleurs inchangée entre l'admission et la sortie des patients, dans les deux groupes. Finalement, en ce qui concerne les patients de cette première étude, bronchiteux chroniques obstructifs dont l'hypoxémie est importante avec des lésions broncho-pulmonaires anciennes et étendues, cet essai n'a démontré que

l'absence d'effet bénéfique des AAR dans un délai de 6 semaines, mais d'autres essais prolongés entre trois mois et un an devraient être tentés (ce qui n'est pas possible dans les établissements spécialisés dans le réentraînement où les séjours ne sont jamais aussi longs).

3. La seconde expérimentation du Centre Toki-Eder

Une seconde étude a alors été entreprise, portant sur des patients semblables, mais dont la bronchite chronique était moins développée; leur hypoxémie était moins importante (7 torr en moyenne pour l'âge). Le statut nutritionnel de ces patients était satisfaisant dans l'ensemble, ce qui est en accord avec le fait que l'hypoxémie était moins importante dans cette seconde série. Les indices de masse corporelle étaient satisfaisants et n'étaient pas significativement différents dans les deux séries ($27,2 \pm 5,0 \text{ kg.m}^{-2}$ - $26,6 \pm 4,3 \text{ kg.m}^{-2}$ - $p > 0,60$). Les modalités de cette nouvelle étude étaient en tous points identiques, sauf en ce qui concerne l'importance de l'hypoxémie.

30 patients réentraînés supplémentés et 30 témoins (réentraînés non supplémentés) ont été appariés :

- sur la Pa O₂ à l'admission ($69,7 \pm 2,6$ torr - $69,8 \pm 4,3$ torr - $p > 0,90$),
 - sur l'âge ($63,4 \pm 11,9$ années - $63,3 \pm 10,1$ années - $p > 0,90$),
 - sur la durée du séjour ($35,2 \pm 12,1$ jours - $35,1 \pm 12,1$ jours - $p > 0,75$),
- sur le poids corporel à l'entrée ($72,8 \pm 14,4$ kg - $74,8 \pm 14,0$ kg - $p > 0,80$)

- sur la surface corporelle à l'entrée ($1,78 \pm 0,20 \text{ m}^2$ - $1,86 \pm 0,17 \text{ m}^2$ - $p > 0,15$),
- sur la $\dot{V}O_2$ SL à l'entrée ($1239 \pm 343 \text{ ml.min}^{-1}$ - $1176 \pm 501 \text{ ml.min}^{-1}$ - $p > 0,20$),
- sur la puissance maximale atteinte à l'entrée ($70,2 \pm 19,5 \text{ watts}$ - $77,8 \pm 29,4 \text{ watts}$ - $p > 0,50$),
- sur la ventilation au repos à l'entrée ($14,96 \pm 5,42 \text{ l.min}^{-1}$ - $13,20 \pm 3,66 \text{ l.min}^{-1}$ - $p > 0,10$),
- sur la Pa CO_2 à l'admission ($40,55 \pm 4,08 \text{ torr}$ - $39,39 \pm 3,74 \text{ torr}$ - $p > 0,30$),
- sur le pHa à l'admission ($7,385 \pm 0,025$ - $7,389 \pm 0,020$ - $p > 0,50$) [tableau 5].

C'est l'importance du recrutement qui a permis cet appariement multiple. Les comparaisons entre début et fin de réentraînement ont porté sur la $\dot{V}O_2$ SL; la puissance maximale atteinte, la ventilation au repos, la Pa O_2 , la Pa CO_2 , le pHa et les bicarbonates plasmatiques au repos [tableau 6].

4. Résultats [tableau 6]

Les deux populations ont amélioré de manière très hautement significative leur puissance maximale atteinte et leur $\dot{V}O_2$ SL. Les patients supplémentés ont amélioré significativement plus que les témoins leur puissance maximale atteinte.

Tableau 5.

Comparaison « patients supplémentés » contre « témoins » à l'admission par tests de Mann et Whitney

Paramètres	30 patients supplémentés $m \pm \sigma$	30 témoins $m \pm \sigma$	p
Age (années)	63,4 ± 11,9	63,3 ± 10,1	> 0,90
Durée du séjour (jours)	35,2 ± 12,1	35,1 ± 12,1	> 0,75
Poids (kg)	72,8 ± 14,4	74,8 ± 14,0	> 0,80
Surface corporelle (m ²)	1,78 ± 0,20	1,86 ± 0,17	> 0,15
VO ₂ SL à l'admission (ml.min ⁻¹ STPD)	1 239 ± 343	1 176 ± 501	> 0,20
W _{max} (watts)	70,2 ± 19,5	77,8 ± 29,4	> 0,50
V _E au repos à l'admission (l.min ⁻¹ BTPS)	14,96 ± 5,42	13,20 ± 3,66	> 0,10
PaO ₂ à l'admission (Torr)	69,7 ± 2,6	69,8 ± 4,3	> 0,90
PaCO ₂ à l'admission (Torr)	40,55 ± 4,08	39,39 ± 3,74	> 0,30
pHa à l'admission	7,385 ± 0,025	7,389 ± 0,020	> 0,50

Tableau 6.

Comparaison « fin de séjour » contre « admission » entre patients supplémentés et témoins par tests de t par paires

Paramètres	30 patients supplémentés			30 témoins		
	Admission $m \pm \sigma$	Fin de séjour $m \pm \sigma$	p	Admission $m \pm \sigma$	Fin de séjour $m \pm \sigma$	p
VO ₂ SL (ml.min ⁻¹)	1 239 ± 343	1 477 ± 371 + 19p100	< 0,001	1 176 ± 501	1 302 ± 524 + 11p100	= 0,001 > 0,05
W _{max} (watts)	70,2 ± 19,5	88,0 ± 21,8 + 25p100	< 0,001	77,8 ± 29,4	88,9 ± 31,3 + 14p100	< 0,001 < 0,01
PaO ₂ (Torr)	69,7 ± 2,6	80,8 ± 5,5	< 0,001	69,8 ± 4,3	69,1 ± 6,5	> 0,30
V _E au repos (l.min ⁻¹)	14,96 ± 5,42	16,91 ± 4,26 + 13p100	< 0,01	13,20 ± 3,66	14,32 ± 3,13 + 8p100	< 0,001 < 0,05
pHa	7,385 ± 0,025	7,373 ± 0,021	< 0,01	7,389 ± 0,020	7,378 ± 0,016	< 0,001
PaCO ₂ (Torr)	40,55 ± 4,08	37,73 ± 2,65	< 0,001	39,39 ± 3,74	39,43 ± 3,99	> 0,90
[HCO ₃ ⁻] (mmol.l ⁻¹)	24,0 ± 2,6	22,7 ± 3,0	< 0,001	26,3 ± 3,7	25,8 ± 3,9	< 0,05

m : moyenne σ : écart-type

Les effets du réentraînement chez ces patients nous ont apporté quelques surprises. Si les patients supplémentés n'ont pas mieux répondu que les témoins au niveau de la $\dot{V}O_2$ SI, en revanche les patients supplémentés ont amélioré leur Pa O₂ au repos entre le début et la fin du séjour, de façon hautement significative (de $69,7 \pm 2,6$ torr à $80,8 \pm 5,5$ torr - $p < 0,001$), ce qui n'a pas été le cas des témoins qui ont suivi le même réentraînement (de $69,8 \pm 4,3$ torr à $69,1 \pm 6,5$ torr - $p > 0,05$). Parallèlement, la ventilation au repos a augmenté de façon hautement significative pendant le séjour pour les deux groupes de patients, mais significativement plus chez les patients supplémentés ($p < 0,05$), le pH artériel s'est abaissé significativement seulement chez les patients supplémentés, les bicarbonates plasmatiques [HCO₃]a se sont abaissés dans les deux groupes, mais plus nettement chez les patients supplémentés.

L'amélioration de la Pa O₂ au repos chez les patients supplémentés évoque une réduction de l'effet-shunt à l'étape pulmonaire, qui peut relever de plusieurs mécanismes possibles.

5. Discussion

La première constatation qui s'impose (tableau 6) est celle de l'apparition pendant le séjour d'une petite acidose métabolique : diminution légère mais significative du pH artériel dans les deux groupes (de $7,385 \pm 0,025$ à $7,373 \pm 0,021$ chez les supplémentés - $p < 0,01$ et de $7,389 \pm 0,020$ à $7,378 \pm 0,016$ chez les témoins - $p < 0,001$) avec baisse des bicarbonates plasmatiques,

explicable par un facteur diététique. Effectivement, le réentraînement (40 minutes effectives par séance 5 fois par semaine) stimule l'appétit des patients, et le régime comporte viande ou poisson midi et soir. Cette acidose métabolique modérée s'accompagne d'une hyperventilation au repos, également modérée mais significative, dans les deux groupes, quoique plus nette chez les patients supplémentés en AAR.

La Pa CO₂ reste inchangée pendant le séjour chez les témoins. Il apparaît par contre une hypocapnie modérée ($\Delta P \text{ CO}_2 = 2,8$ torr) chez les patients supplémentés dont la réponse ventilatoire est plus nette. Cette hypocapnie semble traduire une alcalose ventilatoire chronique (la durée moyenne de séjour est de $35,2 \pm 12,1$ jours) et cette alcalose serait première et non secondaire à l'acidose métabolique, comme l'indique le fait qu'elle n'existe pas chez les témoins qui présentent la même acidose métabolique sans variation de Pa CO₂, et comme le suggère l'équation de VERBERCKMOES [95]

$$\Delta [\text{HCO}_3^-] (\text{mmol.l}^{-1}) = 1/2 \Delta \text{Pa CO}_2 (\text{torr})$$

$$1/2 (40,55 - 37,73) = 1,41 \approx (24,0 - 22,7) = 1,3 \text{ mmol.l}^{-1}$$

Cette équation lie la compensation attendue (variation de [HCO₃⁻]) au stimulus initial qui est l'alcalose ventilatoire chronique. Cette alcalose ventilatoire chronique pourrait être la conséquence d'une stimulation directe des centres respiratoires par les AAR [96-97].

En revanche l'ingestion chronique d'AAR pratiquée dans cette étude (375 mg d'AAR par jour pour 7 kg de poids corporel) ne paraît pas suffisante pour être responsable de l'acidose métabolique modérée observée puisque celle-ci est identique dans les deux groupes de patients.

De même l'hypothèse selon laquelle une incorporation d'AAR par les fibres musculaires lisses des bronchioles et/ou des artérioles pulmonaires améliorerait la PaO₂ à ventilation égale en réduisant la distribution des rapports ventilation-perfusion régionaux n'a pas d'arguments en sa faveur, puisque la ventilation au repos augmente de 2l.min⁻¹ en moyenne chez les patients supplémentés en AAR pendant le séjour.

Il a été vu précédemment (chapitre 4.4) que la prise d'AAR ralentit la protéolyse tissulaire [78] et que la constitution de masse musculaire nouvelle semble accélérée par une supplémentation en AAR [79-80], surtout si la croissance musculaire est stimulée par un entraînement. Ce travail semble fournir un argument supplémentaire à l'administration d'AAR par voie orale aux bronchiteux chroniques obstructifs réentraînés. Ce traitement pourrait améliorer la Pa O₂ (et donc corriger partiellement l'hypoxémie) en faisant apparaître une hypocapnie modérée qui semble traduire une action directe des AAR sur la commande ventilatoire des centres respiratoires (ou immédiatement en amont sur les chémo-récepteurs périphériques et/ou centraux).

CONCLUSION

De nombreux travaux ont démontré que les bronchiteux chroniques obstructifs sont améliorés par un réentraînement bien conduit. Les modalités de ce réentraînement sont maintenant bien codifiées. L'amélioration porte à la fois sur les performances à l'issue de la cure ($\dot{V}O_2$ max et puissance maximale atteinte) et sur la diminution en fréquence et en gravité des infections respiratoires saisonnières dans l'année qui suit le réentraînement. Il faut également apprécier l'état nutritionnel des patients pendant leur séjour en établissement spécialisé.

L'idée qu'il pourrait être utile de supplémenter systématiquement en acides aminés ramifiés les patients réentraînés, même s'ils sont indemnes de signes de dénutrition, est venue de l'observation du monde sportif, notamment les cyclistes de haut niveau et les randonneurs en haute altitude. L'étude menée au Centre Médical TOKI-EDER a consisté à supplémenter 30 patients réentraînés et à les appairer à 30 patients également réentraînés mais non supplémentés. Le groupe supplémenté augmente davantage sa puissance maximale ($p < 0,01$), un peu plus sa $\dot{V}O_2$ SL ($p = 0,08$) et surtout augmente sa PaO_2 au repos ($p < 0,001$), ce qui n'était pas attendu. Seul le groupe supplémenté développe une alcalose ventilatoire primitive (avec hypocapnie modérée et perte rénale de bicarbonates) par action directe des AAR sur les centres respiratoires, la ventilation au repos augmente davantage chez les supplémentés ($p < 0,05$).

Cette observation pourrait avoir des retombées sur la conduite de la réhabilitation des insuffisants respiratoires chroniques. En plus du réentraînement et de la lutte contre la dénutrition par la diététique, il serait

bénéfique de supplémenter systématiquement en AAR les patients en cours de réentraînement pour améliorer la fonction respiratoire.

Enfin un autre essai devrait être tenté : réentraîner (deux fois par semaine) pendant toute l'année dans l'intervalle des cures annuelles en centre spécialisé, et supplémenter en AAR de façon continue, pour retarder le déclin de la Pa O₂ au retour à domicile et améliorer la trophicité de la musculature striée squelettique.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY

Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: S77-S120.

2. BRUGIERE O., FOURNIER M.

Bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Encycl. Med Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie* 1999, 6-030-A-10: 1-14.

3. AMERICAN THORACIC SOCIETY

Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the committee on diagnostic standards for non tuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962, 85: 762-768.

4. SNIDER G.L., KLEINERMAN J., THURLBECK W.M., BENGALI Z.K.

The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, division of lung diseases, workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:182-185.

5. RACINEUX J.C., VIDAL J.F., MESLIER N.

Les maladies respiratoires chroniques liées au tabagisme. *Rev Prat* 1993, 43: 1223-1226.

6. FLETCHER C.M., PETO R., TINKER C., SPEIZER F.E.

The natural history of chronic obstructive lung disease in working men in London. *New York, Oxford university press* 1976.

7. US SURGEON GENERAL

The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. US Department of Health and Human Services. Washington: *DHHS publication* 1984, n°84: 50205.

8. YANAÏ M., SEKIZAWA K., OHRUI T.

Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992, 72: 1016-1023.

9. WAGNER P.D., DANTZKER D.R., DUECK R., CLAUSEN J.L., WEST J.B.

Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977, 59: 203-216.

10. DALY J.J.

Venoarterial shunting in obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1968, 278: 952-953.

11. AZKANAZI J., ROSENBAUM S.H., HYMAN A.I.

Respiratory changes induced by large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA* 1980, 243: 1444-1447.

12. AMERICAN THORACIC SOCIETY

Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 1285-1298.

13. WIESENDANGER T., TECULESCU D., BRUNE J.

Les tests à l'oxyde de carbone. *Rev Mal Respir* 1986, 3: 389-398.

14. **MENIER R., TALMUD J., KRUSE J., KLAHR E., MUGICA J.**
La rééducation-réadaptation des insuffisants respiratoires chroniques. *Bull Acad Natle Med* 1997, 181(n°3): 539-554.
15. **AMERICAN THORACIC SOCIETY**
Pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133: 14-20.
16. **MENIER R., ANTONINI M.T., KLAHR E., TALMUD J.**
Bases physiologiques du réentraînement en pneumologie et en cardiologie. *Médecine du Sport* 1995, 69: 16-24.
17. **MENIER R., LAPLAUD D., DALMAY F., TALMUD J.**
Evaluation de l'aptitude aux activités physiques et sportives, prévention du surentraînement et incitation à éviter le dopage. *Bull Acad Natle Med* 2000, 184(n°2): 431-446.
18. **BEAVER W.L., WASSERMAN K., WHIPP B.J.**
A new method for detecting anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1986, 60: 2020-2027.
19. **FOX E.L., MATHEWS D.K.**
Bases physiologiques de l'activité physique. Paris, Vigot édit. 1984, traduction française de *Physiological basis of physical education and athletics*, W.B. Sanders and Co, 1981.
20. **DE VRIES H.A.**
Physiological effects of an exercise training regimen upon men aged 52 to 88. *J Gerontol* 1970, 24: 325-336.

21. **POLLOCK M.L., DAWSON G.A., MILLER H.S.Jr., WARD A., COOPER D., HEADLY W., LINNERUD A.C., MOMEIR M.M.**
Physiological response of men 49 to 65 years of age to endurance training.
J Amer Geriatr Soc 1976, 24: 97-104.
22. **DUBREUIL C.**
Les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Traitement physiothérapique. *Kinés Scientif*, 1994, 332: 14-22.
23. **LANUSSE Y., DALMAY F., MENIER R.**
Entraînement intensif chez le sujet âgé insuffisant respiratoire chronique.
5ème Congrès National Scientifique de Médecine du Sport, Limoges
16-18 mai 1985, *Actes du Congrès*.
24. **MENIER R., TALMUD J.**
Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. *Chest*
1994, 105: 640-641.
25. **DIVISION OF MENTAL HEALTH WORLD HEALTH ORGANIZATION.**
WHOQOL Study Protocol, Internal document MNH/PSF/ 93.9, 1993.
26. **GUILLEMIN F., BRIANCON S.**
Evaluer la qualité de vie dans les affections respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 1995, 12: 517-519.
27. **JONES P.W., QUIRK F.H., BAVEYSTOCK C.M.**
The St George's respiratory questionnaire. *Resp Med* 1991, 85: 25-31.

28. **DORE M.F., LAABAN J.P.**
Evaluation nutritionnelle de l'insuffisant respiratoire chronique. *Nutr Clin Métabol* 1998, 12: 251-260.
29. **FILLEY G., BECKMITT H., REEVES J., MITCHELL R.S.**
Chronic obstructive bronchopulmonary disease.II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968, 44: 26-38.
30. **SCHOLS A., SLANGEN J., VOLOVICS L., WOUTERS E.**
Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1791-1797.
31. **METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY**
Metropolitan height and weight tables. *Stat Bull* 1983, 64: 1-9.
32. **CRONK C.E., ROCHE A.F.**
Race - and sex - specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight / stature. *Am J Clin Nutr* 1982, 35: 347-354.
33. **SAHEBJAMI H., DOERS J.T., RENDER M.L., BOND T.L.**
Anthropometric and pulmonary profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993, 94: 469-474.
34. **ROCHESTER D.F., BRAUN N.M.T.**
Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132: 42-47.

35. **LEWIS M.I., BELMAN M.J., DORR-UYEMURA L.**
Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987, *135*: 1062-1068.
36. **PISON C., LEVERVE X.**
Mécanismes de la dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique. *Nutr Clin Metabol* 1998, *12*: 261-270.
37. **BAARENDS E.M., SCHOLS A., PANNEMANS D., WESTERTERP K., WOUTERS E.**
Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, *155*: 549-554.
38. **SCHOLS A., BUURMAN W., STAAL-VAN DEN BREKEL A. DENTENER M., WOUTERS E.**
Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996, *51*: 819-824.
39. **SCHOLS A., SOETERS P., SARIS W., WOUTERS E.**
Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991, *143*: 1248-1252.
40. **SCHOLS A., MOSTERT R., COBBEN N., SOETERS P., WOUTERS E.**
Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991, *100*: 1287-1292.

41. **WILSON D., ROGERS R., HOFFMAN R.**
Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132: 1347-1365.
42. **BOUSHY S., ADHIKARI P., SAKAMOTO A., LEWIS B.**
Factors affecting prognosis in emphysema. *Dis Chest* 1964, 45: 402-411.
43. **VANDENBERGH E., VAN DE VOESTIJNE K., GYSELEN A.**
Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1966, 95: 556-565.
44. **WILSON D., ROGERS R., WRIGHT E., ANTHONISEN N.**
Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139: 1435-1438.
45. **CHAILLEUX E., FAUROUX B., BINET F., DAUTZENBERG B.,
POLU J.**
Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR observatory. *Chest* 1996, 109: 741-749.
46. **BRAUN S., DIXON R., KEIM N., LUBY M., ANDEREGG A.,
SHRAGO E.**
Predictive clinical value of nutritional assessment factors in COPD. *Chest* 1984, 85: 353-357.
47. **RENZETTI A., MCCLEMENT J., LITT B.**
Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966, 41: 115-129.

48. **THURLBECK W.**
Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978, 33: 483-487.
49. **CHAILLEUX E.**
Prévalence et conséquences de la dénutrition dans l'insuffisance respiratoire chronique. *Nutr Clin Metabol* 1998, 12: 243-249.
50. **BAARENDS E.M., SCHOLS A.M., WESTERTERP K.R.,
WOUTERS E.F.**
Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997, 52: 780-785.
51. **BAARENDS E.M., SCHOLS A.M., AKKERMANS M.A.,
WOUTERS E.F.**
Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997, 52: 981-986.
52. **EFTHIMIOU J., MOUNSEY P.J., BENSON D.N. et al.**
Effect of carbohydrate-rich versus fat-rich loads on gas-exchange and walking performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1992, 47: 451-456.
53. **MORRISON W.L., GIBSON J.N.A., SCRIMGEOUR C.,
RENNIE M.J.**
Muscle wasting in emphysema. *Clin Sci* 1988, 75: 415-420.

54. **POUW E.M., SCHOLS A.M., DEUTZ N.E., WOUTERS E.F.**
Plasma and muscle amino-acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 797-801.
55. **ASKANAZI J., WEISSMAN C., LASALA A., MILIC EMILI J., KINNEY J.M.**
Effect of protein intake on ventilatory drive. *Anesthesiology* 1984, 60: 106-110.
56. **SCHOLS A., WOUTERS E.**
Prise en charge nutritionnelle et effets respiratoires des apports nutritionnels chez l'insuffisant respiratoire chronique. *Nutr Clin Metabol* 1998, 12: 271-282.
57. **MALTAIS F., SIMMARD A., SIMMARD C., JOBIN J., DESGAGNES P., LEBLANC P.**
Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 288-293.
58. **JAKOBBSON P., JORFELDT L., HENDRIKSSON J.**
Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 374-377.

59. **SAULEDA J., GARCIA-PALMER F., WIESNER R.J.**
Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1413-1417.
60. **POUW E.M.**
Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 453-457.
61. **SCHOLS A.M., SOETERS P.B. MOSTERT R., PLUYMERS R.J., WOUTERS E.F.**
Physiological effects of nutritional support and anabolic steroids in COPD patients: a placebo controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1268-1274.
62. **SUCHNER U., ROTHKOPF M.M., STANISLAUS G.**
Growth hormone and pulmonary disease: metabolic effects in patients receiving parenteral nutrition. *Arch Intern Med* 1990, 150: 1225-1230.
63. **PAPE G.S., FRIEDMAN M., UNDERWOOD L.E., CLEMMONS D.**
The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991, 99: 1495-1500.
64. **LEHNINGER A.L., NELSON D.L., COX M.M.**
Principes de Biochimie, 2e édition, Médecine-Sciences Flammarion 1994: 113-115.

65. **TEXTBOOK OF BIOCHEMISTRY 3e édition**
Thomas M.Devlin Editor. Wiley-Liss. Inc., 605 Third Avenue, New York,
NY 10158-0012, 1992: 492-496.
66. **SCHERPEREEL P., SONNENFELD H., OSZUSTOWICZ T.**
in *L'alimentation parentérale*, Editions Arnette, 2 rue Casimir Delavigne,
75006 Paris, 1986: 231-257.
67. **YOSHIMURA N., TAO R.C., WOLFE A.M.**
Protein sparing effect of intravenously administered branched chain amino
acids in adults rats. *J Parent Enter Nutr* 1978, 2: 525-530.
68. **LOUARD R.J., BARRETT E.J., GELFAND R.A.**
Effect of infused branched-chain amino acids on muscle and whole-body
amino acid metabolism in man. *Clin Sc* 1990, 79: 457-466.
69. **FLAKOLL P.J., KULAYLAT M., FREXES-STEED M.,
HOURANI H., BROWN L.L., HILL J.O. ABUMRAD N.N.**
Amino acids augment insulin's suppression of whole body proteolysis. *Am
J Physiol (Endocrinol Metab 20)* 1989, 257: E839-E847.
70. **FERRANDO A.A., WILLIAMS B.D., STUART C.A., LANE H.W.,
WOLFE R.R.**
Oral branched-chain amino acids decrease whole- body proteolysis. *J
Parent Enter Nutr* 1995, 19: 47-54.
71. **TAKALA J., ASKANAZI J., WEISSMAN C. et al.**
Changes in respiratory control induced by amino acid infusions. *Crit Care
Med* 1988, 16: 465-469.

72. **GONTZEA I., SUTZESCU R., DOMITRACHE S.**
The influence of adaptation to physical effort on nitrogen balance in man. *Nutr Rep Int* 1975, 11: 231-236.
73. **WHITE T.P., BROOKS G.A.**
 ^{14}C glucose, -alanine and -leucine oxidation in rats at rest and two intensities of running. *Am J Physiol* 1981, 240: E155-E165.
74. **MILLWARD D.J., DAVIES C.T.M., HALLIDAY D. & al.**
Effect of exercise on protein metabolism in humans as explored with stable isotopes. *Fed Proc* 1982, 41: 2686-2691.
75. **EVANS W.J., FISCHER E.C., HOERR R.A. & al.**
Protein metabolism and endurance exercise. *Physician Sports med* 1983, 11: 63-72.
76. **SALMINEN A., KIHLESTRÖM M., KAINULAINEN H. & al.**
Endurance training decrease the alkaline proteolytic activity in mouse skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 1984, 52: 287-290.
77. **DOHM G.L., PUENTE F.R., SMITH C.P. & al.**
Changes in tissue protein levels as a result of endurance exercise. *Life Sci* 1978, 23: 845-850.
78. **FERRANDO A.A., WILLIAMS B.D., STUART C.A. & al.**
Oral branched-chain amino acids decrease whole-body proteolysis. *J Par Ent Nutr* 1995, 19: 47-54.

79. **GOLDBERG A.L., CHANG T.W.**
Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Federation Proc* 1978, 37: 2301-2307.
80. **HICKSON J.F., WOLINSKY I.**
Protein intake level and introductory weight training exercise on selected blood measurements in untrained men. *Nutr Rep Intern* 1998, 37: 575-582.
81. **NAVARRO J.L., BOURBON P.**
Action d'un complexe protidique (ACM 20) sur les variations de la $\dot{V}O_2$ max. Résultats après 2 ans d'expérimentation. *J Med Pratique* 1990, 11.
82. **FAVREUILLE P.**
Action d'un complexe protéique sur les variations des enzymes musculaires pendant l'effort. *Sport Med* 1991, 35: 33-35.
83. **PUGH L.G.C.**
Physiological and medical aspects of a himalayan scientific and mountaineering expedition *Br Med J* 1962, 11: 621-637.
84. **RENNIE M.J., BABIS P., SUTTON J.R. & al.**
Effects of acute hypoxia on forearm leucine metabolism. *Prog Clin Biol Res* 1983, 136: 317-323.
85. **SCHIENA F., GUERRINI F., TREGNAGHI P. & al.**
Branched-chain aminoacid supplementation during trekking at high altitude. *Eur J Appl Physiol* 1992, 65: 394-398.

86. **MENIER R., TALMUD J.**
Acides aminés ramifiés et réentraînement des bronchiteux chroniques obstructifs. *Médecine du Sport* 1998, 72(3): 92-101.
87. **MENIER R., TALMUD J., BERNARD M.P., LAPLAUD D.**
Acides aminés ramifiés et réentraînement des patients bronchitiques chroniques obstructifs. *Rapport d'activité* au Laboratoire PARAPHAR, I. 2000.
88. **MENIER R., ANTONINI M.T., DALMAY F., LAPLAUD D., TALMUD J.**
Acides aminés ramifiés, entraînement des sportifs et réentraînement des bronchiteux chroniques obstructifs. 4e Congrès de Pneumologie de langue française, Nice, 26-29.I.2000. *Rev Mal Resp* 2000, 17 1S133: 297.
89. **MENIER R., LAPLAUD D., BERNARD M.P., TALMUD J.**
Branched-chain aminoacids and retraining of patients with chronic obstructive lung disease. *J Sports Med Phys Fitness*, 2001, 41 (4): 500-504.
90. **MENIER R., TALMUD J.**
Acides aminés ramifiés, entraînement des sportifs et réentraînement des bronchiteux chroniques obstructifs. 12e Congrès International Cardiostim, Nice, VI 2000. *Actes du Congrès*.

91. **MENIER R., LAPLAUD D., TALMUD J., BERNARD M.P.**
Branched-chain aminoacids and retraining of patients with chronic obstructive lung disease. Société de Physiologie, 68th Annual Meeting, 19-22 IX 2000, Liège, Belgium. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2000, 439: R213-R214 (5).
92. **MENIER R., TALMUD J., LAPLAUD D., BERNARD M.P.**
Acides aminés ramifiés et réentraînement des patients bronchitiques chroniques obstructifs. XXe Congrès National de la SFMS, 6-8 XII 2000, Paris, Maison de l'Unesco. *Science & Sports* 2000, 15 (2): 304.
93. **LAPLAUD D., TALMUD J., MENIER R.**
Acides aminés ramifiés et réentraînement des patients bronchitiques chroniques obstructifs. *Science & Sports*, soumis en 2001.
94. **LAPLAUD D., TALMUD J., MENIER R.**
Les acides aminés ramifiés : un plus au réentraînement du bronchiteux chronique obstructif. Société de Physiologie, Groupe "Exercice musculaire", 3e Colloque, Clermont-Ferrand, 18-19 V 2001. *Actes du Colloque*.
95. **PINCE H., VERBERCKMOES R., WILLEMS J.L.**
Computer aided interpretation of acid-base disorders. *Int J Biomed Comput* 1990, 25: 177-192.
96. **TAKALA J., ASKANAZI J., WEISSMAN C. & al.**
Changes in respiratory control induced by amino acid infusions. *Crit Care Med* 1988, 16: 465-469.

97. LAABAN J.P., ORVOËN-FRIJA E., DORE M.F. & al.

Effets ventilatoires d'une solution d'acides aminés chez des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs. *Nutr Clin Métabol* 1989, 3: 207-211.

LEXIQUE

BTPS : body temperature pressure saturated

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CV : capacité vitale

fc : fréquence cardiaque

R : quotient respiratoire

Rva : résistance des voies aériennes

STPD : standard temperature pressure dry

VE : débit expiratoire

VEMS : volume expiratoire maximal à la fin de la première seconde

VO₂ max : consommation d'oxygène maximale

VO₂ SL : consommation d'oxygène limitée par les symptômes

BON A IMPRIMER N° 353.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Acides aminés ramifiés et réentraînement des patients bronchitiques chroniques obstructifs

Par Marie-Pierre BERNARD

Les insuffisances respiratoires chroniques sont en majorité des bronchiteux chroniques obstructifs d'origine tabagique ou asthmatique. Les bronchiteux chroniques représentent 5 pour 100 de la population générale et 15 pour 100 ont une obstruction franche.

Les nombreux travaux de ces vingt dernières années ont abouti à l'élaboration progressive du concept de réhabilitation respiratoire, dont la pièce maîtresse est le réentraînement par des exercices, maintenant parfaitement codifié.

La dénutrition peut avoir un retentissement important sur l'appareil ventilatoire et le muscle squelettique, aussi l'amélioration de l'état nutritionnel est une autre composante de la réhabilitation.

Une étude a été effectuée au Centre Médical TOKI-EDER à Cambo, au cours de laquelle des patients bronchitiques chroniques obstructifs ont été supplémentés en acides aminés ramifiés (AAR) pendant leur cure de réentraînement. Le but de cette expérience était de détecter une influence des AAR administrés chroniquement sur les performances des patients. L'idée qu'il pourrait être utile de supplémenter systématiquement en AAR les patients réentraînés, même s'ils sont indemnes de signes de dénutrition, est venue de l'observation du monde sportif. L'étude menée à TOKI-EDER a consisté à supplémenter 30 patients réentraînés et à les apparier à 30 patients également réentraînés mais non supplémentés. Le groupe supplémenté augmente davantage sa puissance maximale atteinte ($p < 0,01$), montre une tendance à augmenter un peu plus sa $\dot{V}O_2$ SL ($p = 0,08$), et surtout augmente sa PaO_2 au repos ($p < 0,001$), ce qui n'était pas attendu. Seul le groupe supplémenté développe une alcalose ventilatoire primitive vraisemblablement par action directe des AAR sur les centres respiratoires.

Cette observation débouche sur une conclusion et une proposition.

La conclusion : en plus du réentraînement et de la lutte contre une dénutrition éventuelle, il paraît bénéfique de supplémenter systématiquement en AAR les patients en cours de réentraînement pour améliorer la fonction respiratoire.

La proposition : un autre essai devrait être tenté, celui de réentraîner deux fois par semaine à longueur d'année, dans l'intervalle des cures annuelles en centre spécialisé, en supplémentant en AAR de façon continue pour retarder le déclin de la PaO_2 au retour à domicile et peut-être améliorer la trophicité de la musculature striée squelettique.

Mots clés :

- Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives ;
- Acides Aminés Ramifiés ;
- Réentraînement.