



**HAL**  
open science

# Etude non invasive des réserves cardio-respiratoires, hémodynamiques et musculaires au cours de l'effort du patient handicapé respiratoire

Clément Medrinal

► **To cite this version:**

Clément Medrinal. Etude non invasive des réserves cardio-respiratoires, hémodynamiques et musculaires au cours de l'effort du patient handicapé respiratoire. Pneumologie et système respiratoire. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMR162 . tel-02169926

**HAL Id: tel-02169926**

**<https://theses.hal.science/tel-02169926v1>**

Submitted on 1 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE**

**Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie**

**Etude non invasive des réserves cardio-respiratoires, hémodynamiques et musculaires au cours de l'effort du patient handicapé respiratoire**

**Noninvasive study of cardiorespiratory, hemodynamic and muscular reserves during the effort in patients with respiratory disability**

**Présentée et soutenue par  
Clément MEDRINAL**

**Thèse soutenue publiquement le 02 octobre 2018  
devant le jury composé de**

M. Thomas SIMILOWSKI	PU-PH, APHP, Paris, Sorbonne Université	Examineur Président de Jury
Mme Hélène PRIGENT	PU-PH, APHP, Garches, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines	Rapporteur
M. Robert NAEIJE	Professeur, ULB, Bruxelles, Université Libre de Bruxelles	Examineur
M. Gilles GARCIA	PU-PH, APHP, Paris, Université Paris - Sud et Université Paris-Saclay	Rapporteur
Mme Bouchra LAMIA	PU-PH, CHU de Rouen et Groupe Hospitalier du Havre, Université de Rouen Normandie	Directrice de thèse
M. Olivier CONTAL	Docteur, HESAV, Lausanne, Haute Ecole Spécialisée de Suisse Occidentale	Membre invité

**Thèse dirigée par le Professeur Bouchra LAMIA, UPRES EA 3830 Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire**



## Remerciements

Ces remerciements sont ceux que j'avais espéré pouvoir faire il y a trois ans. On dit que la thèse est une expérience humaine et professionnelle incroyable. Je dirais que c'est le cas...avec une pointe de fatigue et de stress pour dire toute la vérité...

Ainsi je souhaiterais remercier toutes les personnes qui m'ont permis de réaliser cette aventure et dont la plupart je suis redevable :

Tout d'abord je souhaiterais remercier les membres du jury : le Professeur Thomas Similowski qui me fait l'honneur de présider mon jury, le Professeur Hélène Prigent, le Professeur Robert Naeije et le Professeur Gilles Garcia, qui ont tous pris la peine d'évaluer ce travail et qui vont me permettre de l'améliorer.

Au Professeur Bouchra Lamia, ma directrice de thèse, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour m'avoir appris à dépasser mes connaissances afin d'enrichir mes pratiques. Merci pour nos réunions non planifiées de couloirs ou en salle de VO<sub>2</sub> lorsque que je venais chercher conseils. Et enfin merci pour la grande confiance que tu m'as accordée dans les manipulations techniques et le déroulement des projets.

Au docteur Olivier Contal, mentor et ami avant tout. Merci de m'avoir aidé dans chacun des travaux de thèse. Merci de m'avoir encouragé quand le moral diminuait. Merci pour tous tes conseils en matière de publication. Enfin merci pour ta rigueur scientifique et ta bienveillance quotidienne à mon égard.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma gratitude au Professeur Jean-Paul Marie, directeur du laboratoire Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire qui m'a accueilli pendant ces 3 ans. Sans votre confiance, cette thèse n'aurait pas été possible.

A Guillaume Prieur, ami et co-auteur de mes travaux, membre de la meute et du gang des jeunes papas. Merci pour m'avoir aidé dans chacun des travaux effectués. Merci d'avance pour ton aide dans nos travaux futurs. Plusieurs fois tu as fait passer en priorité mes travaux avant les tiens. A mon tour de te rendre la pareille pour ta thèse débutant cette année.

A Yann Combret, ami et co-auteur de mes travaux, membre de la meute et « Tonton dégout ». Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté dans tous les « very very long protocols ». D'avance merci pour tous nos travaux futurs. J'espère pouvoir être à la hauteur pour t'aider dans ta thèse comme tu l'as été dans la mienne.

A Aurora Robledo Quesada. Merci pour ta disponibilité et ton aide dans les inclusions des patients. Merci pour la bonne humeur que tu apportes avec ton point d'exclamation à l'envers.

Merci aux membres de mon Comité de Suivi Individuel de thèse : Professeur Jean-Louis Teboul, Docteur Jean-Christian Borel, Professeur Marie-Pascale Prudhomme et au Docteur Marie Nicolle. Merci pour votre temps et vos conseils avisés.

A Tristan Bonnevie, ami, co-auteur de mes travaux et parrain de mon fils. Merci pour ta rigueur scientifique qui n'a jamais assombri ta bonne humeur et la sérénité que tu apportes à l'équipe

et aux patients pendant les inclusions et les manipulations. Merci pour toutes ces idées de recherche que l'on discute ensemble. Compte sur mon aide dans le déroulement de tes projets et de ta thèse en cours.

A Francis-Edouard Gravier, ami et co-auteur de mes travaux. Merci pour toute ton aide et pour ta bonne humeur sans faille à chaque fois que l'on se voit. Nos premières idées de travaux scientifiques ont débuté sur un coin de table à Barcelone en 2012 et je n'oublierai jamais nos discussions méthodologiques de l'époque. J'ai hâte de pouvoir t'apporter mon soutien et mon aide dans ta future thèse.

Au Docteur Eric Frenoy, Réanimateur, chef de pôle mais ami et mentor avant tout. Il y a parfois certaines personnes qui influencent vos jugements et vos décisions quotidiennes. Pour moi tu es cette personne. Merci pour la confiance que tu m'as accordée quand je suis arrivé dans ton service. Merci de m'avoir aidé à faire évoluer mes pratiques. Merci pour ton enseignement pratique dans l'échographie. Merci pour toute la patience dont tu as fait preuve et qui j'espère durera le plus longtemps possible.

Au Docteur Jean Quiéffin, Pneumologue et chef de service. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée depuis mon arrivée sur l'hôpital. Merci aussi pour vos encouragements et votre soutien dans nos projets de recherche clinique. Merci également dans votre rigueur scientifique et vos enseignements au lit du malade.

A Johan Dupuis. Merci pour m'avoir fait découvrir la kinésithérapie respiratoire. Merci pour tous tes conseils depuis les huit dernières années.

A Anas Nassaj. Merci pour ton enseignement dans la prise en soins des patients et ton enseignement dans la Ventilation non invasive.

Au conseil scientifique d'ADIR Association : le Professeur Jean-Paul Marie, le Professeur Jean-François Muir, le Professeur Antoine Cuvelier, le Professeur Eric Verin, le Docteur Catherine Tardif. Merci pour votre validation scientifique et le soutien financier apporté dans la réalisation des travaux de recherche.

Au Docteur Christian Guyonnaud, Pneumologue et président du Groupe Havrais d'Aide aux Handicapés Respiratoires, pour le soutien financier apporté dans la réalisation des travaux de recherche.

A l'équipe médicale de réanimation, et particulièrement au Docteur Edouard Perdue-Legendre et au Docteur Guillaume Schnell. Merci pour votre patience et l'aide apportée.

A l'équipe médicale de pneumologie. Merci pour votre aide et vos enseignements.

Aux équipes paramédicales de réanimation et de pneumologie. Merci à vous qui animez mes journées et à ceux que je ne prends pas le temps de citer mais qui se reconnaîtront.

A la Cellule de Recherche Clinique du Groupe Hospitalier du Havre, présidée par le Docteur Pascal Leroux. Merci de m'avoir intégré à ce beau projet qu'est la promotion de la recherche.

Aux membres du Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire. Merci pour ces réunions animées où la science est au cœur des discussions.



A Johanna Robertson pour son incroyable travail de traduction.

A Antoine Poncet et Elise Dupuis Lozeron pour leur travail de statistiques.

A Véronique Hancard-Lagache. Merci pour votre soutien depuis mes premières années à l'école de kinésithérapie de Rouen.

Merci à ma famille et à mes parents pour leur soutien.

A ma compagne Marie. Merci à toi qui me supporte dans mes moments de stress et de doutes. Merci pour tout le soutien que tu peux m'apporter. Merci pour ta relecture attentive et tes corrections. Enfin merci de m'avoir offert mon plus beau projet : notre fils Malo.

A mon fils Malo. Toi qui est arrivé en cours de thèse et certainement le plus beau projet auquel j'ai la chance de participer. Merci pour avoir été un bébé si cool malgré certains moments difficiles. Merci de m'avoir permis de relever le défi de gérer une thèse en tant que jeune papa, par exemple quand je prenais des jours de congés pour écrire ma thèse et que toi tu refusais de faire la sieste... Merci pour tous les sourires que tu me tends. Enfin merci pour tous les moments de bonheur que tu m'apportes quotidiennement.

## Listes des publications au cours de la thèse

En lien avec le sujet de thèse :

**Medrinal C**, Prieur G, Debeaumont D, Robledo Quesada A, Combret Y, Quieffin J, Contal O, Lamia B. Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in COPD patients: a study protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research 2016; 3(1).

Gravier FE, Bonnevie T, **Medrinal C**, Debeaumont D, Dupuis J, Viacroze C, Tardif C, Muir JF. Ventilation non invasive dans la réhabilitation respiratoire du patient BPCO. Revue des Maladies Respiratoires 2016 ;33(6) :422-30.

**Medrinal C**, Prieur G, Frenoy E, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, Gravier FE, Lamia B, Contal O. Respiratory weakness after extubation is associated with one year mortality- A prospective study. Critical Care 2016 ; 20(1): 231.

**Medrinal C**, Prieur G, Frenoy E, Combret Y, Gravier FE, Bonnevie T, Poncet A, Robledo Quesada A, Lamia B, Contal O. Is overlap of respiratory and peripheral muscle weakness at weaning from mechanical ventilation associated with poorer outcomes? Intensive Care Medicine 2017 ;43(2) :282-3.

**Medrinal C**, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Effects of different early rehabilitation techniques on haemodynamic and metabolic parameters in sedated patients: protocol for a randomised, single-blind, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research 2017 ; 4(1) :e000173.

Bonnevie T, Gravier FE, Leboullenger M, **Medrinal C**, Viacroze C, Cuvelier A, Muir JF, Tardif C, Debeaumont D. Six-minute Stepper Test to Set Pulmonary Rehabilitation Intensity in Patient with COPD-A Retrospective Study. COPD 2017.

**Medrinal C**, Prieur G, Combret Y, Quesada AR, Bonnevie T, Gravier FE, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Reliability of respiratory pressure measurements in ventilated and non-ventilated patients in ICU: an observational study. Annals of Intensive Care. 2018;8(1):14.

**Medrinal C**, Prieur G, Combret Y, Quesada AR, Debeaumont D, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Quieffin J, Contal O, Lamia B. Functional Electrical Stimulation-A New Therapeutic Approach to Enhance Exercise Intensity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients : A Randomized, Controlled Crossover Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018 (in press).

**Medrinal C**, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. Critical Care. 2018 ;22(1):110.

En dehors du sujet de thèse :

Combret Y, Prieur G, LE Roux P, **Medrinal C**. Non-invasive ventilation improves respiratory distress in children with acute viral bronchiolitis: a systematic review. Minerva Anestesiologica. 2017 Jun;83(6):624–37.

Prieur G, **Medrinal C**, Combret Y, Quesada AR, Prieur F, Quieffin J, et al. Effect of high-flow nasal therapy during acute aerobic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease after exacerbation: protocol for a randomised, controlled, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research. 2017;4(1):e000191.

Bonnevie T, Gravier F-E, Debeaumont D, Viacroze C, Muir J-F, Cuvelier A, Netchitaïlo M, Roy AL, Quieffin J, Marques MH, **Medrinal C**, Dupuis J, Tardif C. Home-based Neuromuscular Electrical Stimulation as an Add-on to Pulmonary Rehabilitation Does Not Provide Further Benefits in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Randomized Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018 (in press).

Combret Y, **Medrinal C**, Prieur G, Robledo Quesada A, Le Roux P, Reychler G. Effect of backpack carrying on forced vital capacity in cystic fibrosis: A randomized crossover-controlled trial. PLoS One. 2018 May 9;13(5):e0196750.

# Table des matières

Introduction Générale.....	9
Première partie .....	11
Handicap respiratoire aigu en réanimation.....	11
I) Insuffisance respiratoire et ventilation mécanique en réanimation .....	12
II) Conséquences musculaires de l'hospitalisation en réanimation.....	13
a) Généralités sur la neuro-myopathie de réanimation. ....	13
b) Facteurs de risque de la neuro-myopathie acquise en réanimation. ....	15
c) L'atteinte musculaire respiratoire de la neuro-myopathie de réanimation. ....	16
III) Objectifs de la première partie de la thèse et contributions originales.....	18
a) Identification de la question. ....	18
b) Méthodologie de réponse. ....	18
c) Recrutement.....	19
d) Inclusion des patients. ....	19
e) Réalisation des mesures de pressions respiratoires maximales. ....	20
f) Analyses statistiques.....	21
g) Résultats. ....	22
Etude n°1 : La faiblesse des muscles inspiratoires après ventilation mécanique est associée à une augmentation de la mortalité un an après. ....	23
Etude n°2 : Fiabilité de la mesure des pressions respiratoires chez les patients ventilés et non ventilés en réanimation : Une étude observationnelle.....	28
Etude n°3: Une faiblesse combinée des muscles respiratoires et des muscles périphériques au moment du sevrage de la ventilation mécanique est-elle associée à un moins bon pronostic ?....	32
IV) Conclusion de la première partie.....	37
Deuxième partie .....	52
Réhabilitation musculaire précoce en réanimation.....	52
I) Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la déficience musculaire périphérique au décours de la ventilation mécanique.....	53
a) La réhabilitation précoce. ....	53
b) Comment est pratiquée la réhabilitation précoce ?.....	54
c) La réhabilitation à haute intensité.....	55
II) Objectif de la seconde partie de la thèse et contribution originale.....	56
a) Identification de la question. ....	56
b) Méthodologie de réponse. ....	56
c) Réalisation des mesures.....	57
d) Choix des techniques de kinésithérapie.....	61
e) Recrutement.....	64

f)	Inclusion.....	64
g)	Randomisation.....	64
h)	Interventions.....	64
i)	Analyses statistiques.....	65
j)	Résultats.....	66
	Etude n°4 : Comparaison de l'intensité de quatre techniques de réhabilitation précoce chez les patients intubés et sédatisés : une étude randomisée contrôlée en cross-over.....	67
III)	Conclusion de la seconde partie .....	73
	Troisième partie.....	86
	Handicap respiratoire chronique et réentraînement à l'effort.....	86
I)	Insuffisance respiratoire chronique: exemple de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	87
a)	BPCO: Généralités.....	87
b)	Anomalies musculaires.....	88
c)	Intolérance à l'effort.....	88
d)	Evaluation physiologiques des capacités à l'effort des patients BPCO.....	89
e)	La réhabilitation respiratoire.....	90
f)	Les adjuvants à la réhabilitation respiratoire.....	91
II)	Objectif de la troisième partie de la thèse et contribution originale.....	92
a)	Identification de la question.....	92
b)	Méthodologie de réponse.....	93
c)	Recrutement.....	93
d)	Intervention.....	93
e)	Placebo.....	94
f)	Réalisation des mesures.....	94
g)	Analyses statistiques.....	96
h)	Résultats.....	97
	Etude n°5 : La stimulation électrique fonctionnelle couplée au cycloergomètre pour optimiser l'intensité de l'exercice dans la BPCO : une étude randomisée contrôlée en cross-over.....	98
III)	Conclusion de la troisième partie .....	103
	Conclusion générale et perspectives.....	110
	Bibliographie.....	113
	Annexe A.....	126
	Annexe B.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
	CURRICULUM VITAE .....	128
	Résumé.....	133

## Introduction Générale

Manger, Bouger, c'est la santé ! Une mauvaise alimentation et la sédentarité comptent parmi les principales causes de maladies non transmissibles majeures (1). En 2002, le nombre de décès liés au manque d'activité physique est estimé à 600 000 par an dans la région européenne de l'Organisation Mondiale de la Santé (1) ([www.who.int/dietphysicalactivity/fr/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/fr/)), soit entre 5 et 10% de la mortalité totale selon le pays (2) ([www.who.int/whr/2002/fr/](http://www.who.int/whr/2002/fr/)). Aussi l'OMS a défini une stratégie mondiale afin de lutter contre la sédentarité.

Aujourd'hui, il est indiscutable que l'activité physique est associée à une diminution de la mortalité précoce (3). De plus, elle en réduirait le risque dans plus de 25 pathologies (4). On peut définir l'activité physique comme la synthèse de trois systèmes : musculaire, cardiovasculaire et respiratoire. Cependant lorsque l'un des trois systèmes est déficient, l'effort physique est limité. Les facteurs intriqués dans le mécanisme de l'intolérance à l'effort sont donc principalement : la fonction cardiaque, la fonction respiratoire et la fonction musculaire.

Les investigations pour l'étude des réserves cardio-respiratoires et musculaires telles que l'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX), l'échocardiographie, les tests de terrains ou musculaires sont pratiques courantes dans les services de soins. En clinique, celles-ci nous permettent la quantification objective des limitations fonctionnelles d'un individu au cours d'un exercice musculaire ainsi que la personnalisation des programmes d'entraînement. L'étude des performances à l'effort est utilisée pour la préparation physique des sportifs mais également pour tout patient sujet à suivre un programme de réhabilitation physique, tels que les patients insuffisants cardiaques ou insuffisants respiratoires (5).

L'insuffisance respiratoire est définie comme l'incapacité du système respiratoire à assurer une ventilation nécessaire au maintien de l'hématose. Cette situation de handicap respiratoire peut se classer en deux catégories. Elle peut être aiguë et nécessite l'instauration d'une assistance respiratoire d'urgence en réanimation (6) ; elle peut être chronique (l'une des principales est la bronchopneumopathie chronique obstructive, 3<sup>ème</sup> cause de mortalité en 2020 (7) ) et entraîner une dyspnée quotidienne, limitant la capacité à l'effort et conduire à une sédentarisation (8). Dans ces deux situations de handicap, la capacité motrice des patients est réduite.

La dysfonction musculaire des patients handicapés respiratoires aigus (patients intubés et ventilés) ou chroniques (patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique obstructive) est

bien décrite dans la littérature et notre compréhension des mécanismes impliqués dans le catabolisme musculaire se précise, en corrélation avec le développement des investigations clinico-biologiques (9,10). Les enjeux pour prévenir et réentraîner les patients déconditionnés ont conduit les rééducateurs à adapter et à développer différents programmes de renforcement musculaire (11). En réanimation, les études se sont multipliées sur les conséquences de l'alitement, de la ventilation mécanique et de l'inflammation sur la protéolyse et l'altération des capacités physiques (12). Il est établi que le capital musculaire des patients en réanimation est un facteur pronostique de mortalité (13). Par ailleurs la réhabilitation précoce des patients a démontré ses effets sur les capacités fonctionnelles et un retour plus rapide au statut d'indépendance fonctionnelle des patients à la sortie du service de réanimation. En pneumologie et soins de suite et réadaptation respiratoire, l'exercice physique par la réhabilitation respiratoire émerge clairement comme une intervention bénéfique sur la tolérance à l'effort et l'amélioration de la qualité de vie (Evidence Grade A) (11).

En aigu comme en chronique, les investigations sur le muscle périphérique sont nombreuses et les études s'orientent maintenant sur les capacités des muscles respiratoires et sur l'optimisation de la réhabilitation. Néanmoins les dispositifs d'évaluation ne sont pas facilement accessibles et l'utilisation des adjuvants habituels au cours de la réhabilitation reste controversée (11,14).

Dans le cadre de cette thèse, nous avons cherché à explorer de façon non invasive les capacités des patients à déployer leurs réserves cardio-circulatoires et respiratoires au cours de différentes situations d'effort : du sevrage de la ventilation mécanique au réentraînement à l'effort. Cette thèse s'orientera donc autour de trois parties principales :

La première concerne les patients handicapés respiratoires aigus en réanimation, dont l'objectif était d'étudier l'impact de la dysfonction des muscles inspiratoires au cours du sevrage de la ventilation mécanique, d'en étudier les conséquences à long terme et d'établir un lien entre l'atteinte musculaire respiratoire et périphérique. Dans la seconde partie nous avons évalué les réserves cardiocirculatoires et musculaires mobilisées lors de modalités différentes de réhabilitation en réanimation. La dernière partie s'articule autour de la réhabilitation des patients atteints de broncho-pneumopathie pulmonaire chronique obstructive dont nous avons étudié l'augmentation du métabolisme d'effort via une nouvelle stratégie d'exercice physique.

# Première partie

## Handicap respiratoire aigu en réanimation

Insuffisance respiratoire, ventilation mécanique invasive, alitement et  
déconditionnement musculaire

Conséquences des faiblesses musculaires au cours du sevrage de la  
ventilation mécanique



## I) Insuffisance respiratoire et ventilation mécanique en réanimation

L'insuffisance respiratoire aiguë est définie par une altération aiguë de l'hématose liée à un ou plusieurs composants du système respiratoire entraînant une hypoxie tissulaire. Celle-ci constitue l'une des raisons majeures de l'hospitalisation en réanimation (15).

La gravité de l'insuffisance respiratoire conditionne l'admission en réanimation où un monitoring des constantes vitales ou une oxygénothérapie et un support ventilatoire peuvent être mis en place.

Les différents dispositifs de prise en soins sont l'oxygénothérapie simple (par sondes nasales, lunettes ou masque à haute concentration), l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales, la ventilation non invasive et la ventilation mécanique invasive par sonde d'intubation.

Les objectifs principaux de la ventilation mécanique sont de diminuer le travail des muscles respiratoires et d'améliorer l'oxygénation artérielle (16,17).

Depuis, son utilisation s'est largement répandue contribuant à la diminution de la mortalité en réanimation. En 2000, une enquête internationale révèle que 39% des patients hospitalisés en réanimation recevront une ventilation mécanique invasive (6). En France, la Société de Réanimation de la Langue Française estime que 40 à 70% des patients (selon les spécialités des réanimations) seront intubés et ventilés (18).

En fonction de la sévérité de la pathologie, de l'état neurologique du patient ou bien des habitudes des services de réanimation, plusieurs modes de ventilation sont possibles.

-Le mode Contrôlé : comme son nom l'indique, la respiration du patient est contrôlée par la machine, le patient reçoit un volume ou une pression réglée pour une fréquence respiratoire réglée. La synchronisation entre l'inspiration et l'expiration est également définie, laissant peu d'autonomie au patient. Les pressions générées dans les voies respiratoires et dans les alvéoles sont dépendantes des résistances et de la compliance du système respiratoire.

-Le mode Spontané avec Aide Inspiratoire : Le patient est libre de déclencher chaque cycle respiratoire. Une assistance en pression appelée Aide Inspiratoire est délivrée à l'inspiration du patient. Les volumes pulmonaires générés sont dépendants des résistances et de la compliance du système respiratoire.

Plus la ventilation est contrôlée, plus la pression pulmonaire est importante et plus la réduction du travail des muscles respiratoires est conséquente. Lors de l'instauration de la ventilation mécanique invasive, les patients sont souvent sédatisés et curarisés pour diminuer le travail excessif des muscles respiratoires, la consommation en oxygène, l'anxiété et l'agitation et pour que la respiration spontanée du patient n'interfère pas avec la ventilation mécanique (19–21). Le patient demeure alors confiné au lit.

## II) Conséquences musculaires de l'hospitalisation en réanimation

### a) Généralités sur la Neuro-myopathie de réanimation.

L'hospitalisation en réanimation et l'alitement qui en découle ont un impact délétère sur la trophicité musculaire et sur le déconditionnement des patients (22). Cette complication est dénommée : « Neuro-myopathie acquise en réanimation » (NMAR). Elle est caractérisée par une atteinte symétrique des quatre membres avec une faiblesse musculaire prédominante aux articulations proximales. Les muscles respiratoires sont également touchés, à contrario des muscles oculomoteurs et de la face (10). Après 7 jours de ventilation mécanique, l'incidence des NMAR varie de 25 à 100% selon les auteurs (23,24). Au cours des dernières décennies, l'amélioration des performances thérapeutiques et l'augmentation de la probabilité de survie des patients de réanimation ont conduit à l'étude de différentes séries de cas clinique. Une étude prospective multicentrique française a relevé une incidence de NMAR chez 25% des patients ventilés plus de 7 jours (23). Pour diagnostiquer la faiblesse musculaire des patients, un test clinique réalisable et facilement reproductible a été réalisé : le score Medical Research Council (MRC) (Tableau 1). Un score MRC inférieur à 48/60 était considéré comme révélateur d'une NMAR. Pour confirmer l'atteinte neuromusculaire, des examens paracliniques tels que des électromyogrammes et des biopsies musculaires ont été également effectués.

Avec la multiplication des essais cliniques, la compréhension de la physiopathologie de cette faiblesse musculaire s'est améliorée. Ces anomalies neuromusculaires peuvent être distinguées en deux catégories : les neuropathies et les myopathies acquises en réanimation.

Tableau 1. Score Medical Research Council (MRC). Chaque fonction est cotée de 0 à 5. Le score total va de 0 (tétraplégie complète) à 60 (force musculaire normale).

Fonctions évaluées (6 à droite et 6 à gauche)	Score attribué à chaque groupe musculaire
Antepulsion du bras	0 = absence de contraction visible
Flexion de l'avant-bras	1 = contraction visible sans mouvement du membre
Extension du poignet	2 = mouvement insuffisant pour vaincre la pesanteur
Flexion de cuisse	3 = mouvement permettant de vaincre la pesanteur
Extension de la jambe	4 = mouvement contre la pesanteur et contre résistance
Flexion dorsale du pied	5 = force musculaire normale

La neuropathie est une atteinte axonale sensorimotrice aiguë qui affecte les membres et les muscles respiratoires. En examen électromyographique, la dégénérescence axonale entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel d'action musculaire et nerveux lors de la stimulation nerveuse directe. La diminution du potentiel d'action musculaire lors de la stimulation musculaire directe dépend alors de l'atteinte musculaire elle-même (Figure 1) (25,26).

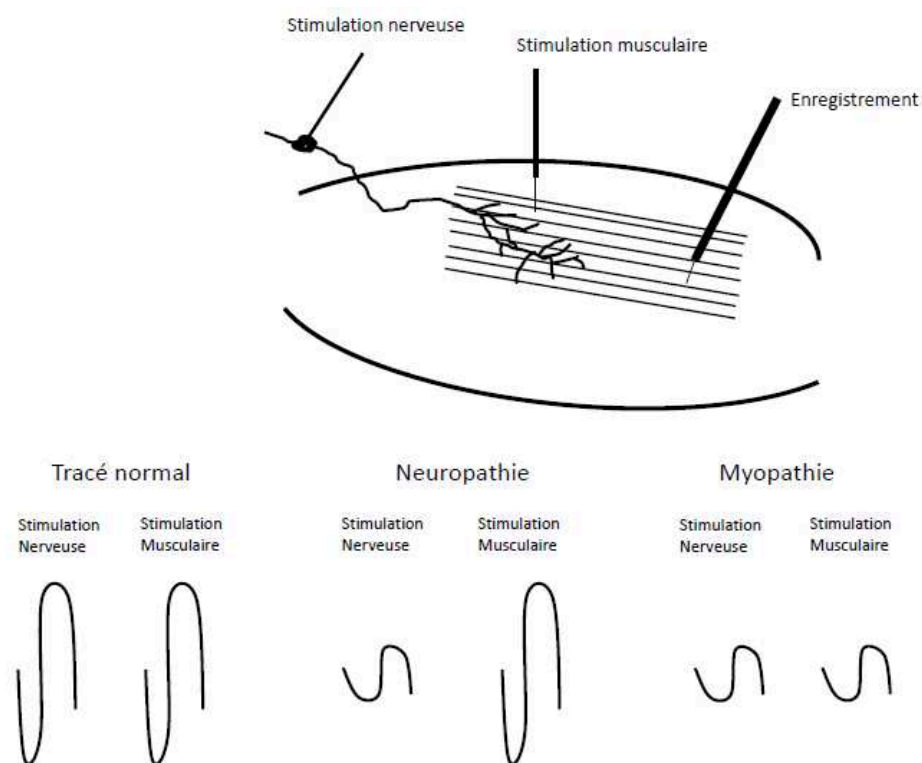


Figure 1. Enregistrement par électromyographie d'un muscle strié et schématisation des tracés selon l'atteinte; Inspirée de Latronico (26).

La myopathie de réanimation est une atteinte musculaire primaire, non liée à la dénervation de muscle. Celle-ci survient après le début de l'épisode aigu conduisant à l'hospitalisation en réanimation. La sémiologie clinique est souvent la même que la polyneuropathie, soit une faiblesse musculaire bilatérale et des difficultés de sevrage de la ventilation mécanique. La myopathie de réanimation est caractérisée par une déficience musculaire fonctionnelle avec une histologie normale. Lors de cette atteinte musculaire, l'électromyogramme indique une diminution anormale du potentiel d'action musculaire et de l'excitabilité musculaire. Le potentiel d'action nerveux peut être intact à la stimulation cependant l'activité musculaire reste diminuée, due à l'atteinte musculaire (Figure 1) (26).

Bien que la myopathie de réanimation soit décrite comme plus fréquente, les auteurs s'accordent à dire que la neuropathie et la myopathie de réanimation sont souvent associées (10,25,27). Ces atteintes ont pour conséquence une atrophie musculaire rapide liée à un déséquilibre entre la synthèse des protéines musculaires et une dégradation anormale ainsi qu'à une nécrose musculaire (28).

#### b) Facteurs de risque de la neuro-myopathie acquise en réanimation.

Aujourd'hui, plusieurs facteurs de la neuro-myopathie acquise en réanimation (NMAR) ont été identifiés. Le tableau 2 résume les différents facteurs de risque de la NMAR selon les auteurs. L'inflammation systémique, le stress oxydatif, le sepsis et la défaillance multi-organique sont des facteurs indépendants responsables de la faiblesse musculaire. La survenue d'une NMAR a été également identifiée chez des patients asthmatiques lors de l'administration de corticoïdes associée à une curarisation (29). L'un des derniers facteurs de risque identifiés est l'immobilisation et l'inactivité musculaire (30,31).

Tableau 2. Principaux facteurs de risque de neuro-myopathie acquise en réanimation selon la littérature actuelle.

<b>Facteurs de risques</b>	
<b>d'acquisition de NMAR :</b>	<b>Principales références</b>
<b>Variables cliniques et médication</b>	
Âge	De Jonghe (23)
Sexe féminin	De Jonghe (23)
Diabète Mellitus ou Hyperglycémie	De Jonghe (23); Van den Berghe (32)
Sepsis	Garnacho-Montero (33)
Défaillance multi-viscérale	De Jonghe (23)
Inflammation systémique	Levine (30); Jaber (34)
Durée de Ventilation Mécanique	De Jonghe (23)
Corticoïdes	Herridge (35); De Jonghe (23); Leatherman (29)
Curare	Leatherman (29)
Immobilisation	Levine (30); Iwashina (31)

c) L'atteinte musculaire respiratoire de la neuro-myopathie de réanimation.

Le recours à la ventilation mécanique lors de l'hospitalisation en réanimation entraîne la diminution du travail diaphragmatique voire la mise au repos totale selon le mode ventilatoire utilisé et l'administration d'une sédation profonde et de curares. Cette immobilité diaphragmatique aura pour conséquence une atteinte spécifique : la dysfonction diaphragmatique induite sous ventilation mécanique (DDIVM).

Aujourd'hui l'atteinte diaphragmatique induite par la VM a fait l'objet de nombreuses recherches. Nous pouvons ainsi distinguer trois manifestations de la DDIVM : l'atrophie musculaire, l'atteinte de l'ultrastructure et la diminution de la contractilité (36). De nombreuses études animales ont mis en évidence l'implication de la ventilation mécanique contrôlée dans l'apparition rapide de l'atrophie musculaire diaphragmatique (37,38). L'équipe de Levine a démontré que 18 à 69 heures de ventilation mécanique contrôlée provoquaient une atrophie diaphragmatique chez des humains (30). Cette étude a montré que comparativement aux biopsies d'échantillons musculaires provenant de sujets contrôles (ventilés moins de 8 heures) les fibres diaphragmatiques de type I et de type II des sujets ventilés à plus long terme

montraient une nette diminution de leur aire de section transversale. Plus précisément, 18 heures à 69 heures de ventilation contrôlée conduisaient à une surface de section transversale des fibres musculaires diminuée de 57 % et 53%, respectivement dans les fibres type I et de type II. (30). D'ailleurs Thomason et al ont établi que la vitesse d'atrophie diaphragmatique induite par la ventilation dépasse largement le temps nécessaire à l'atrophie des muscles squelettiques pendant les périodes d'inactivité (39). Les auteurs ont ainsi remarqué qu'il fallait environ 96 heures à des muscles locomoteurs inactifs pour atteindre le même niveau d'atrophie que 12 heures de VM contrôlée pour le diaphragme.

L'atrophie diaphragmatique est corrélée à la durée de la ventilation mécanique et associée à une diminution de sa contractilité (36). Il est également important de noter que le mode ventilatoire contribue à l'atteinte diaphragmatique. Par exemple, les modes « contrôlés » majorent la dégradation musculaire car les muscles respiratoires ne participent plus ou presque plus à la ventilation.

La récupération musculaire du diaphragme après VM demeure mal connue chez l'homme. Une étude sur les rats a montré une amélioration rapide de la force de contraction et de la taille des fibres du diaphragme après 24 heures de sevrage de la ventilation mécanique (40). Cependant, la durée expérimentale de VM était de seulement 12 heures et les rats étaient en bonne santé initialement. L'utilisation du mode de VM assisté pour prévenir le catabolisme musculaire diaphragmatique montre des résultats intéressants en terme d'amélioration de la synthèse protéique et de diminution de la protéolyse (41). Cependant, ces études ont été faites in vitro sur des rats. Aucune étude n'a encore été faite sur l'homme (36). Malgré les similitudes entre le diaphragme du rat et de l'homme, les résultats de cette étude sont difficilement extrapolables sur des sujets souffrant de comorbidités.

Plusieurs outils sont disponibles pour explorer les capacités musculaires respiratoires. La fonction diaphragmatique peut être spécifiquement explorée en mesurant les modifications des pressions du tube endotrachéal induites par la stimulation bilatérale des nerfs phréniques (Ptr, stim) ou par une échographie pour mesurer l'épaisseur du diaphragme, sa fraction d'épaississement durant une respiration active ainsi que son excursion de déplacement (42,43).

La force de l'ensemble des muscles inspiratoires et expiratoires peut être quantifiée par mesures de pressions respiratoires maximales (44). Cette mesure facilement réalisable au lit du malade est utilisée pour juger des capacités d'extubation des malades mais également dans le cadre du

renforcement des muscles respiratoires. Pourtant il existe un manque de littérature sur les conséquences d'une faible pression inspiratoire maximale (Pimax). De Jonghe et al. ont observé que la Pimax était significativement associée à une augmentation du nombre de jours sous ventilation mécanique (45). Cependant d'autres auteurs ont conclu que la mesure de la Pimax n'était pas suffisamment sensible comme critère d'extubation (46,47).

### III) Objectifs de la première partie de la thèse et contributions originales

Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer les répercussions à long terme d'une faible Pimax après ventilation mécanique. De plus, nous ne connaissons pas la fiabilité et la reproductibilité de la mesure pour assurer le suivi du patient après sevrage de la ventilation mécanique.

#### a) Identification de la question.

(1) Quelles sont les conséquences d'une faible Pimax post ventilation mécanique sur le long terme ?

(2) Quelle est la reproductibilité de la mesure entre un patient intubé et un patient extubé pour assurer un suivi fiable de l'évolution de la mesure ?

(3) Quelles sont les interactions et les différences entre la faiblesse musculaire inspiratoire et la faiblesse musculaire périphérique ?

#### b) Méthodologie de réponse.

Pour répondre à ces questions, il était nécessaire de pouvoir mesurer la Pimax des patients intubés en sevrage ventilatoire puis d'effectuer une seconde mesure lorsque le patient était extubé et enfin d'effectuer un score musculaire périphérique global.

Nous avons réalisé une étude monocentrique en service de réanimation du Groupe Hospitalier du Havre qui comporte 18 lits. Le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 a émis un

avis favorable à la réalisation de cette étude qui a été enregistrée sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02363231).

c) Recrutement.

Nous avons choisi de ne pas limiter l'analyse à une pathologie spécifique car tout patient est susceptible d'acquérir une faiblesse musculaire en réanimation. Ainsi, tous les patients adultes intubés et ventilés depuis au moins 24 heures ont été inclus, excepté ceux dont la réalisation de la mesure de Pimax était impossible. Pour refléter au maximum une faiblesse musculaire post ventilation mécanique, les patients inclus ne devaient pas présenter de pathologies neuromusculaires ou neurologiques avant l'inclusion et ne devaient pas être en perte d'autonomie avant l'admission. Ils ne devaient pas présenter de troubles cognitifs ou avoir échoué à l'épreuve de sevrage ventilatoire. La mesure de Pimax devait être réalisée en fin de ventilation mécanique, c'est-à-dire après le succès d'une épreuve de sevrage ventilatoire. Pour ne pas influencer la décision d'extubation, le choix d'extuber ou non le patient était décidé avant la réalisation de la mesure de Pimax.

Les patients ont été recrutés sur des critères identiques. Il n'y a pas eu de biais de sélection identifié.

d) Inclusion des patients.

A l'arrêt de la sédation, l'éveil des patients était évalué plusieurs fois par jour par l'équipe de soins de réanimation. Lorsque l'état d'éveil était satisfaisant pour répondre aux instructions, une épreuve de sevrage était réalisée (Aide inspiratoire : 7cmH<sub>2</sub>O et Pression expiratoire positive : 0 cmH<sub>2</sub>O) entre 30 et 120 minutes. Lorsque l'épreuve de sevrage était un succès l'extubation était planifiée et la mesure était réalisée.

Pour nous assurer de la fiabilité de la mesure chez un patient intubé, une seconde mesure a été réalisée 24 heures après l'extubation.



e) Réalisation des mesures de pressions respiratoires maximales.

La mesure de la force inspiratoire peut se réaliser via la fonction « Negative Inspiratory Force » du ventilateur par occlusion des valves ou via un manomètre électronique (48–50). Cependant Spadaro et al ont mis en évidence une différence dans la précision de mesure entre l'utilisation d'un manomètre électronique ou l'utilisation de la fonction « NIF » du respirateur (Figure 2). De plus, pour pouvoir réaliser une mesure de pression expiratoire maximale (Pemax) et une seconde mesure de Pimax lorsque le patient était extubé, nous avons choisi d'utiliser le manomètre électronique.

La capacité à générer un effort inspiratoire maximal est influencé par l'état de conscience du patient. Bien que tous les patients doivent être en mesure de répondre aux ordres simples avec un score de Ramsay égal à 2, nous n'avons pas pu garantir un niveau de sédation identique pour tous. Pour pallier à ce risque, nous avons effectué les mesures de pression selon le protocole défini par Marini (mesure de la pression inspiratoire avec une valve unidirectionnelle pendant 20 secondes).

Pour effectuer la mesure, les patients étaient installés en position semi-assise à 45° et une aspiration endo-trachéale était effectuée avant la mesure pour évacuer les sécrétions. Les consignes ont été données aux patients pour une mesure de la Pimax au Volume Résiduel (VR) et une mesure de la Pemax à la fin du Volume de Réserve Inspiratoire (VRI). Lorsque le patient était intubé, le manomètre était relié à la sonde d'intubation endo-trachéale via un raccord annelé. Le patient était alors déconnecté du respirateur pendant une durée de 20 secondes minimum. Les mesures de pressions inspiratoire et expiratoire maximales du patient extubé ont été réalisées via un embout buccal. Elles ont été réalisées conformément aux recommandations (mesure de la Pimax au Volume Résiduel (VR) et mesure de la Pemax à la fin du Volume de Réserve Inspiratoire (VRI)) car il était impossible de laisser le manomètre 20 secondes.

A chaque fois, 3 mesures étaient effectuées et seule la meilleure valeur a été retenue.



Figure 2. Evaluation possible de la Pimax (via la fonction « NIF » ou par manomètre électronique) (49).

f) Analyses statistiques.

Les analyses ont été réalisées en collaboration avec le service d'épidémiologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève.

Pour l'analyse de survie, nous avons dû catégoriser notre population incluse en deux groupes : un groupe « faible Pimax » et un groupe « forte Pimax » et donc définir une valeur critique de Pimax. Plusieurs choix étaient possibles dans la littérature, allant de 15 à 30 cmH<sub>2</sub>O. Cependant, les valeurs choisies dans les précédentes études ne s'appuyaient pas sur des éléments statistiques solides.

Afin de choisir au mieux notre valeur critique de Pimax, nous avons réalisé une courbe ROC qui a défini une valeur à 31.5cmH<sub>2</sub>O de Pimax pour une analyse de la mortalité (Voir données supplémentaires de l'article 1, Figure S1). Afin de simplifier, nous avons donc choisi notre valeur critique à 30 cmH<sub>2</sub>O.

Les caractéristiques des patients ont été décrites en pourcentages pour les variables catégorielles et en médianes pour les variables continues. Les caractéristiques de base des patients ont été comparées selon les groupes « faible Pimax » ou « forte Pimax » par les tests t de Student ou Mann-Whitney ou Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fischer. Pour l'analyse de la survie, les courbes ont été modélisées par la méthode de Kaplan-Meier et les effets de la Pimax sur la mortalité ont été testés par un log-rank test. Enfin, nous avons estimé les effets d'une faible Pimax sur la survie, ajusté au score de gravité à l'admission en réanimation (SAPS2), à l'Indice de Masse Corporelle

(IMC) et à la durée de ventilation mécanique via un modèle de Cox régression Multivariable. Les facteurs d'ajustement (SAPS2, IMC et durée de VM) ont été choisis selon leur importance clinique car aucune différence statistique n'était présente entre les deux groupes. La fiabilité de la mesure des pressions respiratoires maximales sur sonde d'intubation a été évaluée par une analyse de Bland-Altman. Enfin la relation entre la faiblesse musculaire respiratoire et la faiblesse musculaire périphérique a été testée par un test de corrélation de Pearson. L'association entre la condition de faiblesse musculaire (Respiratoire ou Périphérique ou Respiratoire et Périphérique) et la mortalité hospitalière a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier via un log-rank test.

g) Résultats.

Nous avons pu rapporter les résultats sous la forme de deux articles originaux et d'une lettre de recherche.

Ma contribution dans ce travail a été :

- Identification de la question, rédaction du projet et soumission aux Autorités compétentes pour approbation
- Obtenir une bourse de recherche (délivrée par le conseil scientifique d'ADIR Association)
- Inclusion des patients et réalisation des mesures de pressions respiratoires maximales
- Participation à l'élaboration du plan statistique et à la réalisation des comparaisons
- Rédaction et soumission des différents manuscrits

Etude n°1 : La faiblesse des muscles inspiratoires après ventilation mécanique est associée à une augmentation de la mortalité un an après.

**Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality-  
a prospective study**

C. Medrinal, G. Prieur, E. Frenoy, A. Robledo Quesada, A. Poncet, T. Bonnevie, FE. Gravier,  
B. Lamia and O. Contal

---

Critical Care 2016 ; 20 :231

Prérequis : La dysfonction diaphragmatique est associée à un mauvais pronostic. La mesure de pression inspiratoire maximale peut être utilisée pour évaluer la fonction musculaire inspiratoire. Cependant nous ne connaissons pas les conséquences à long terme de la faiblesse musculaire inspiratoire. L'objectif de cette étude est de déterminer si une faible Pimax est indépendamment associée à une augmentation de la mortalité à un an.

Résumé de la méthode : Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle dans une unité de réanimation médico-chirurgicale de 18 lits. Les patients adultes ventilés depuis 24 heures minimum, sans faiblesse musculaire pré existante et n'ayant pas échoué au processus de sevrage ventilatoire ont réalisé une mesure de Pimax juste avant l'extubation. Les patients ont été répartis en 2 groupes (Faible Pimax ( $\leq 30$ cmH<sub>2</sub>O) ou Forte Pimax ( $>30$  cmH<sub>2</sub>O)). La mortalité des patients a été relevée 1 ans après extubation. Pour l'analyse de survie, l'effet de la Pimax a été testé par le log-rank test. L'effet indépendant d'une faible Pimax post ventilation mécanique a été analysé par une régression de Cox multivariable.

Principaux résultats : 124 patients sur 186 recensés ont pu réaliser une mesure de Pimax au moment du sevrage ventilatoire. Soixante huit (54.8%) patients avaient une Pimax  $\leq 31$ cmH<sub>2</sub>O et 56 (45.2%) avaient une Pimax  $>30$ cmH<sub>2</sub>O. Les caractéristiques démographiques, le diagnostic principal, le score de sévérité et les comorbidités des patients ne présentaient pas de différence entre les 2 groupes (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques de la population.

	All patients N=124	Low MIP N=67	High MIP N=57	p-Value
Female, n (%)	51 (41)	30 (45)	21 (37)	0.48
Age, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	66 (56-74)	69 (58-75)	64 (53-70)	0.11
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> ), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	27.8 (25-32)	27.4 (24-31)	28.4 (25-33)	0.10
SAPS II at ICU admission, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	45 (33-57)	46 (31-57)	45 (33-57)	0.46
No. of admissions to ICU within the last year, n (%)	8 (6)	3 (4)	5 (9)	0.33
Main diagnosis				
Pneumonia, n (%)	33 (26)	18 (27)	15 (26)	1
Sepsis, n (%)	9 (7)	4 (6)	5 (9)	0.73
COPD/Asthma exacerbation, n (%)	21 (17)	12 (18)	9 (16)	0.81
Cardiac failure, n (%)	19 (15)	11 (16)	8 (14)	0.80
Drug overdose/Acute mental status change, n (%)	16 (13)	8 (12)	8 (14)	0.79
Intra-abdominal sepsis with surgery, n (%)	20 (16)	10 (15)	10 (17)	0.80
Trauma, n (%)	6 (4)	4 (6)	2 (4)	0.68
Co-morbidity				
Chronic Pulmonary Disease, n (%)	28 (22)	18 (27)	10 (18)	0.24
Obesity, n (%)	44 (35)	16 (24)	20 (35)	0.17
Chronic Cardiac Insufficiency, n (%)	19 (15)	11 (16)	8 (14)	0.71
Cancer, n (%)	19 (15)	13 (19)	6 (11)	0.71
Chronic Kidney Disease, n (%)	20 (16)	8 (12)	12 (21)	0.16
Diabetes Mellitus, n (%)	30 (24)	12 (18)	18 (31)	0.07
Between admission and awakening				
Septic shock, n (%)	61 (49)	33 (49)	28 (49)	0.98
ARDS, n (%)	11 (9)	3 (4)	8 (14)	0.11
Renal failure, n (%)	38 (31)	19 (28)	19 (33)	0.55
Use of catecholamines, n (%)	64 (52)	35 (52)	29 (51)	0.87
Use of neuromuscular blockers, n (%)	76 (61)	40 (60)	36 (63)	0.85
No. of days of neuromuscular blockers, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	1 (0-3)	1 (0-3)	1(0-2)	0.70
Use of corticosteroids, n (%)	34 (27)	21 (31)	13 (23)	0.55
Ventilator use (days), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	7 (4-10)	8 (5-11)	6 (4-8)	0.17

*Definition of abbreviation:* SAPS=Simplified Acute physiology Score; ICU=intensive care unit; No.=number; COPD=Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ARDS=acute respiratory distress syndrome.

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le nombre de jour de VM et la Pimax ( $\rho = -0.17$  ;  $p = 0.06$ ). Il existait une faible corrélation entre le nombre de jours sous curares et la Pimax ( $\rho = -0.22$  ;  $p = 0.01$ ).

Le taux de mortalité à un an des patients présentant une faible Pimax était de 31% (IC 95% 21-43) versus 7% (IC 95% 2-16) dans le groupe forte Pimax. La différence entre les courbes de survie était statistiquement significative ( $p < 0.001$ ) (Figure 3).

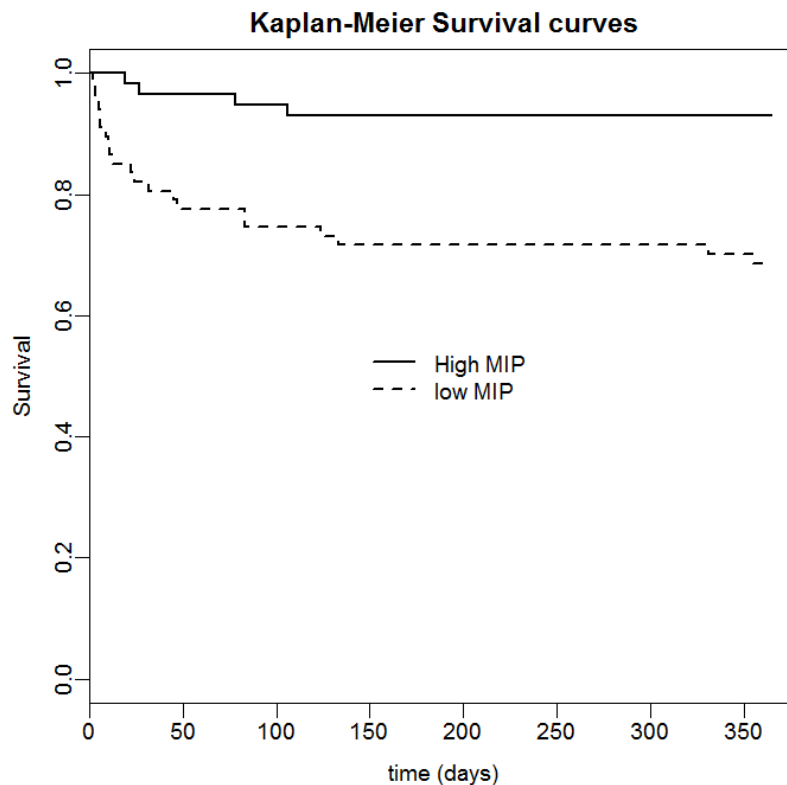


Figure 3. Différence entre les courbes de survie (log-rank test ( $p < 0.001$ )). MIP ; maximal inspiratory pressure.

Après ajustement sur le score SAPS2, l'IMC et la durée de ventilation mécanique, la Pimax était un facteur indépendamment associé à la mortalité à un an (Hazard ratio de 4.41 (IC 95% 1.5-12.9) ;  $p = 0.007$ ) (Tableau 4).

Tableau 4. Résultats des analyses multivariées.

	HR	95%CI	p-Value
MIP≤30	4.41	[1.51 ; 12.90]	0.007
SAPS 2	1.02	[1.00 ; 1.04]	0.078
Ventilation (days) >7	1.53	[0.68 ; 3.41]	0.30
BMI	0.89	[0.82 ; 0.96]	0.004

*Definition of abbreviations:* HR=Hazard ratio; CI=confidence intervals; MIP=maximal inspiratory pressure; SAPS=Simplified Acute Physiology Score; BMI=Body Mass Index.

Nous avons rapporté également un taux d'échec d'extubation et de décès en réanimation plus important (Tableau 5).

Tableau 5. Données secondaires.

Outcome after extubation	Low MIP	High MIP	Relative Risk for MIP≤30cmH <sub>2</sub> O (95%CI)	p-Value
Extubation failure, n (%)	14 (21)	4 (7)	3 [1.1-9.6]	0.03
Tracheostomy, n (%)	1 (1.5)	1 (1.7)	0.8 [0.05-13.3]	1
Death within 30 days, n (%)	12 (18)	2 (3.5)	5 [1.2-21.9]	0.04
Death in ICU, n (%)	10 (15)	1 (1.7)	8.8 [1.1-64.1]	0.01
Death in Hospital, n (%)	2 (3)	1 (1.7)	1.7 [0.1-18.2]	1
Death after Hospital discharge, n (%)	9 (13)	2(3.5)	3.7 [0.9-17]	0.06
ICU LOS (days), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	10 (7-16)	9 (5-12)	-	0.14
ICU readmission during the follow-up year, n (%)	6 (9)	4 (7)	1.3 [0.4-2.7]	0.75
Non-ICU readmission during the follow-up year, n (%)	6 (9)	10 (17)	0.5 [0.2-1.3]	0.18

*Definition of abbreviations:* MIP=maximal inspiratory pressure; CI=confidence intervals; ICU=intensive care unit; LOS=length of stay.

Conclusion : Une faible Pimax est fréquente chez les patients sous ventilation mécanique et est un facteur de risque indépendant d'une mortalité à long terme.

La mesure de Pimax est facilement évaluable au lit du malade de réanimation, cependant il est important d'étudier la fiabilité de la mesure chez un patient intubé afin d'assurer sa reproductibilité post extubation. Pour répondre à cette question, nous avons évalué la différence entre les mesures de pressions respiratoires maximales des patients intubés et 24 heures après l'extubation.



Etude n°2 : Fiabilité de la mesure des pressions respiratoires chez les patients ventilés et non ventilés en réanimation : Une étude observationnelle.

**Reliability of respiratory pressure measurements in ventilated and non-ventilated patients in ICU : an observational study**

C. Medrinal, G. Prieur, Y. Combret, A. Robledo Quesada, Bonnevie, FE. Gravier, E. Frenoy,  
O. Contal and B. Lamia

---

Annals of Intensive Care 2018 ; 8 :14

Prérequis: L'étude des pressions maximales respiratoires est pratique courante en réanimation car elles peuvent renseigner sur le pronostic de sevrage ventilatoire des patients. Cependant, la fiabilité des valeurs mesurées au travers de la sonde d'intubation par rapport à une mesure standard n'a jamais été étudiée. Nous avons donc étudié la validité de la mesure lorsque les patients étaient intubés.

Résumé de la méthode: Nous avons mené une étude prospective observationnelle pour comparer les valeurs de pressions respiratoires maximales via une sonde d'intubation à un embout buccale standard. Les patients adultes ventilés 24 heures au minimum dont l'extubation était planifiée ont effectué des mesures de pressions respiratoires maximales avant et 24 heures après extubation.

Principaux résultats: Dans les 124 patients inclus dans notre étude précédente, 101 ont accepté d'effectuer des mesures supplémentaires. 11 patients ont nécessité une réintubation dans les 24 heures et ont été exclus de l'analyse. Au final 90 patients ont effectué les mesures de pressions inspiratoires et expiratoires maximales avant et 24 heures après l'extubation.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques de la population.

	<b>N=90</b>
Female, n (%)	39 (43)
Age, mean (SD)	61.5 (14)
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> ), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	28.6 (24.4-32)
SAPS II at ICU admission, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	42.5 (31-57)
No. of admissions to ICU within the last year, n (%)	4 (4.4)
Main diagnosis	
Pneumonia, n (%)	32 (35)
Sepsis, n (%)	8 (9)
COPD/Asthma exacerbation, n (%)	12 (13)
Cardiac failure, n (%)	12 (13)
Drug overdose/Acute mental status change, n (%)	11 (12)
Intra-abdominal sepsis with surgery, n (%)	14 (15)
Trauma, n (%)	1 (4)
Co-morbidity	
Chronic Pulmonary Disease, n (%)	23 (25)
Obesity, n (%)	27 (30)
Chronic Cardiac Insufficiency, n (%)	13 (14)
Cancer, n (%)	15 (17)
Chronic Kidney Disease, n (%)	14 (15)
Diabetes Mellitus, n (%)	17 (19)
Between admission and awakening	
Septic shock, n (%)	45 (50)
ARDS, n (%)	13 (14)
Renal failure, n (%)	30 (33)
Use of catecholamines, n (%)	50 (55)
Use of neuromuscular blockers, n (%)	58 (64)
No. of days of neuromuscular blockers, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	1 (0-3) 21 (78)
Use of corticosteroids, n (%)	7 (4-9)
Ventilator use (days), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	

*Definition of abbreviations:* SAPS=Simplified Acute physiology Score; ICU=intensive care unit; No.=number; COPD=Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ARDS=acute respiratory distress syndrome.

La valeur médiane de Pimax obtenue pour un patient intubé était de 28 (21.7-40.2) cmH<sub>2</sub>O vs. 27 (19-38) cmH<sub>2</sub>O pour un patient extubé (p=0.02). La régression linéaire a montré une forte corrélation significative entre les deux mesures (r=0.64 IC 95% [0.5-0.75]; p<0.0001).

L'analyse par Bland Altman révélait que la mesure de Pimax était cliniquement comparable patient intubé ou extubé (Biais moyen ( $\Delta$ Pimax) = -2.43±14.43 cmH<sub>2</sub>O). (Figure 4).

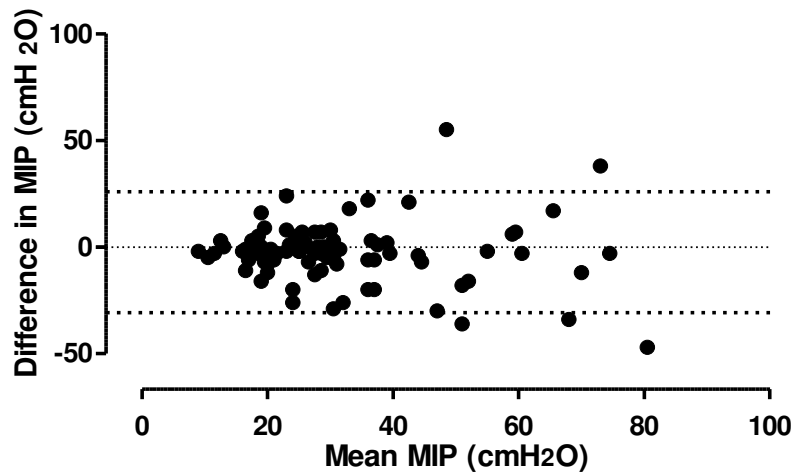


Figure 4. Analyse par Bland-Altman des corrélations entre Pimax: Différence versus moyenne.

Les valeurs de Pemax n'ont pas montré de différence statistique significative patient intubé ou extubé (47 (30-74) vs. 53.5 (34-76.2) cmH<sub>2</sub>O; p=0.2). Il existe une forte corrélation significative entre les mesures de Pemax (r=0.71 IC 95% [0.6-0.8]; p<0.0001).

L'analyse par Bland Altman ne révèle pas de différence clinique entre les mesures patients intubés ou extubés (Biais moyen ( $\Delta$ Pemax) = 1.54±23.2 cmH<sub>2</sub>O) (Figure 5).

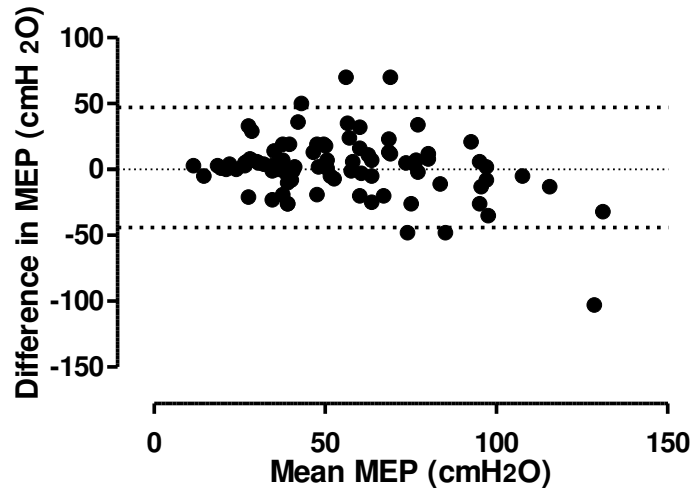


Figure 5. Analyse par Bland-Altman des corrélations entre Pemax: Différence versus moyenne.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur propre au patient (Age, IMC, SAPS 2, nombre de jours sous ventilation mécanique) associé au biais de mesure. Cependant, il existe une corrélation entre le ( $\Delta P_{imax}$ ) et le ( $\Delta P_{emax}$ ) ( $r=0.49$  IC 95% [0.31-0.64];  $p<0.0001$ ).

Nous retrouvons également une corrélation statistiquement significative entre les valeurs de  $P_{imax}$  et de  $P_{emax}$ , que le patient soit intubé ou extubé (Respectivement  $r=0.61$  IC 95% [0.45-0.72];  $p<0.0001$  and  $r=0.66$  IC 95% [0.52-0.77];  $p<0.0001$ ).

Conclusion: La mesure des pressions respiratoires est reproductible et fiable, que le patient soit intubé ou non. Ces données renforcent notre première étude. Les mesures de pressions respiratoires peuvent ainsi être réalisées lorsque le patient est intubé et répétées après le sevrage ventilatoire pour suivre l'évolution et la récupération des capacités respiratoires. Il apparaît important d'étudier la relation entre les capacités musculaires respiratoires et périphériques.

Etude n°3: Une faiblesse combinée des muscles respiratoires et des muscles périphériques au moment du sevrage de la ventilation mécanique est-elle associée à un moins bon pronostic ?

**Is overlap of respiratory and peripheral muscle weakness at weaning from mechanical ventilation associated with poorer outcomes?**

C. Medrinal, G. Prieur, E. Frenoy, Y. Combret, FE. Gravier, T. Bonnevie, A. Poncet, A. Robledo Quesada, B. Lamia and O. Contal

---

Intensive Care Medicine 2017 ; 43(2) :282-3

Prérequis : Beaucoup d'études se sont intéressées aux conséquences d'une atteinte musculaire respiratoire ou périphérique en réanimation cependant aucune étude n'a rapporté la prévalence et les conséquences d'une double atteinte musculaire.

Résumé de la méthode : Nous avons mené une étude prospective observationnelle pour étudier l'interaction entre la pression inspiratoire maximale et le score musculaire MRC. Tous les patients adultes ventilés depuis au minimum 24h ont réalisé une mesure de Pimax et un score MRC juste avant l'extubation. Les patients ont été classés en 4 groupes (double atteinte:  $P_{\text{imax}} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O} + \text{MRC} < 48/60$ ; atteinte respiratoire:  $P_{\text{imax}} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O} + \text{MRC} \geq 48/60$ ; atteinte périphérique:  $P_{\text{imax}} > 30 \text{ cmH}_2\text{O} + \text{MRC} < 48/60$ ; aucune atteinte:  $P_{\text{imax}} > 30 \text{ cmH}_2\text{O} + \text{MRC} \geq 48/60$ ). Le taux de mortalité hospitalière et le taux d'échec d'extubation ont été enregistrés.

Principaux résultats: Sur les 124 patients inclus précédemment, nous avons pu réaliser une mesure de Score MRC chez 99 d'entre eux. Trente sept pourcent des patients ont présenté une double atteinte, 17% ont présenté une atteinte respiratoire, 12% ont présenté une atteinte périphérique et 33% n'ont présenté aucune atteinte musculaire. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques de la population.

Characteristics	Overlap weakness N=37	Respiratory weakness N=17	Limb muscles weakness N=12	No muscular weakness N=33	p-value
Female, n (%)	16 (43)	9 (53)	3 (25)	14 (42)	0.51
Age	69 (58-77)	59 (50-69)	58 (51-64)	63 (44-69)	0.056
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	27 (24-31)	29 (26-34)	25 (21-29)	30 (26-34)	0.058
SAPS 2 at ICU admission	51 (37-55)	34 (27-49)	54 (42-61)	38 (32-56)	0.06
No. of admissions to ICU within the last year, n (%)	2 (5)	1 (6)	1 (8)	0 (0)	0.51
	Co-morbidity			Co-morbidity	
Chronic Pulmonary Disease, n (%)	9 (24)	6 (35)	1 (8)	8 (24)	0.42
Obesity, n (%)	11 (28)	3 (27)	3 (33)	13 (39)	0.43
Chronic Cardiac Insufficiency, n (%)	8 (21)	3 (18)	1 (8)	5 (15)	0.73
Cancer, n (%)	8 (21)	2 (12)	1 (8)	3 (9)	0.42
Chronic Kidney Disease, n (%)	6 (16)	0 (0)	2 (17)	8 (24)	0.18
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (13)	4 (23)	2 (17)	11 (33)	0.24
	Between admission and awakening			Between admission and awakening	
Septic shock, n (%)	19 (51)	9 (53)	7 (58)	15 (45)	0.87
Renal failure, n (%)	10 (27)	5 (29)	3 (25)	12 (36)	0.81

Use of catecholamines, n (%)	21 (57)	10 (59)	7 (58)	17 (51)	0.95
Use of neuromuscular blockers, n (%)	22 (59)	12 (70)	10 (83)	19 (57)	0.36
No. of days of neuromuscular blockers	1 (0-3)	2 (0-4)	1.5 (1-4)	1 (0-2)	0.36
Use of corticosteroid, n (%)	17 (46)	4 (23)	4 (33)	4 (12)	0.01
Ventilator use (days)	8 (5-11)	6 (3-9)	10 (7-12)	5 (3-8)	0.001
	Muscles strength			Muscles strength	
MIP value	19 (13-24)	24 (23-32)	38 (34-63)	46 (38-58)	0.0001
MRC score	38 (31-44)	50 (48-52)	38 (31-43)	54 (51-57)	0.0001

Il y avait une tendance vers une différence entre l'âge, IMC et le score SAPS 2 à l'admission entre les groupes (respectivement  $p = 0.056$ ;  $p = 0.058$ ;  $p = 0.06$ ). Il y avait une différence entre l'utilisation des corticostéroïdes et le nombre de jours médian sous ventilation mécanique (Tableau 7). L'analyse post-hoc a montré que les patients atteints d'une double faiblesse ont pris plus de corticoïdes que les patients sans aucune faiblesse (IC à 95 % risque relatif de 1,98 [1.3-2.9];  $p = 0.003$ ). La durée médiane de la ventilation mécanique a été plus élevée chez les patients atteints de double faiblesse ainsi que chez les patients avec une faiblesse musculaire périphérique par rapport aux patients sans aucune faiblesse ( $p = 0.01$  pour les deux).

Une double faiblesse des muscles respiratoires et périphériques est associée à une mortalité plus élevée dans les 30 jours après le sevrage de la ventilation mécanique ( $p = 0.048$ ) (Figure 6). Seul les patients qui présentaient une double atteinte musculaire avaient un taux d'échec d'extubation plus important et une mortalité hospitalière plus élevée (Tableau 8 et Figure 7).

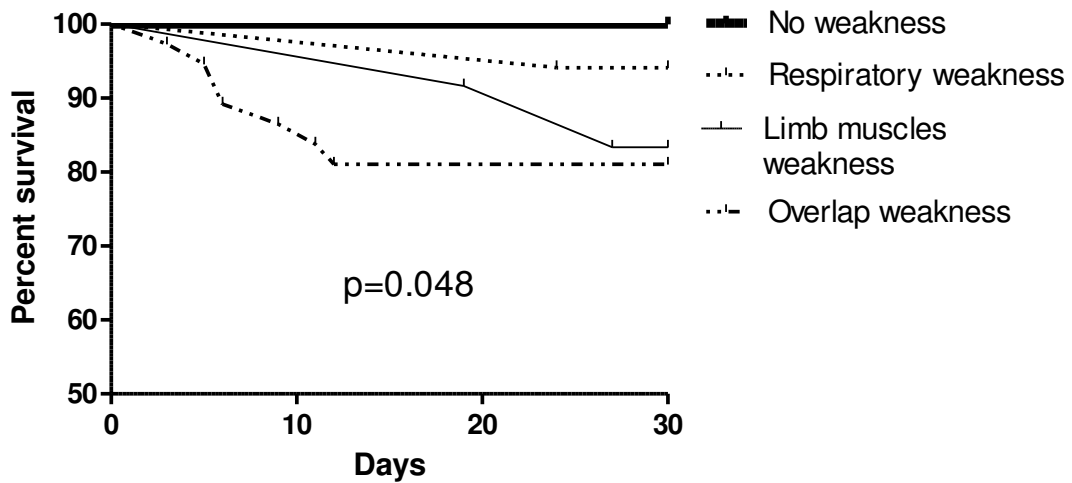


Figure 6. Différence entre les courbes de survie (log-rank test ( $p = 0.048$ )).

Tableau 8. Données secondaires.

Outcomes	Overlap weakness	Respiratory weakness	Limb muscles weakness	No muscular weakness	p-value
Extubation failure, n (%)	10 (27)	0 (0)	2 (17)	0 (0)	0.01
Death in ICU, n (%)	4 (11)	0 (0)	2 (17)	0 (0)	0.06
Death in traditional service, n (%)	3 (8)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0.3
Death within 30 days, n (%)	7 (19)	1 (6)	2 (17)	0 (0)	0.05



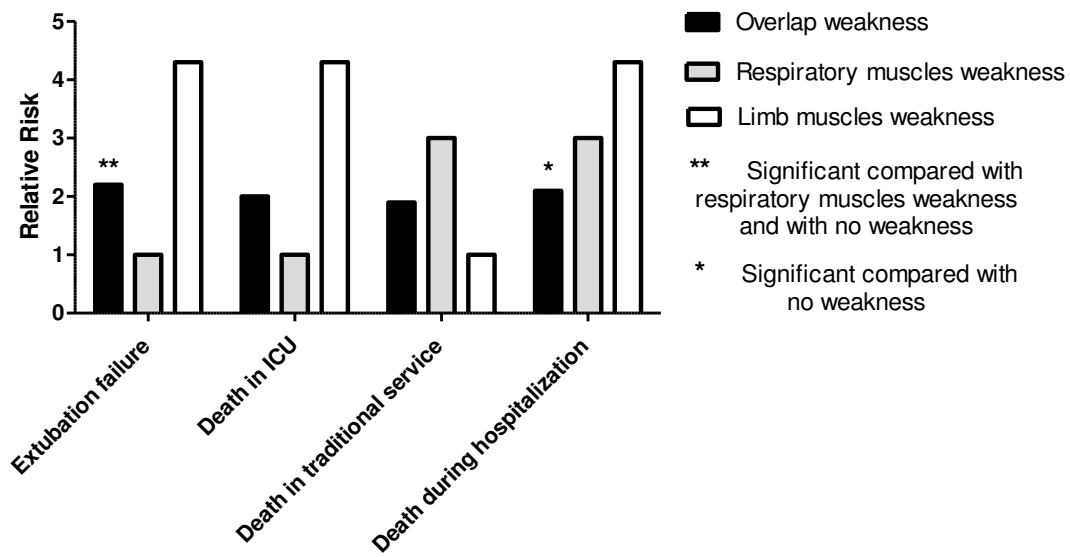


Figure 7. Risque relatif sur le pronostic des patients qui ont une faiblesse musculaire versus ceux qui n'ont pas de faiblesse.

Conclusion: La faiblesse musculaire après ventilation mécanique est associée à la mortalité. Chaque type de faiblesse est liée à des facteurs de risque particuliers. Cette étude a confirmé que la faiblesse des muscles respiratoires et périphériques est liée. La prévalence d'une atteinte concomitante des muscles respiratoires et périphériques est supérieure à celle d'une faiblesse d'un type de muscle unique et est associée à de moins bons résultats à court terme.

#### IV) Conclusion de la première partie

La ventilation mécanique et l'alitement ont des répercussions sur la fonction musculaire périphérique et respiratoire des patients. Ces dégradations surviennent précocément et sont majorées par plusieurs facteurs de risque tel que le sepsis ou la défaillance multi-viscérale. Les conséquences musculaires diminuent le pronostic vital des patients hospitalisés en réanimation et retardent le sevrage de la ventilation mécanique. Nos travaux ont permis de préciser l'association entre la mesure de pression inspiratoire maximale au moment du sevrage de la ventilation mécanique et la mortalité à long terme, que cette atteinte pouvait être isolée ou concomitante avec une atteinte périphérique avec des facteurs de risques différents. Enfin nous avons mis en évidence que cette mesure non-invasive était fiable entre deux conditions différentes (intubé ou non) fréquemment rencontrées en réanimation. Les études futures doivent s'orienter sur l'évolution de la fonction musculaire respiratoire post-réanimation, spécifiquement sur les capacités de récupération en cas de neuro-myopathie de réanimation pour en déterminer les soins appropriés.

Nos résultats ont une implication importante pour l'évaluation et le traitement des patients post-ventilation mécanique pour améliorer leurs pronostics. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés dans un second objectif aux protocoles de réhabilitation précoce en réanimation.

RESEARCH

Open Access



# Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study

Clément Medrinal<sup>1,2\*</sup>, Guillaume Prieur<sup>1</sup>, Éric Frenoy<sup>1</sup>, Aurora Robledo Quesada<sup>1</sup>, Antoine Poncet<sup>3</sup>, Tristan Bonnevie<sup>4</sup>, Francis-Edouard Gravier<sup>4</sup>, Bouchra Lamia<sup>1,2</sup> and Olivier Contal<sup>5</sup>

## Abstract

**Background:** Diaphragm dysfunction in mechanically ventilated patients is associated with poor outcome. Maximal inspiratory pressure (MIP) can be used to evaluate inspiratory muscle function. However, it is unclear whether respiratory weakness is independently associated with long-term mortality. The aim of this study was to determine if low MIP is independently associated with one-year mortality.

**Methods:** We conducted a prospective observational cohort study in an 18-bed ICU. Adults requiring at least 24 hours of mechanical ventilation with scheduled extubation and no evidence of pre-existing muscle weakness underwent MIP evaluation just before extubation. Patients were divided into two groups: low MIP (MIP  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O) and high MIP (MIP  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O). Mortality was recorded for one year after extubation. For the survival analysis, the effect of low MIP was assessed using the log-rank test. The independent effect of low MIP on post mechanical ventilation mortality was analyzed using a multivariable Cox regression model.

**Results:** One hundred and twenty-four patients underwent MIP evaluation (median age 66 years (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile 56–74), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 2 = 45 (33–57), duration of mechanical ventilation 7 days (4–10)). Fifty-four percent of patients had low MIP. One-year mortality was 31 % (95 % CI 0.21, 0.43) in the low MIP group and 7 % (95 % CI 0.02, 0.16) in the high MIP group. After adjustment for SAPS 2 score, body mass index and duration of mechanical ventilation, low MIP was independently associated with one-year mortality (hazard ratio 4.41, 95 % CI 1.5, 12.9,  $p = 0.007$ ). Extubation failure was also associated with low MIP (relative risk 3.0, 95 % CI 1, -9.6;  $p = 0.03$ ) but tracheostomy and ICU length of stay were not.

**Conclusion:** Low MIP is frequent in patients on mechanical ventilation and is an independent risk factor for long-term mortality in ICU patients requiring mechanical ventilation. MIP is easily evaluated at the patient's bedside.

**Trial Registration:** This study was retrospectively registered in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02363231) in February 2015.

**Keywords:** Diaphragm, ICU, Maximal inspiratory pressure, Mechanical ventilation, Mortality

\* Correspondence: [medrinal.clement.mk@gmail.com](mailto:medrinal.clement.mk@gmail.com)

<sup>1</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Avenue Pierre Mendes France, 76290 Montivilliers, France

<sup>2</sup>Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire, UPRES EA 3830, Haute-Normandie Institute of Biomedical Research and Innovation, Rouen University, Rouen, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

One of the most common treatments used in intensive care is invasive mechanical ventilation (MV), either via an intubation tube or a tracheostomy. In 2000, an international survey revealed that 39 % of patients admitted to intensive care undergo MV [1]. Under MV, the diaphragm is relaxed. This can cause a specific disorder termed ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [2]. The diaphragm atrophies, changes occur in its ultrastructure and contractility is reduced, resulting in a loss of maximal strength [3–5].

Levine et al. showed that 18–69 hours of controlled MV leads to more than 50 % reduction in the cross-sectional area of type I and II diaphragm fibres [3]. This atrophy is the result of a reduction in protein synthesis and acceleration in protein degeneration. After only 6 hours of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, the synthesis of mixed proteins is reduced by up to 30 % and the synthesis of heavy myosin chains is reduced by up to 65 % [6]. Hermans et al. observed negative correlation between the duration of MV and transdiaphragmatic pressure, using magnetic stimulation of the phrenic nerves [7]. Jaber et al. confirmed these results, showing progressive reduction in transdiaphragmatic pressure in ventilated patients, with a 32 % drop in strength after 5 days of MV [4].

Many authors agree that ventilator-induced diaphragmatic dysfunction can increase weaning time and that it is associated with ICU and hospital mortality [4, 8, 9]. It is important to test for ventilator-induced diaphragmatic dysfunction; however, there are few data in the literature on the clinical repercussions of this condition on the overall strength of the inspiratory muscles. De Jonghe et al. found that maximal inspiratory pressure (MIP) below 30 cmH<sub>2</sub>O independently predicts a longer duration of weaning from MV [10]. However, more studies have shown that MIP is not sufficiently sensitive to predict extubation failure as it is often multifactorial [11, 12]. Moreover, most studies have only evaluated MIP as a criterion for extubation and the samples included tend to be small [11, 13].

The primary aim of this observational study was to evaluate if a low MIP at the time of liberation following MV was an independent risk factor for mortality. The secondary aim was to evaluate outcomes after extubation.

## Method

This was a prospective observational cohort study conducted in an 18-bed ICU between January 2014 and December 2014. Ethical approval was granted by the French Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3. The trial is registered as NCT02363231 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

## Eligibility

Adult patients (age  $\geq 18$  years) were eligible for inclusion if they had undergone a minimum of 24 hours of MV and had successfully undergone a spontaneous breathing trial. Patients were excluded in the case of a decision to withhold life-sustaining treatment, degenerative neurological pathology with disabling muscle weakness, chronic loss of autonomy described by the patient's family (a KATZ score below 6/6 [14]), agitation prior to the evaluation (Ramsay score of 1 or Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) greater than 1), or inability to communicate.

Once the patients were no longer sedated, their state of arousal was evaluated several times per day by the medical and paramedical teams. When they were sufficiently alert and cooperative to respond to instructions (Ramsay score of 2), they underwent a spontaneous breathing trial (inspiratory positive airway pressure of 7 cmH<sub>2</sub>O without expiratory positive airway pressure) for 30 to 120 minutes [15]. If the test failed, the ventilator was returned to the initial settings and the test was repeated at another time. If the spontaneous breathing trial was successful and extubation was planned, the patient was included and underwent an evaluation of MIP.

At inclusion, the following were noted: demographic characteristics, reason for admission, comorbid factors associated with muscle weakness or early loss of functional capacity (chronic respiratory failure, obesity, chronic cardiac failure, cancer, chronic renal failure, diabetes mellitus), and factors relating to the severity of the pathology (Simplified Acute Physiology Score 2 (SAPS2), septic shock, use of corticosteroids or curare and number of days of MV).

Mortality (of any cause) was registered at the follow up one year after successful extubation. Following discharge, patients were contacted every three months by telephone. If the patient had died, the family was asked to specify the date of death. If the family could not be contacted, the mortality status of the patient was obtained by checking local registries.

## Evaluation of MIP

We used an electronic manometer, micro-RPM<sup>®</sup> (Eolys, PAYS), with a unidirectional valve to measure inspiratory pressure. The manometer was connected to the endotracheal intubation tube with a catheter mount. The back-rest of the patient's bed was inclined to 45°. Endotracheal suction was carried out to evacuate secretions. Patients were informed that MIP would be evaluated at the residual volume and were instructed accordingly. The patient was disconnected from the ventilator for a minimum of 20 seconds [16]. Three measurements of MIP were carried out and the best was

used in the analysis. Finally, we defined low MIP as lower than or equal to 30 cmH<sub>2</sub>O [10, 17].

**Study outcomes**

The primary outcome was death during the year following extubation. Secondary outcomes were 30-day rate of mortality, extubation failure, rate of tracheostomy, ICU readmission, non-ICU readmission, correlation between MIP and duration of mechanical ventilation prior to the MIP measure and duration of administration of curare. If the extubation failed, the first MIP carried out was used in the analysis.

**Statistical analysis**

Patients’ characteristics were described by frequencies and percentages for categorical parameters and as medians and 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles for continuous parameters. Patients’ baseline characteristics were compared between groups with low and normal MIP using the Student *t* test or the Wilcoxon-Mann-Whitney test, as appropriate, for continuous variables and using the Chi-square test or Fisher exact test, as appropriate, for categorical variables. For the survival analysis, survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and the effect of low MIP was assessed using the log-rank test. Finally, we estimated the effect of low MIP on survival, adjusted for SAPS2, body mass index (BMI) and duration of MV, using a multivariable Cox regression model. We chose to dichotomize the MIP variable (using a clinical cutoff of 30 cmH<sub>2</sub>O) because the

survival analysis showed that the relationship between MIP and mortality was not linear.

Statistical analyses were performed using R software (Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>). A two-tailed *P* value of 0.05 was considered significant for all analyses.

**Results**

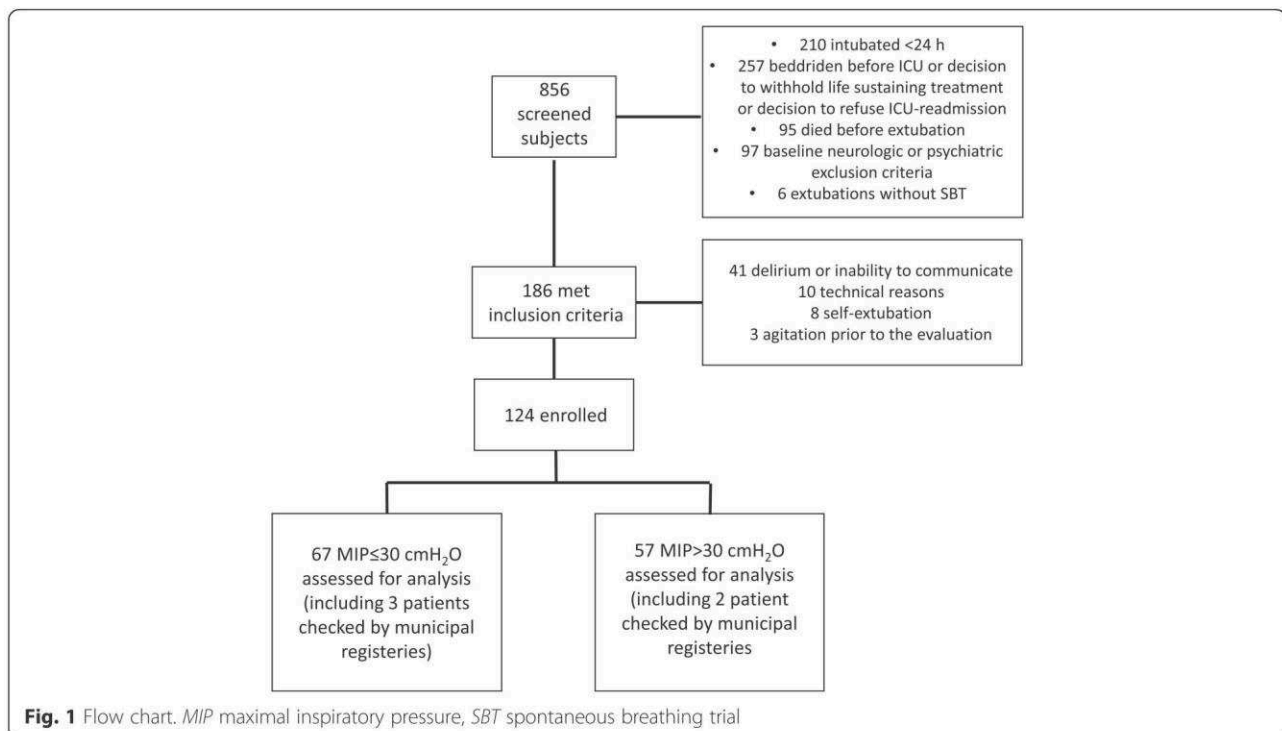
**Patient demographics**

We screened 856 patients and 186 patients fulfilled the inclusion criteria. Of these, 62 had one or more exclusion criteria (e.g. inability to communicate, agitation) or could not undergo MIP evaluation (e.g. self-extubation), as shown in Fig. 1. Therefore, 124 participants were enrolled in the study and underwent MIP evaluation. The characteristics of the 124 participants are presented in Table 1. Briefly, 41 % of the patients were women, median age was 66 years, median BMI was 27.8 Kg/m<sup>2</sup>, median SAPS2 score was 45, median duration of MV was 7 days and median MIP was 29 cmH<sub>2</sub>O.

**Demographic and clinical factors according to MIP**

There were 67 patients (54 %) with low MIP. The demographic characteristics, main diagnosis, severity score and comorbid factors of the patients are presented overall and per MIP group in Table 1. There were no significant differences between MIP groups at admission to ICU.

The median number of days under MV was 8 (5–11) in the low MIP group and 6 (4–8) in the high MIP



**Fig. 1** Flow chart. MIP maximal inspiratory pressure, SBT spontaneous breathing trial



**Table 1** Cohort characteristics

	All patients <i>n</i> = 124	Low MIP <i>n</i> = 67	High MIP <i>n</i> = 57	<i>P</i> value
Female, <i>n</i> (%)	51 (41)	30 (45)	21 (37)	0.48
Age, median (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> percentile)	66 (56–74)	69 (58–75)	64 (53–70)	0.11
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> ), median (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> percentile)	27.8 (25–32)	27.4 (24–31)	28.4 (25–33)	0.10
SAPS2 at ICU admission, median (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> percentile)	45 (33–57)	46 (31–57)	45 (33–57)	0.46
Admissions to ICU within the last year, <i>n</i> (%)	8 (6)	3 (4)	5 (9)	0.33
Main diagnosis				
Pneumonia, <i>n</i> (%)	33 (26)	18 (27)	15 (26)	1
Sepsis, <i>n</i> (%)	9 (7)	4 (6)	5 (9)	0.73
COPD/asthma exacerbation, <i>n</i> (%)	21 (17)	12 (18)	9 (16)	0.81
Cardiac failure, <i>n</i> (%)	19 (15)	11 (16)	8 (14)	0.80
Drug overdose/acute mental status change, <i>n</i> (%)	16 (13)	8 (12)	8 (14)	0.79
Intra-abdominal sepsis with surgery, <i>n</i> (%)	20 (16)	10 (15)	10 (17)	0.80
Trauma, <i>n</i> (%)	6 (4)	4 (6)	2 (4)	0.68
Comorbidity				
Chronic pulmonary disease, <i>n</i> (%)	28 (22)	18 (27)	10 (18)	0.24
Obesity, <i>n</i> (%)	44 (35)	16 (24)	20 (35)	0.17
Chronic cardiac insufficiency, <i>n</i> (%)	19 (15)	11 (16)	8 (14)	0.71
Cancer, <i>n</i> (%)	19 (15)	13 (19)	6 (11)	0.71
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	20 (16)	8 (12)	12 (21)	0.16
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	30 (24)	12 (18)	18 (31)	0.07
Between admission and awakening				
Septic shock, <i>n</i> (%)	61 (49)	33 (49)	28 (49)	0.98
ARDS, <i>n</i> (%)	11 (9)	3 (4)	8 (14)	0.11
Renal failure, <i>n</i> (%)	38 (31)	19 (28)	19 (33)	0.55
Use of catecholamines, <i>n</i> (%)	64 (52)	35 (52)	29 (51)	0.87
Use of neuromuscular blockers, <i>n</i> (%)	76 (61)	40 (60)	36 (63)	0.85
Days on neuromuscular blockers, median (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> percentile)	1 (0–3)	1 (0–3)	1(0–2)	0.70
Use of corticosteroids, <i>n</i> (%)	34 (27)	21 (31)	13 (23)	0.55
Ventilator use (days), median (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> percentile)	7 (4–10)	8 (5–11)	6 (4–8)	0.17

SAPS2 Simplified Acute Physiology Score 2, ICU Intensive Care Unit, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ARDS acute respiratory distress syndrome

group; the difference was not statistically significant ( $p = 0.1$ ). There was no correlation between the number of days of MV and MIP ( $\rho = -0.17$ ;  $p = 0.06$ ) and a weak correlation between the number of days under curare and MIP ( $\rho = -0.22$ ;  $p = 0.01$ ). There was no difference between the mean MIP in patients with sepsis and patients without sepsis (respectively,  $34.6 \pm 18.4$  vs.  $34.8 \pm 20.1$  cmH<sub>2</sub>O; difference between means 95 % CI -7, 6.6;  $p = 0.9$ ).

#### Effect of MIP on mortality

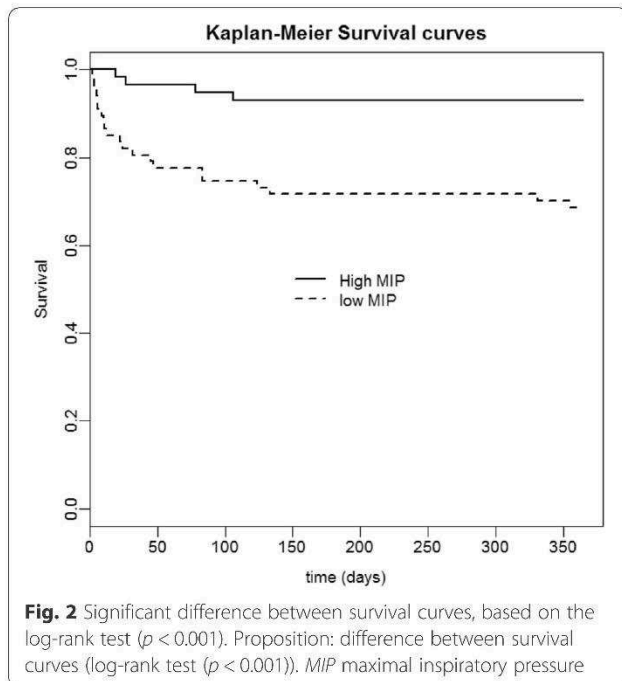
The 365-day mortality was 31 % in the low MIP group and 7 % in the high MIP group. The difference in survival curves in low and high MIP groups was statistically significant ( $p < 0.001$ , Fig. 2). The effect of low MIP

adjusted for SAPS2 score, BMI and duration of MV remained significant in a multivariable Cox regression model (hazard ratio (HR) 4.41, 95 % CI 1.5, 12.9;  $p = 0.007$  (Table 2)).

The receiver operator characteristic (ROC) curve for prediction of death by MIP is presented in Additional file 1. The ROC-curve-derived optimal cutoff was 31.5 cmH<sub>2</sub>O with sensitivity of 0.88, specificity of 0.53 and area under the curve of 0.65 (95 % CI 0.54, 0.77) (Additional file 1: Figure S1).

#### Clinical outcomes after extubation

Extubation failure and death in ICU were significantly associated with low MIP (Table 3). Tracheostomy and



ICU length of stay were not associated with low MIP, nor were ICU or non-ICU readmission.

**Discussion**

The results of this study showed that MIP below 30 cmH<sub>2</sub>O was independently associated with an increased risk of mortality at one year. Moreover, more than 50 % of the patients included had low MIP after mechanical ventilation. Other than a weak correlation with the number of days under curare, there were no other risk factors associated with low MIP.

**MIP, diaphragm dysfunction and mortality**

To our knowledge, this is the largest study to evaluate long-term mortality. A cutoff MIP value of 30 cmH<sub>2</sub>O was used in a previous study, but the aim was to evaluate weaning from MV [10]. Several studies have identified a relationship between diaphragmatic dysfunction and mortality [8, 9]. In the present study, we used MIP, which represents the global capacity of the inspiratory muscles (including the diaphragm and accessory

inspiratory muscles). Currently, the majority of studies have focused on diaphragmatic dysfunction, with similar results. Supinski et al. observed a 49 % mortality rate in patients with transdiaphragmatic pressure (Pdi) of 10 cmH<sub>2</sub>O (under magnetic stimulation) compared with a rate of 7 % in patients with Pdi above 10 cmH<sub>2</sub>O [9]. Similarly, Demoule et al. observed a higher rate of mortality in the ICU and other hospital wards in patients with diaphragmatic dysfunction evaluated by Pdi during the 24 hours following intubation [8]. However, the evaluation of diaphragmatic dysfunction is difficult. Recently, Supinski et al published an extension of their first study, evaluating an alternative method of assessing inspiratory muscle capacity. They identified correlation between Pdi and MIP, and a relationship between MIP and increased mortality, which corroborates the results of the present study [18].

**Risk factors for weakness and recovery of inspiratory muscles**

We chose to evaluate inspiratory muscle capacity just before extubation to isolate the risk factors for mortality relating to hospitalisation in the ICU. The main risk factors for ventilator-induced diaphragmatic dysfunction are duration of MV [7] and sepsis [8, 9]. Surprisingly, in the present study, we did not find a link between MIP, sepsis and the duration of MV. The difference between the results of the present study and that of Demoule and Supinski may be related to the timing of the MIP. They evaluated inspiratory muscle strength during the first 24 hours of MV, whereas we evaluated MIP at the time of extubation, following resolution of the condition that resulted in the need for MV. Recently Dres et al. evaluated the prevalence of diaphragm weakness at the time of liberation from MV [19]. Their univariate analysis showed that only age at admission, and duration of MV were associated with diaphragmatic dysfunction; however, neither of these factors were significant in the multivariate analysis. As in our study, there was no relationship between sepsis and respiratory muscle weakness, suggesting that the risk factors related to diaphragmatic dysfunction at admission can improve with time.

The speed of recovery of the respiratory muscles following weaning from MV is not known. Currently, two studies have evaluated diaphragmatic recovery post MV in rodents. Thomas et al. reported that a 3-hour spontaneous breathing trial improved ventilator-induced diaphragmatic dysfunction after 24 hours of MV and that 4–7 hours of spontaneous breathing trial resulted in a total recovery of the strength and cross-sectional area of type II fibres [20]. Bruells et al. also found a rapid improvement in diaphragm strength in rats 12 hours after cessation of MV [21]. However, total recovery of

**Table 2** Multivariable Cox regression model (at one year)

	HR	95 % CI	P value
Maximal inspiratory pressure ≤30	4.41	1.51, 12.90	0.007
SAPS2	1.02	1.00, 1.04	0.078
Ventilation (days) >7	1.53	0.68, 3.41	0.30
Body mass index	0.89	0.82, 0.96	0.004

HR hazard ratio, CI confidence intervals, SAPS Simplified Acute Physiology Score

**Table 3** Observed outcomes

Outcome after extubation	Low MIP	High MIP	Relative risk for MIP $\leq 30$ cmH <sub>2</sub> O (95 % CI)	P value
Extubation failure, <i>n</i> (%)	14 (21)	4 (7)	3 (1.1, 9.6)	0.03
Tracheostomy, <i>n</i> (%)	1 (1.5)	1 (1.7)	0.8 (0.05, 13.3)	1
Death within 30 days, <i>n</i> (%)	12 (18)	2 (3.5)	5 (1.2, 21.9)	0.04
Death in ICU, <i>n</i> (%)	10 (15)	1 (1.7)	8.8 (1.1, 64.1)	0.01
Death in hospital, <i>n</i> (%)	2 (3)	1 (1.7)	1.7 (0.1-18.2)	1
Death after hospital discharge, <i>n</i> (%)	9 (13)	2 (3.5)	3.7 (0.9, 17)	0.06
ICU LOS (days), median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	10 (7-16)	9 (5-12)	-	0.14
ICU readmission during the follow-up year, <i>n</i> (%)	6 (9)	4 (7)	1.3 (0.4, 2.7)	0.75
Non-ICU readmission during the follow-up year, <i>n</i> (%)	6 (9)	10 (17)	0.5 (0.2, 1.3)	0.18

MIP maximal inspiratory pressure, CI confidence intervals, ICU Intensive Care Unit, LOS length of stay

strength only occurred after 24 hours of spontaneous breathing. No explanation was provided for the difference in these results. Despite these very encouraging results, one of the main limitations of both those studies is that the animals evaluated were healthy. In our study, we did not report the details of the modes of MV but we used a department protocol to quickly shift the patients to pressure support on cessation of neuromuscular blocking agents. Most patients thus underwent pressure support MV, which may have improved their inspiratory muscle strength.

Despite these results, 54 % of the patients in the present study had low MIP, which remains an independent risk factor for mortality. Conversely, we found that BMI was a protective factor against mortality. This paradox, termed the obesity paradox, has already been demonstrated in a large sample of ICU patients [22].

This study has some strong points, including its prospective design and the simple method of evaluation, which allowed us to include a large number of patients. Moreover, this measure is easy to carry out at the patient's bedside. This is also the first study to have evaluated the clinical consequences of low MIP during the year following discharge from ICU and hospital. However, the study has several limitations. First, it was observational and may suffer from bias inherent to this type of design. More particularly, the small number of events observed limited our multivariate models. The lack of power meant that we could not fully adjust for the effect of comorbid factors (age, sepsis, renal failure, etc.), thus, there may be some residual confounding. However, the most important clinical outcomes were included in the model. Second, we do not have data on the patients' MIP prior to admission. Third, we did not identify the causes of mortality, and, other than the rate of readmissions, we lack information on the patients' care pathways following discharge, including any rehabilitation they may have undergone. Last, the use of MIP to evaluate diaphragm dysfunction in the ICU is controversial.

Nevertheless, Caruso et al. [16] proposed a standardized method to obtain a reproducible, maximal value of MIP in ventilated patients. We thus followed this method in sufficiently aroused patients (Ramsay score of 2) to ensure maximal participation.

### Conclusion

The results of this study suggest that MIP  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O in patients in the ICU is an independent risk factor for mortality. This measure can easily be carried out at the patient's bedside. The evaluation of MIP following weaning from mechanical ventilation is very useful clinically. Future studies should confirm these results and analyse the kinetics of recovery from diaphragmatic dysfunction in humans.

### Additional file

**Additional file 1: Figure S1.** Receiver operating characteristic (ROC) curve of maximal inspiratory pressure predictive of one-year mortality. (PDF 89 kb)

### Abbreviations

BMI, body mass index; CI, confidence intervals; HR, hazard ratio; ICU, Intensive Care Unit; MIP, maximal inspiratory pressure; MV, mechanical ventilation; Pdi, transdiaphragmatic pressure; ROC, receiver operating characteristic; SAPS, Simplified Acute Physiology Score

### Acknowledgements

The authors thank the ADIR Association for their support and Johanna Robertson, PhD, medical translator, for editing the manuscript. The authors thank the medical staff of the ICU department of Havre Hospital Group: Dr Bousta, Dr Legendre, Dr Schnell, Dr Bigo and Dr Colas.

### Funding support

This study was supported by grants from the ADIR Association. The funder had no direct influence on the design of the study, the analysis of the data, the data collection, drafting of the manuscript or the decision to publish.

### Availability of data and materials

The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article.



**Authors' contributions**

CM, GP, FG and OC designed the study. CM, BL and OC coordinated the study. CM, GP, EF, ARQ, TB and FG were responsible for patient screening, enrollment, diaphragm assessment, and follow up. AP performed statistical analysis. CM, EF, BL and OC analysed the data and wrote the manuscript. All authors contributed to interpretation of the data and provided comments on the report at various stages of development. All authors approved this manuscript in its final form.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval and consent to participate**

Ethical approval was granted by the French Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 (A13-D42-VOL.18). All patients or their relatives provided informed consent to participate.

**Author details**

<sup>1</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Avenue Pierre Mendes France, 76290 Montivilliers, France. <sup>2</sup>Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire, UPRES EA 3830, Haute-Normandie Institute of Biomedical Research and Innovation, Rouen University, Rouen, France. <sup>3</sup>Department of Health and Community Medicine, University Hospitals and University of Geneva, Geneva, Switzerland. <sup>4</sup>ADIR Association, Bois Guillaume, France. <sup>5</sup>University of Applied Sciences and Arts Western Switzerland (HES-SO), Lausanne, Switzerland.

Received: 29 April 2016 Accepted: 20 July 2016

Published online: 31 July 2016

**References**

- Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1450–8.
- Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):336–41.
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–35.
- Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364–71.
- Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med*. 2009;37(10 suppl):S347–353.
- Shanely RA, Van Gammeren D, Deruisseau KC, et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):994–9.
- Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: A prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(4):R127.
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213–9.
- Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2007–15.
- Conti G, Montini L, Pennisi MA, et al. A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):830–6.
- Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB, et al. Evaluation of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the weaning outcome. *J Crit Care*. 2009;24(3):441–6.
- Savi A, Teixeira C, Silva JM, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. *J Crit Care*. 2012;27(2):221. e221–228.
- Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv*. 1976;6(3):493–508.
- Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–56.
- Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest*. 1999;115(4):1096–101.
- American Thoracic Society/European Thoracic Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.
- Supinski GS, Westgate P, Callahan LA. Correlation of inspiratory pressure to transdiaphragmatic twitch pressure in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2016;20:77.
- Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, Similowski T, Demoule A. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; (in press).
- Thomas D, Maes K, Agten A, et al. Time course of diaphragm function recovery after controlled mechanical ventilation in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):775–84.
- Bruells CS, Bergs I, Rossaint R, et al. Recovery of diaphragm function following mechanical ventilation in a rodent model. *PLoS One*. 2014; 9(1):e87460.
- Abhyankar S, Leishear K, Callaghan FM, Demner-Fushman D, McDonald CJ. Lower short- and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Crit Care*. 2012;16(6):R235.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



Données supplémentaires :

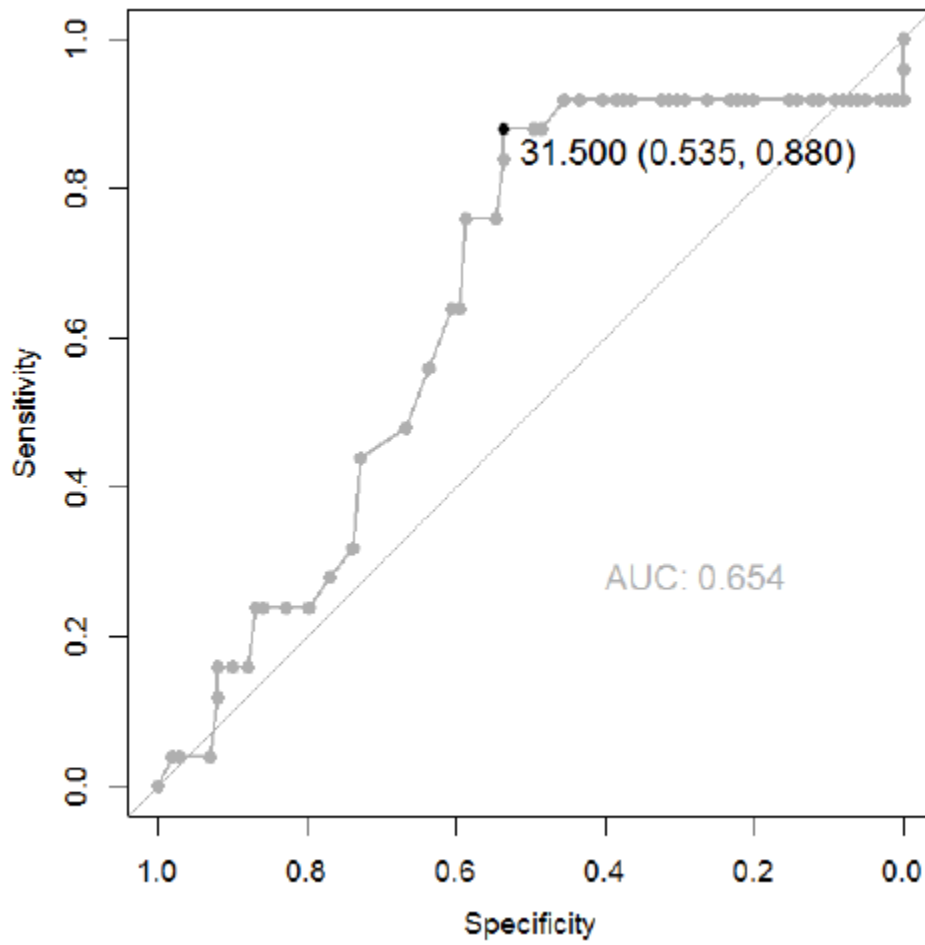


Figure S1 : Courbe ROC sur la pression inspiratoire maximale prédictive de la mortalité à un an de la ventilation mécanique.

RESEARCH

Open Access



# Reliability of respiratory pressure measurements in ventilated and non-ventilated patients in ICU: an observational study

Clément Medrinal<sup>1,2,3\*</sup>, Guillaume Prieur<sup>4</sup>, Yann Combret<sup>5,6</sup>, Aurora Robledo Quesada<sup>3</sup>, Tristan Bonnevie<sup>1,2,7</sup>, Francis Edouard Gravier<sup>7</sup>, Eric Frenoy<sup>8</sup>, Olivier Contal<sup>9</sup> and Bouchra Lamia<sup>1,2,4,10</sup>

## Abstract

**Background:** Assessment of maximum respiratory pressures is a common practice in intensive care because it can predict the success of weaning from ventilation. However, the reliability of measurements through an intubation catheter has not been compared with standard measurements. The aim of this study was to compare maximum respiratory pressures measured through an intubation catheter with the same measurements using a standard mouthpiece in extubated patients.

**Methods:** A prospective observational study was carried out in adults who had been under ventilation for at least 24 h and for whom extubation was planned. Maximal respiratory pressure measurements were carried out before and 24 h following extubation.

**Results:** Ninety patients were included in the analyses (median age: 61.5 years, median SAPS2 score: 42.5 and median duration of ventilation: 7 days). Maximum respiratory pressures measured through the intubation catheter were as reliable as measurements through a standard mouthpiece (difference in maximal inspiratory pressure: mean bias =  $-2.43 \pm 14.43$  cmH<sub>2</sub>O and difference in maximal expiratory pressure: mean bias =  $1.54 \pm 23.2$  cmH<sub>2</sub>O).

**Conclusion:** Maximum respiratory pressures measured through an intubation catheter were reliable and similar to standard measures.

Clinical trial registration Retrospectively Registered in ClinicalTrials.gov (NCT02363231).

**Keywords:** Intensive care unit, Mechanical ventilation, Respiratory muscles

## Background

Mechanical ventilation generally results in a loss of respiratory muscle strength [1, 2]. The prevalence of respiratory muscle weakness is high, and the causes are multifactorial [3–5]. Assessment of respiratory muscle strength is becoming common practice in intensive care. Assessment techniques range from diaphragm ultrasound to measurement of maximum respiratory pressures. Respiratory muscle strength has been established as prognostic of successful weaning and mortality [6–8].

Measurement of maximum respiratory pressures is a simple, non-invasive method to quantify the global strength of the inspiratory and expiratory muscles. Pressures can be measured using a manometer with a unidirectional valve or the “Negative Inspiratory Force” (NIF) function available on most ventilators. However, these methods require full patient cooperation. Several protocols have thus been developed for use in intensive care to ensure accurate measurements with or without cooperation from the patient [9]. Several studies have attempted to determine optimal methods to ensure quality measurements that are reliable [10–12].

Respiratory pressure measurements are commonly carried out, while the patient is intubated as part of the evaluation to determine the likely success of extubation [5,

\*Correspondence: medrinal.clement.mk@gmail.com

<sup>3</sup> Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Avenue Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers, France

Full list of author information is available at the end of the article



7]. It is important to carry out longitudinal evaluations of respiratory muscle strength after mechanical ventilation in order to increase understanding of the relationship between strength and long-term rates of mortality [7]. However, the methods used to measure respiratory pressures differ between intubation and extubation and, along with other factors such as lack of patient cooperation and discomfort, this could lead to different values being recorded. To our knowledge, no, or few, studies have evaluated respiratory pressure measurements in non-ventilated patients in ICU, and the reliability of these measurements has not been compared between intubation and extubation.

The aim of this study was to compare maximum respiratory pressures measured through an intubation catheter (intubated patients) with the same measurement using a standard mouthpiece (extubated patients). The secondary aims were to analyse correlations between the two measurements.

## Method

### Study design and participants

This study was part of a larger, prospective observational cohort study conducted in an 18-bed intensive care unit (ICU) between January 2014 and December 2014 [7]. The study was approved by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3); NCT02363231 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). In conformity with the Declaration of Helsinki, all patients participated voluntarily.

Patients were included if they were over 18 years of age and had undergone a minimum of 24 h of MV. They were not included if they had chronic loss of autonomy (a KATZ score below 6/6 [13], a degenerative neurological pathology with disabling muscle weakness, were agitated prior to the evaluation (Ramsay score of 1 or Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) greater than 1) or a decision to withhold life sustaining treatment had been made. Patients who were included but had to be re-intubated during the first 24 h of extubation were excluded from the analysis.

### Study protocol

In our ICU, patients are assessed daily (without sedation) to determine whether they are ready to wean from MV. If a patient fulfils extubation criteria and level of cooperation is satisfactory, a weaning trial is carried out under pressure support (inspiratory positive airway pressure of 7 cmH<sub>2</sub>O with no expiratory positive airway pressure for 30–120 min) [14]. For the purpose of the study, if the trial was successful and extubation was planned, the patient underwent maximum inspiratory and expiratory pressure

measurements (MIPs and MEPs) (intubation condition). Twenty-four hours following extubation, MIPs and MEPs were re-measured, this time using a mouthpiece (mouthpiece condition).

Demographic data, reasons for admission to ICU and comorbidities were collected at the time of inclusion, prior to carrying out the MIP and MEP measurements under MV.

In both conditions, the MIP and MEP measurements were carried out with the patient lying in bed with the backrest inclined to 45°. Respiratory physiotherapy was carried out first to ensure that secretions were evacuated, and endotracheal aspiration was carried out for intubated patients.

An electronic manometer, micro-RPM® (Eolys, PAYS), with a unidirectional valve was used to measure respiratory pressures. In both conditions, MIP was measured at the residual volume and patients were instructed accordingly.

In the intubation condition, the manometer was connected to the endotracheal tube using a catheter mount. The patient was disconnected from the ventilator for a minimum of 20 s [11].

In the mouthpiece condition, it was not possible to leave the manometer in position for 20 s. MIP was measured after a maximal exhalation (at the residual volume).

MEP was measured after a maximal inspiration in both conditions. Three MIP and three MEP measurements were carried out for each patient, and the best result was used for the analysis.

### Statistical analysis

Descriptive statistics are reported as counts and percentages for categorical data, and means and standard deviations or medians and 25th–75th percentiles for continuous variables, depending on the normality of the distribution. Differences between values were evaluated using a Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Univariate linear regression analysis was performed using the least squares method. The Bland–Altman limits of agreement method was used to calculate bias and precision.

Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 5. A two-tailed *p* value of 0.05 was considered significant for all analyses.

## Results

One hundred and twenty-four patients were included in the larger study. Of these, 101 accepted to carry out additional measurements. Eleven patients required re-intubation within 24 h of extubation and were excluded from the analysis. Ninety patients thus underwent MIP and MEP measurements in both conditions.

Patient characteristics are described in Table 1. Briefly, 43% of the patients were women, median age was 61.5 years, median BMI was 28.6 kg/m<sup>2</sup>, median SAPS2 score was 42.5 and median duration of MV was 7 days.

Median MIP value was 28 (21.7–40.2) cmH<sub>2</sub>O in the intubation condition and 27 (19–38) cmH<sub>2</sub>O in the mouthpiece condition ( $p = 0.02$ ). Linear regression showed a significant correlation between the values in each condition ( $r = 0.64$  95% CI [0.5–0.75];  $p < 0.0001$ ).

The Bland–Altman analysis showed that the MIP values between intubation and extubation were clinically comparable (mean bias ( $\Delta$ MIP) =  $-2.43 \pm 14.43$  cmH<sub>2</sub>O). (See Fig. 1).

There was no statistically significant difference in MEP values between conditions [47 (30–74) vs. 53.5 (34–76.2) cmH<sub>2</sub>O;  $p = 0.2$ ]. There was a strong significant correlation between the MEP values in each condition ( $r = 0.71$  95% CI [0.6–0.8];  $p < 0.0001$ ).

There was no clinical difference between the values in the two conditions as shown by the Bland–Altman analysis (mean bias ( $\Delta$ MEP) =  $1.54 \pm 23.2$  cmH<sub>2</sub>O) (See Fig. 2).

No patient-related factors were found to be associated with the measurement bias (age, BMI, SAPS2, number of days under mechanical ventilation, extubation failure). However, there was a correlation between the  $\Delta$ MIP and the  $\Delta$ MEP ( $r = 0.49$  95% CI [0.31–0.64];  $p < 0.0001$ ).

There was a significant correlation between MIP and MEP values in each condition (respectively  $r = 0.61$  95% CI [0.45–0.72];  $p < 0.0001$  and  $r = 0.66$  95% CI [0.52–0.77];  $p < 0.0001$ ).

## Discussion

This study found [1] that the methods of measuring respiratory pressures in intubated and extubated patients produced clinically similar results for both MIP and MEP, and [2] there were strong correlations between the MIP and MEP values in both conditions.

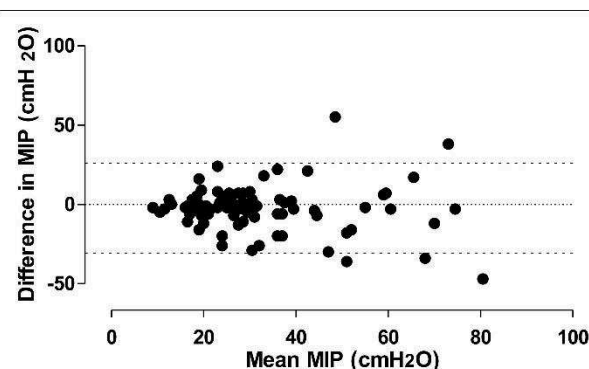
Assessment of respiratory pressures is common practice in ICU [4, 5, 7, 9–12]. Although other tools may more accurately assess muscle strength, measures of respiratory pressure are used to determine if a patient is ready to wean from MV, as well as the prognosis [7, 15]. For this reason, we believed it was important to evaluate the validity of measurements in intubated patients compared with post-extubation measurements using a mouthpiece in order to longitudinally evaluate changes in respiratory muscle strength.

Measurement of maximal respiratory pressures requires patient cooperation, which can be difficult when patients are intubated; however, similar pressures were recorded during intubation and extubation, with slightly higher pressures during intubation. This could

**Table 1** Cohort characteristics

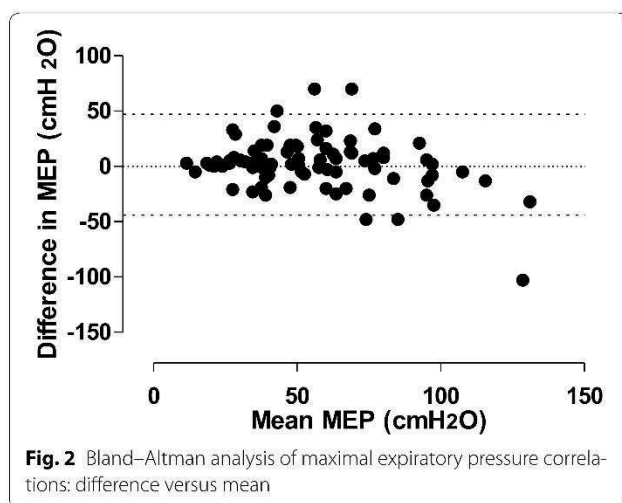
	N = 90
Female, n (%)	39 (43)
Age, mean (SD)	61.5 (14)
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> ), median (25th–75th percentile)	28.6 (24.4–32)
SAPS II at ICU admission, median (25th–75th percentile)	42.5 (31–57)
No. of admissions to ICU within the last year, n (%)	4 (4.4)
<i>Main diagnosis</i>	
Pneumonia, n (%)	32 (35)
Sepsis, n (%)	8 (9)
COPD/asthma exacerbation, n (%)	12 (13)
Cardiac failure, n (%)	12 (13)
Drug overdose/acute mental status change, n (%)	11 (12)
Intra-abdominal sepsis with surgery, n (%)	14 (15)
Trauma, n (%)	1 (4)
<i>Co-morbidity</i>	
Chronic pulmonary disease, n (%)	23 (25)
Obesity, n (%)	27 (30)
Chronic cardiac insufficiency, n (%)	13 (14)
Cancer, n (%)	15 (17)
Chronic kidney disease, n (%)	14 (15)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (19)
<i>Between admission and awakening</i>	
Septic shock, n (%)	45 (50)
ARDS, n (%)	13 (14)
Renal failure, n (%)	30 (33)
Use of catecholamines, n (%)	58 (64)
Use of neuromuscular blockers, n (%)	58 (64)
No. of days of neuromuscular blockers, median (25–75th percentile)	1 (0–3)
Use of corticosteroids, n (%)	21 (78)
Ventilator use (days), median (25th–75th percentile)	7 (4–9)

SAPS simplified acute physiology score, ICU intensive care unit, No. number, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ARDS acute respiratory distress syndrome



**Fig. 1** Bland–Altman analysis of maximal inspiratory pressure correlations: difference versus mean





be explained by the fact that mouth leak cannot occur when the patient is intubated with the balloon inflated or because the measurement was carried out over 20 s when the patients were intubated [11]. One study compared the conventional method (values taken at the maximum pressure plateau maintained for at least 1 s) with Marini's method [10] (measurement of inspiratory pressure with a unidirectional valve over 20 s) in 54 patients. MIP was 28% higher using Marini's method with a coefficient of variation of around 10%, indicating good reliability. This procedure can be used for intubated patients but is not reliable in extubated patients. Nevertheless, in the present study, mean MIP variation between the two conditions was  $-2.43 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $-8.4\%$ ) and for MEP was  $1.54 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $7\%$ ), confirming good reliability across conditions and measurements.

The results of this study showed a relationship between MIP and MEP. MEP reflects the patient's capacity to cough, and a low MEP is associated with delayed weaning [15]; however, studies tend to focus on inspiratory muscle strength, neglecting expiratory muscle strength. MIP is reported to be predictive of successful extubation, and we recently showed that low MIP before extubation ( $\text{MIP} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) was an independent predictor of an increase in mortality risk 1 year following extubation [7]. However, several authors have stated that values obtained in intubated patients may be underestimated [9, 12, 15]. In the current study, we found that Marini's method (occlusion for 20 s) produced clinically similar values to measurements carried out with a mouthpiece following recommendations [16]. This indicates that if the patient is sufficiently alert, the values are not underestimated and are therefore reliable across different conditions, allowing accurate follow-up of respiratory capacity.

This study has several limitations. Firstly, the observational design comprises several types of inherent bias and we did not perform a sample size calculation. Secondly, it was not possible to evaluate patients who were re-intubated within 24 h. Thirdly, the pressure measurements were not taken in exactly the same conditions. The second measurement 24 h following extubation may have been affected by respiratory muscle fatigue. Finally, we evaluated peak pressure, not pressure maintained over 1 s as recommended [16]. However, the recommendations are more relevant out of ICU where measurements of respiratory pressure differ considerably from the bedside measurements used in ICU [11].

This study has several strengths. The sample size was large and representative of the population of patients in ICU. The test evaluated is simple and easy to carry out at the patient's bedside. Moreover, we showed that the measurements were reliable across two common conditions in ICU (intubated and extubated patients).

## Conclusion

Respiratory pressure measurements are reliable in both intubated and non-intubated patients. These results corroborate those of previous studies. Measurements of respiratory pressure can thus be carried out reliably when the patient is intubated and repeated following weaning from MV to carry out longitudinal evaluations of respiratory muscle recovery.

## Abbreviations

BMI: body mass index; CI: confidence intervals; ICU: intensive care unit; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; MV: mechanical ventilation; NIF: negative inspiratory force; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; SAPS: simplified acute physiology score.

## Author's contributions

C.M., G.P., Y.C., O.C. and B.L. designed the study. C.M., B.L. and O.C. coordinated the study. C.M., G.P., E.F., A.R.Q., T.B. and F.G. were responsible for patient screening, enrolment, diaphragm assessment, and follow-up. C.M., E.F., O.C. and B.L. analysed the data and wrote the manuscript. All authors contributed to the interpretation of the data and provided comments on the report at various stages of development. All authors approved this manuscript in its final form.

## Author details

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, EA3830 - GRHV, 76000 Rouen, France. <sup>2</sup> Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), 76000 Rouen, France.

<sup>3</sup> Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Avenue Pierre

Mendes France, 76290 Montivilliers, France. <sup>4</sup> Pulmonology Department,

Groupe Hospitalier du Havre, Avenue Pierre Mendes France, 76290 Montivil-

liers, France. <sup>5</sup> Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle

de Pneumologie, ORL and Dermatologie, Université Catholique de Louvain,

Brussels 1200, Belgium. <sup>6</sup> Physiotherapy Department, Groupe Hospitalier

du Havre, Avenue Pierre Mendes France, 76290 Montivilliers, France. <sup>7</sup> ADIR

Association, Bois Guillaume, France. <sup>8</sup> Intensive Care Unit Department, Hôpital

Jacques Monod, 76290 Montivilliers, France. <sup>9</sup> University of Applied Sciences

and Arts Western Switzerland (HES-SO), Avenue de Beaumont, 1011 Lausanne,

Switzerland. <sup>10</sup> Intensive Care Unit, Respiratory Department, Rouen University

Hospital, Rouen, France.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Availability of data and materials**

The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article.

**Consent for publication**

All patients or their relatives provided informed consent to participate.

**Ethics approval**

Ethical approval was granted by the French Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 (A13-D42-VOL.18).

**Funding**

This study was supported by grants from ADIR Association. The funder had no direct influence on the design of the study, the analysis of the data, the data collection, drafting of the manuscript or the decision to publish.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 25 October 2017 Accepted: 23 January 2018

Published online: 30 January 2018

**References**

- Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–35.
- Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):75.
- Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):57–66.
- Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, Combret Y, Gravier FE, Bonnevie T, et al. Is overlap of respiratory and limb muscle weakness at weaning from mechanical ventilation associated with poorer outcomes? *Intensive Care Med*. 2017;43(2):282–3.
- Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):853–61.
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213–9.
- Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, et al. Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality—a prospective study. *Crit Care*. 2016;20(1):231.
- Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):29–38.
- Moxham J, Goldstone J. Assessment of respiratory muscle strength in the intensive care unit. *Eur Respir J*. 1994;7(11):2057–61.
- Marini JJ, Smith TC, Lamb V. Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximum inspiratory pressure. *J Crit Care*. 1986;1(1):32–8.
- Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzeln D. The unidirectional valve is the best method to determine maximum inspiratory pressure during weaning. *Chest*. 1999;115(4):1096–101.
- Spadaro S, Marangoni E, Ragazzi R, Mojoli F, Verri M, Longo L, et al. A methodological approach for determination of maximum inspiratory pressure in patients undergoing invasive mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(1):33–8.
- Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv*. 1976;6(3):493–508.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–56.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2007–15.
- ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](http://springeropen.com)

**Article :**

Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, Combret Y, Gravier FE, Bonnevie T, Poncet A, Robledo Quesada A, Lamia B, Contal O. Is overlap of respiratory and peripheral muscle weakness at weaning from mechanical ventilation associated with poorer outcomes? Intensive Care Medicine 2017 ;43(2) :282-3.

Droits réservés au journal « Intensive Care Medicine».



# Deuxième partie

## Réhabilitation musculaire précoce en réanimation

## I) Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la déficience musculaire périphérique au décours de la ventilation mécanique

### a) La réhabilitation précoce.

La réhabilitation précoce consiste en un ensemble de procédés dont le but est de s'opposer aux effets délétères de l'immobilisation prolongée et de l'inactivité qui risquent de majorer la dégradation musculaire (51).

Les premières études sur la réhabilitation précoce ont bien démontré sa faisabilité avec très peu d'évènements indésirables recensés. L'une des premières études sur le sujet est celle de Stiller et al. qui ont étudié les effets hémodynamiques et respiratoires lors d'une réhabilitation précoce (52). Les auteurs ont observé une augmentation légère de la fréquence cardiaque et des pressions artérielles au cours de l'effort et peu de séances ont nécessité l'augmentation de la FiO<sub>2</sub>. Plusieurs études se sont succédées par la suite confirmant la faisabilité et l'innocuité de la réhabilitation précoce (53–55).

Au cours des dix dernières années, l'intérêt pour la réhabilitation précoce a grandi, permettant son large développement dans les services de réanimation. Ainsi la multiplication des études a permis d'observer des effets bénéfiques peu contestables. Ils peuvent être résumés en plusieurs arguments (56):

- L'atténuation des complications de l'alitement et des neuro-myopathies acquises en réanimation.

Par exemple, Rousti et al en 2010, ont évalué l'intérêt d'un programme d'électrostimulation musculaire de 55 minutes tous les jours de la semaine, de l'admission à la sortie de réanimation. Les auteurs ont noté une diminution de la proportion de patients avec une NMAR dans le groupe « électrostimulation » par rapport au groupe contrôle (13 vs. 39% ; p=0.04) et donc une augmentation du score MRC médian (58 vs. 52 ; p=0.04) (57).

- L'amélioration du statut fonctionnel (si débuté précocement).

Une majorité d'études rapporte des résultats positifs sur le statut fonctionnel des patients lorsque la réhabilitation est débutée entre J1 et J4. L'une des principales est celle de Schweikert et al en 2009 qui a rapporté une amélioration du retour à un statut d'indépendance fonctionnelle (59 vs. 35% ; p=0.02) en faveur d'une réhabilitation débutée en moyenne 1.5 jours après

l'admission (58). A l'inverse quelques études ne rapportent pas d'amélioration après une réhabilitation débutée 7 jours après l'admission en réanimation (59,60).

- La diminution du « délirium » acquis en réanimation.

Les états confusionnels en réanimation sont fréquents. Ainsi quelques études de cas cliniques ou même prospectives non contrôlées ont décrit une diminution de plus de la moitié du nombre de « délirium » de réanimation après un programme de diminution de sédation et de mobilisation précoce. Ces résultats ont également été retrouvés dans l'étude de Schweikert qui montrait une diminution du temps passé avec un état confusionnel (58). Cependant il demeure très probable que le protocole de diminution de sédation reste l'action la plus efficace pour limiter les « déliriums » (56).

- La réduction possible de l'utilisation des ressources de soins.

Les données de la littérature ne sont pas unanimes sur les bienfaits de la réhabilitation précoce sur l'utilisation des ressources de soins. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cet argument (56).

#### b) Comment est pratiquée la réhabilitation précoce ?

Bien que les études sur l'activité physique en réanimation et la réhabilitation précoce se multiplient (61), son implantation dans les services reste plus difficile (62). Plusieurs études publiées ont permis d'observer la prévalence des pratiques et les barrières rencontrées (63–65). D'ailleurs, une étude récente évaluant la prévalence de la réhabilitation précoce dans les services allemands et australien/néo-zélandais a montré que la majorité des patients n'étaient pas levés du lit. Sur 116 hôpitaux allemands seulement 8% des patients ventilés étaient réhabilités hors du lit et sur les 38 hôpitaux australiens/néo-zélandais, seulement 3% effectuaient un bord de lit sans autre verticalisation (64,65).

Les principales barrières rapportées sont propres à la condition du patient ou à la culture des équipes. La sédation, l'état confusionnel, les inquiétudes sur la sécurité des voies médicamenteuses ou le manque de motivation des équipes sont souvent décrits comme étant

des freins à la mobilisation précoce en réanimation. Heureusement plusieurs stratégies sont disponibles pour résoudre ces problèmes (62).

Bien que certaines études aient montré des bénéfices à la réhabilitation précoce, d'autres ressortent négatives. Une méta-analyse de Castro-Avila ne rapportait pas de bénéfice sur la fonction musculaire du patient et sur la prévention de l'acquisition d'une neuro-myopathie de réanimation (Risque Ratio : 0.75 [CI 95%: 0.51-1.09]) (66). Une étude réalisée sur 192 patients a confirmé ces résultats en révélant que malgré une mobilisation précoce, 52% des survivants avaient une neuro-myopathie de réanimation (65). Ces résultats décevants peuvent s'expliquer par une intensité d'exercice trop faible et un manque de réhabilitation hors du lit. Plus récemment Tipping et al ont de nouveau effectué une analyse de la littérature sur l'effet des mobilisations actives sur la mortalité (67). Leur analyse a montré que la mobilisation active en réanimation n'avait pas d'effet sur la mortalité. Cependant la force musculaire était améliorée à la sortie de l'hôpital, la capacité de marche était également améliorée et à six mois la durée d'hospitalisation était diminuée.

### c) La réhabilitation à haute intensité.

En considérant les discordances entre les résultats des études, plusieurs auteurs ont souhaité évaluer les effets d'une réhabilitation intensive en réanimation. En 2016, une équipe Australienne/Néo-Zélandaise a étudié l'effet d'un programme ciblé de réhabilitation précoce qui visait à obtenir le plus haut niveau d'activité physique possible pour les patients. Les exercices pouvaient aller de la station assise dans le lit pendant 15 minutes à 60 minutes de marche versus un protocole non standardisé de physiothérapie sans restriction. Les auteurs ont observé un nombre plus important de séances de réhabilitation et d'une durée plus longue. Pourtant, aucune différence n'a été observée sur le statut fonctionnel des patients entre les deux groupes (68).

La même année, Moos et al ont également comparé l'effet d'une réhabilitation intensive versus une réhabilitation standard. Les patients du groupe « intensif » ont bien effectué plus de temps total de kinésithérapie ( $408 \pm 261$  vs.  $86 \pm 63$  minutes ;  $p < 0.001$ ) cependant les auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration des capacités fonctionnelles entre les deux groupes et même une persistance de l'altération fonctionnelle des patients (60).

Enfin la dernière étude randomisée contrôlée publiée à ce jour sur 308 patients a constaté des résultats similaires aux deux études précédentes (69).

En conclusion, plusieurs points méritent d'être précisés notamment : quels sont les protocoles de réhabilitation les plus efficaces, quelle intensité et quelle progression instaurer au programme ?

## II) Objectif de la seconde partie de la thèse et contribution originale

Alors que la majorité des séances de réhabilitation sont effectuées lorsque le patient est alité, il apparaît indispensable d'étudier l'intensité d'exercice que les techniques possibles prodiguent dans le but de délivrer au patient une réhabilitation précoce plus intensive.

### Identification de la question.

(1) Quelle thérapeutique pourrait prodiguer une réhabilitation précoce suffisamment intense ?

(2) Comment évaluer l'intensité de l'effort d'un patient intubé sédaté en réanimation ?

#### a) Méthodologie de réponse.

Il était nécessaire de comparer les techniques de kinésithérapie sur le métabolisme d'effort des patients intubés afin de déterminer laquelle induisait une intensité suffisamment élevée précocement.

Nous avons réalisé une étude en crossover dans le service de réanimation du Groupe Hospitalier du Havre qui comporte 18 lits. Le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude qui a été enregistrée sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02920684).

L'étude du métabolisme à l'effort au cours de la réhabilitation précoce va permettre de quantifier l'intensité de l'exercice pour le patient et d'en apprécier l'efficacité. Pour cela nous avons choisi d'utiliser l'échographie cardiaque et l'oxygénation musculaire.

b) Réalisation des mesures.

i) Echographie cardiaque :

L'échographie cardiaque permet une mesure non invasive par Doppler pulsé du débit cardiaque. En physiologie à l'effort, le débit cardiaque est le principal indicateur de l'intensité de l'effort (70) et celui-ci augmente de façon linéaire du repos jusqu'à l'effort maximal (71,72). Le débit cardiaque (DC) se définit par le produit du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque (FC):  $DC \text{ (mL/min)} = VES \text{ (mL)} \times FC \text{ (min}^{-1}\text{)}$ . En imagerie bidimensionnelle, le volume d'éjection systolique (VES) se définit par le produit de l'intégrale Temps Vitesse aortique (ITVao) mesurée par Doppler pulse aortique et la surface de section de la chambre de chasse du ventricule gauche (S), soit:  $VES \text{ (mL)} = ITVao \text{ (cm)} \times S \text{ (cm}^2\text{)}$  (73).

Comme pour les foyers d'auscultation cardiaque, les images d'échographie cardiaque sont recueillies au niveau de 5 régions thoraciques offrant une moindre résistance à la pénétration des ultrasons, appelées fenêtres acoustiques. Les fenêtres parasternale, apicale et sous costale sont les 3 voies préférentielles en réanimation. Pour chacune de ces trois fenêtres, la rotation de la sonde sur son grand axe sagittal permet d'obtenir des plans de coupe différents. Ainsi, pour une fenêtre donnée, il existe plusieurs plans de coupe définissant les principales coupes échocardiographiques.

La mesure du diamètre de la chambre de chasse s'effectue en coupe parasternale grand axe. La sonde est appliquée au bord gauche du sternum, son axe suivant une ligne imaginaire reliant le mamelon gauche à la zone médio claviculaire droite (Figure 8.). Cette coupe permet la visualisation et la mesure de S (Figure 9.). La valeur moyenne est comprise entre 2 et 2.2 cm.

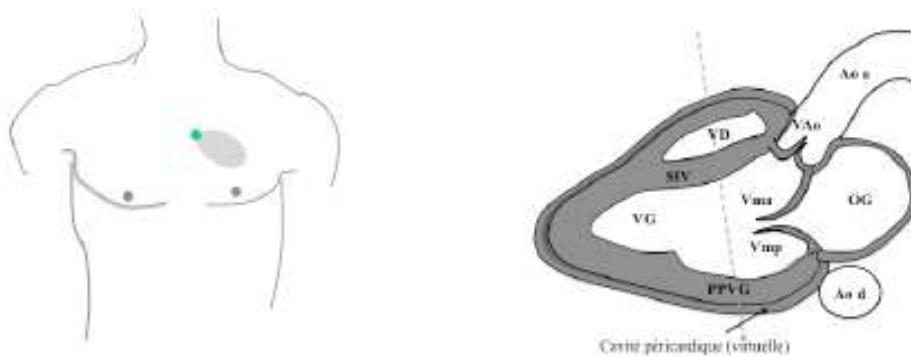


Figure 8. Localisation de la sonde sur le thorax et coupe cardiaque observable.

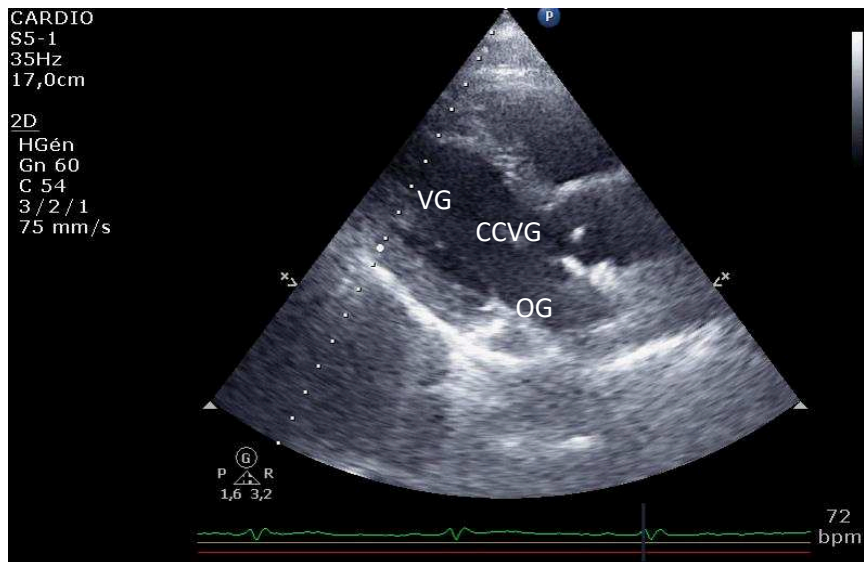


Figure 9. Coupe parasternale grand axe d'une patiente intubée ventilée en réanimation.  
 CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche.

La mesure de l'ITVao s'effectue par un tir de Doppler pulsé à partir d'une vue apicale 5 cavités. Cette coupe est obtenue en positionnant la sonde au niveau du choc de pointe, au-dessous et en dehors du mamelon gauche, en « visant » l'épaule droite. La pointe du cœur se trouve dans le sommet du cône d'image, les 4 cavités cardiaques (VG, Ventricule Droit (VD), oreillette gauche (OG), oreillette droite (OD)) sont visualisées en positionnant par convention les cavités gauches à droite de l'image (Figure 10.). Une bascule minime tangentielle (10°) de la sonde du patient permet de dégager la chambre de chasse du ventricule gauche qui constitue la cinquième cavité. Cette coupe permet la mesure de l'ITVao (Figure 11.)

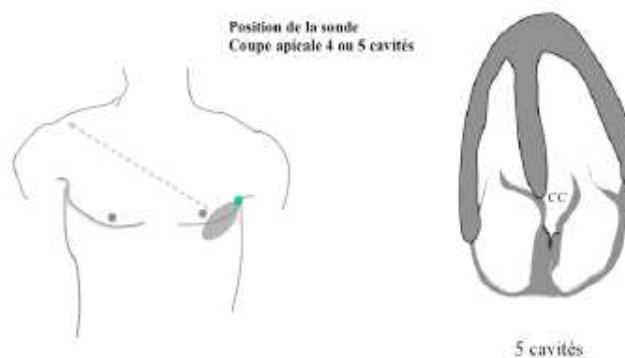


Figure 10. Localisation de la sonde sur le thorax et coupe cardiaque observable.

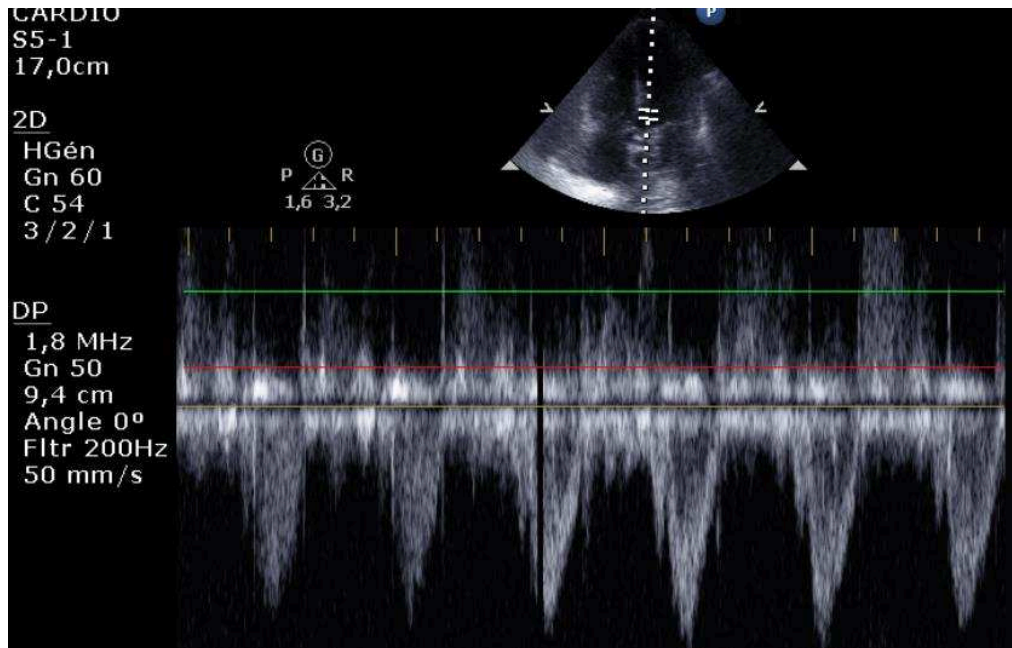


Figure 11. Coupe apicale 5 cavités et doppler pulsé permettant de visualiser l'ITV aortique d'une patiente intubée ventilée en réanimation.

L'ITVao est calculée à partir de l'aire sous le spectre du signal de Doppler. Il est mesuré sur une image comportant au moins 3 complexes QRS à l'électrocardiogramme. Une moyenne des trois ITVao est alors effectuée. La mesure du débit cardiaque est définie par :

$$DC \text{ (mL/min)} = \text{ITVao (cm)} \times S \text{ (cm}^2\text{)} \times \text{FC (min}^{-1}\text{)} \text{ (73).}$$

Dans notre étude, nous avons mesuré le débit cardiaque au repos, à 3, 6, 9 minutes d'effort et à 5 minutes de repos.

Alors que son utilisation est fréquente en physiologie à l'effort (70), à ce jour, aucune étude n'a encore utilisé l'échographie pour évaluer le débit cardiaque des patients en réhabilitation précoce en réanimation. La seule étude qui s'est intéressée au débit cardiaque au cours de l'effort des patients intubés et ventilés a effectué une mesure invasive via un catheter artériel (74).



ii) La spectrométrie proche infrarouge (NIRS) :

L'utilisation de la NIRS (Figure 12) est de plus en plus fréquente dans le domaine de la physiologie sportive (75). L'intérêt pour cette technologie est dû à sa capacité à évaluer de façon non invasive les changements relatifs de l'équilibre entre l'apport et l'utilisation d'O<sub>2</sub> au niveau des petits vaisseaux sanguins. Elle permet ainsi une interprétation plus complète de la réponse à l'exercice, surtout quand elle est combinée avec des mesures cardiorespiratoires. La NIRS utilise le spectre de lumière infrarouge. L'utilisation de la lumière dans ce spectre permet d'étudier les propriétés spécifiques des tissus biologiques, notamment de l'hémoglobine (Hb) et de la myoglobine (Mb). L'absorption de cette lumière dépendra alors de la composition de l'Hb (liée ou pas à l'O<sub>2</sub> (respectivement HbO<sub>2</sub> ou HHb)) car ses deux principales formes (HbO<sub>2</sub> et HHb) ont des caractéristiques d'absorption optique distinctes. Ainsi, selon la quantité de la lumière réfléchie, il est possible de quantifier les variations de HbO<sub>2</sub> et de HHb (Figure 13).



Figure 12. Dispositif portable de NIRS applicable sur un muscle.

Bien que la NIRS se développe en réanimation (76,77), son utilisation dans l'évaluation musculaire à l'effort est peu décrite. Une étude publiée en 2013 a utilisé la NIRS pour évaluer les effets sur la microcirculation et la saturation musculaire en oxygène de deux types de stimulation musculaire électrique chez des patients en sepsis ou présentant une neuro-myopathie de réanimation (78). Ainsi les auteurs ont pu confirmer que l'électrostimulation musculaire modifiait la microcirculation locale.

Dans notre étude, nous avons positionné la NIRS de façon longitudinale, 10 cm au-dessus de la Patella sur le muscle vaste latéral. L'enregistrement était continu à une fréquence de 1 Hz. Afin d'éviter l'influence de la lumière ambiante, nous avons recouvert le dispositif par un foulard noir.

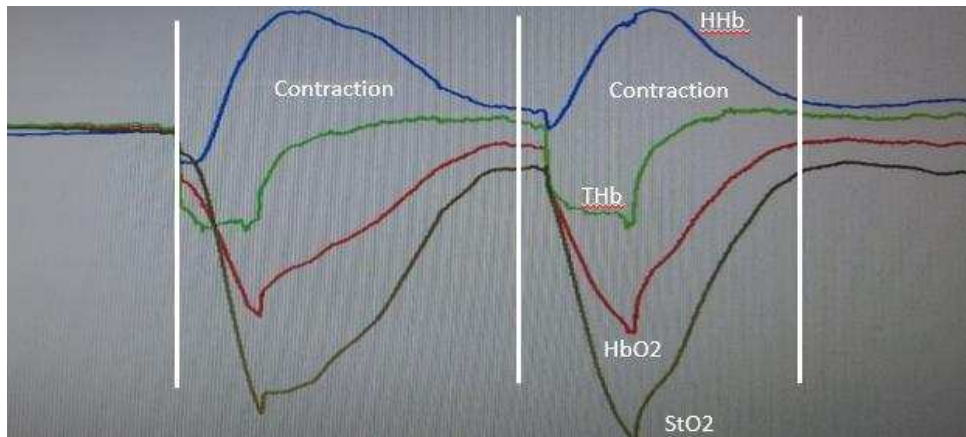


Figure 13. Tracés de NIRS du muscle vaste latéral obtenus lors d’une stimulation électrique musculaire du quadriceps d’un sujet sain. HbO<sub>2</sub> : hémoglobine chargée en O<sub>2</sub> ; HHb : désoxyhémoglobine ; THb : hémoglobine totale ; StO<sub>2</sub> : saturation tissulaire en O<sub>2</sub>.

c) Choix des techniques de kinésithérapie.

i) La mobilisation analytique au lit :

Cette technique reste l’une des principales techniques de base des physiothérapeutes et possède l’avantage de ne nécessiter aucun matériel (Figure 14) (79,80).



Figure 14. Mobilisations analytiques au lit d’un patient intubé et ventilé.

## ii) Le Cycloergomètre de lit :

Le cycloergomètre de lit est un dispositif applicable au lit du malade et permet par l'intermédiaire d'un moteur une mobilisation passive, active aidée ou résistée des membres inférieurs ou supérieurs (Figure 15). Burtin et al. en 2009 ont étudié l'intérêt d'ajouter un programme de 20 minutes par jour de cycloergomètre de lit, cinq fois par semaine à une kinésithérapie standard. Le test de marche de 6 minutes et la force du quadriceps ont été améliorés dans le groupe cycloergomètre (81).



Figure 15. Cycloergomètre de lit chez un patient intubé et ventilé.

## iii) La stimulation électrique musculaire :

Celle-ci est souvent appliquée au muscle quadriceps pour sa fonction indispensable à la station verticale (Figure 16). Son utilisation consiste à générer une contraction musculaire via un courant électrique transcutané. Plusieurs études ont déjà montré des bénéfices sur la microcirculation musculaire locale, sur la structure musculaire et cette technique semble intéressante pour les capacités fonctionnelles des patients (82,83). Pourtant les études ne sont pas toutes unanimes sur les bienfaits de l'électrostimulation et les dernières méta-analyses recommandent des études supplémentaires (84).



Figure 16. Stimulation électrique du muscle Quadriceps d'un patient intubé et ventilé.

iii) La stimulation électrique fonctionnelle couplée au pédalage :

L'électrostimulation fonctionnelle couplée au pédalage, nommée « functional electrical stimulation cycling » (FES cycling), a été développée à la fin des années 80 (85). Son principe d'utilisation est de produire une stimulation électrique d'un ou plusieurs groupes musculaires synchronisés par un ordinateur, lors d'un mouvement passif ou actif de pédalage (86). Son utilisation en réanimation n'a actuellement fait l'objet que d'une seule publication qui a montré son innocuité en réanimation (Figure 17) (87).



Figure 17. Stimulation électrique fonctionnelle couplée au pédalage d'un patient trachéotomisé (87).

d) Recrutement.

Les patients devaient être intubés et ventilés depuis 24 heures minimum et sédatisés. Les patients ne devaient pas être hémodynamiquement instables (augmentation des cathécolamines depuis les dernières 24 heures). Ils ne devaient pas avoir de pacemaker ou autre contre-indication à l'électrostimulation. Les patients inclus ne devaient pas présenter de pathologies neuromusculaires ou neurologiques avant l'inclusion et ne devaient pas être en perte d'autonomie avant l'admission. Il était nécessaire que les patients soient ventilés en mode « spontané » afin de pouvoir étudier la variation respiratoire à l'effort.

e) Inclusion.

Après 24 heures de ventilation mécanique, si le patient présentait les critères d'inclusion, la note d'information de l'étude était donnée à la famille du patient. Un médecin expérimenté réalisait ensuite une échographie cardiaque. Cette échographie permettait d'objectiver la possibilité d'interpréter les mesures réalisées et servait à recenser les valeurs à l'état de base du patient. Si le patient était échogène, celui-ci était inclus.

f) Randomisation.

La randomisation des interventions a été faite selon le principe du carré latin. Le principe du carré Latin était de pouvoir éviter deux variables (ici le patient et la technique en elle-même). Nous avons constitué 5 carrés latins de 4 patients chacun. Le carré latin a permis donc une répartition orthogonale suivant les deux facteurs (patient et technique). Chacun des 5 carrés latins (4 patients x 4 techniques), contenait 4 lignes et 4 colonnes. Chaque cellule contenait donc un traitement qui ne peut apparaître qu'une fois dans chaque ligne et dans chaque colonne.

g) Interventions.

Chaque technique était réalisée durant dix minutes avec une période de repos de 30 minutes entre chaque pour s'assurer d'un retour à l'état de base du patient.

Pour le cycloergomètre de lit, la fréquence était réglée à 20 tours/minute.

Pour l'électrostimulation, deux électrodes (5 x 9 cm) ont été positionnées à chaque extrémité des deux muscles quadriceps afin de stimuler l'ensemble des deux muscles. Un courant bidirectionnel rectangulaire, intermittent, sans rampe a été utilisé et l'intensité était modulée pour obtenir une contraction musculaire palpable. Les autres paramètres de la stimulation électrique étaient identiques pour tous les patients (longueur : 300 $\mu$ s, fréquence : 35Hz).

#### h) Analyses statistiques.

Les analyses ont été réalisées en collaboration avec le service d'épidémiologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève.

L'utilisation d'un design en crossover était nécessaire pour réaliser cette étude. L'analyse statistique a dû être ajustée en tenant compte de l'ordre de passage de chaque stimulation.

Les résultats ont été analysés ici en utilisant un modèle à effets mixtes pour évaluer l'effet des 4 types de stimulation sur la variable mesurée. Tous les modèles ont été ajustés en fonction l'ordre de passage des stimulations. Pour tenir compte de la répétition des mesures chez les sujets un effet aléatoire est ajouté. Pour chaque variable mesurée les modèles suivants ont été évalués :

-Un modèle avec les variables Condition (stimulation), Temps (repos, 3min, 6min, 9min et récupération) et l'interaction entre Condition et Temps.

-Un modèle avec les variables Condition et Temps et sans l'interaction entre Condition et Temps.

-Un modèle avec la variable Condition (sans le Temps).

-Un modèle avec la variable Temps (sans la Condition).

L'effet de l'interaction entre la Condition et le Temps a été évaluée par un test du likelihood ratio test (LRT) entre le modèle avec et sans l'interaction. L'interaction entre la Condition et le

Temps mesurait si la différence au niveau de la variable entre les différentes modalités de stimulation variait avec le Temps.

L'effet de la Condition a été évalué par un test du LRT entre le modèle avec et sans la variable Condition, quand l'interaction entre la Condition et le Temps n'était pas significative.

L'effet du Temps a été évalué par un test du LRT entre le modèle avec et sans la variable Temps quand l'interaction entre la Condition et le Temps n'était pas significative.

i) Résultats.

Nous avons choisi de publier le protocole de ce travail et nous avons publié les résultats sous la forme d'un article original.

Ma contribution dans ce travail a été :

- Identification de la question, rédaction du projet et soumission aux Autorités compétentes pour approbation
- Obtenir une bourse de recherche (délivrée par le conseil scientifique d'ADIR Association)
- Inclusion des patients et réalisation des échographie cardiaque
- Interprétation des données de spectrométrie proche infrarouge
- Participation à l'élaboration du plan statistique et à la réalisation des comparaisons
- Rédaction et soumission des différents manuscrits

Etude n°4 : Comparaison de l'intensité de quatre techniques de réhabilitation précoce chez les patients intubés et sédatisés : une étude randomisée contrôlée en cross-over.

**Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU. A randomised cross-over trial.**

C. Medrinal, Y. Combret, G. Prieur, A. Robledo Quesada, T. Bonnevie, FE. Gravier, E ;  
Dupuis Lozeron, E. Frenoy O. Contal and B. Lamia

---

Critical Care 2018 22 :110

Prérequis : La réhabilitation hors lit du patient hospitalisé en réanimation est souvent débutée tardivement et les exercices délivrés sont de faible intensité. Si la majorité des exercices sont effectués lorsque le patient est alité, il est primordial de déterminer quels sont les exercices les plus efficaces. L'objectif de cette étude est de comparer l'intensité délivrée de quatre techniques de réhabilitation précoce.

Résumé de la méthode: Quatre techniques (mobilisations analytiques passives, cycloergomètre de lit, stimulation électrique du quadriceps et stimulation électrique fonctionnelle du quadriceps couplée au pédalage) ont été réalisées consécutivement pendant 10 minutes chacune sur des patients intubés et sédatisés. L'ordre de passage des techniques était randomisé. Une échographie cardiaque a été réalisée au cours de l'effort pour déterminer le débit cardiaque et la fonction cardiaque droite à 3, 6 et 9 minutes d'effort. La microcirculation et la consommation en oxygène du muscle vaste latéral ont été mesurées par spectrométrie proche infrarouge.

Principaux résultats: Vingt patients ont été inclus dans cette étude. Un patient a été exclu de l'analyse car il n'a pu réaliser que deux interventions sur les quatre, une urgence vitale ayant nécessité l'emprunt de l'appareil d'échographie qui servait à réaliser les mesures. Les caractéristiques des patients sont résumés dans le tableau 8. Durant la mesure, tous les patients avaient un score de Ramsay à 6/6.

Il n'y avait pas de différence sur le débit cardiaque des patients au repos avant le début de chaque session (Tableau 9). La mobilisation, le cycloergomètre passif ainsi que l'électrostimulation du quadriceps n'ont pas modifié le débit cardiaque au cours du temps (Figure 18).



Tableau 8. Caractéristiques de la population.

	<b>N=19</b>
Female, n (%)	6 (32)
Age, mean (SD)	65.3 (9.7)
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> ), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	29.7 (22.5-32.7)
SAPS II at ICU admission, mean (SD)	57.5 (24)
Main diagnosis	
Pneumonia, n (%)	4 (21)
Sepsis, n (%)	1 (5)
COPD/Asthma exacerbation, n (%)	1 (5)
Cardiac failure, n (%)	3 (16)
Drug overdose/Acute mental status change, n (%)	5 (26)
Intra-abdominal sepsis with surgery, n (%)	5 (26)
Co-morbidity	
Chronic Pulmonary Disease, n (%)	6 (32)
Obesity, n (%)	9 (47)
Chronic Cardiac Insufficiency, n (%)	5 (26)
Cancer, n (%)	1 (5)
Chronic Kidney Disease, n (%)	3 (16)
Diabetes Mellitus, n (%)	7 (37)
Between admission and inclusion	
Septic shock, n (%)	6 (31)
ARDS, n (%)	5 (26)
Renal failure, n (%)	8 (42)
Use of catecholamines, n (%)	13 (68)
Use of neuromuscular blockers, n (%)	10 (53)
No. of days of neuromuscular blockers, median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	1 (0-2)
Ventilator use (days), median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	4 (2-7)
Ventilator Parameters and sedation use during protocol	
Pressure Support (cmH <sub>2</sub> O), mean (SD)	15 (3)
Positive End Expiratory Pressure (cmH <sub>2</sub> O), mean (SD)	7 (1)
Fraction of Inspired Oxygen (%), mean (SD)	35 (13)
Midazolam mg/h, mean (SD)	5 (4)

SAPS=Simplified Acute physiology Score; ICU=intensive care unit; N=number; COPD=Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ARDS=acute respiratory distress syndrome.

La stimulation électrique fonctionnelle a augmenté significativement le débit cardiaque (+1L/min) à 9 minutes d'exercice.

Tableau 9. Valeurs du débit cardiaque en fonction des modalités d'exercices.

Cardiac Output (L/min) (95%CI)	Passive Range of Legs Motion	Passive Cycle- Ergometry	Quadriceps Electrical Stimulation	FES-Cycling*
<b>Rest</b>	6.6 (5.6-7.3)	6.7 (5.8-7.7)	6.6 (5.7-7.6)	6.7 (5.7-7.6)
<b>3 minutes</b>	6.6 (5.6-7.5)	6.8 (5.8-7.8)	6.8 (5.8-7.7)	7.3 (6.3-8.3)*, †
<b>6 minutes</b>	6.5 (5.5-7.5)	6.8 (5.8-7.7)	6.7 (5.8-7.7)	7.7 (6.8-8.7)*, †, ‡
<b>9 minutes</b>	6.5 (5.6-7.5)	6.8 (5.8-7.7)	6.8 (5.8-7.7)	7.7 (6.7-8.7)*, †, ‡
<b>Recovery</b>	6.6 (5.6-7.5)	6.7 (5.7-7.6)	6.6 (5.7-7.6)	7.1 (6.2-8.1)*

\* : Significant difference between PROM and FES-Cycling ; † : Significant difference between Passive Cycle-Ergometry and FES-Cycling ; ‡ : Significant difference between Quadriceps Electrical stimulation and FES-Cycling.

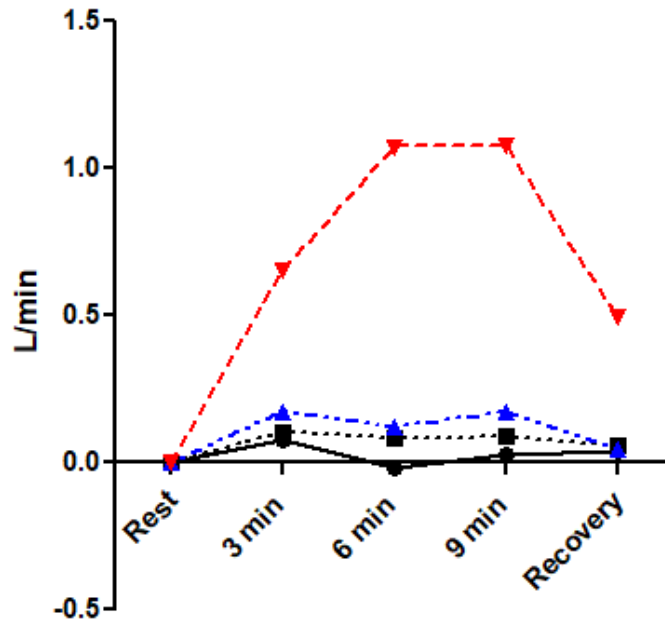


Figure 18 représentant l'évolution du débit cardiaque au cours du temps. Les cercles noirs représentent la mobilisation passive, les carrés noirs: le cycloergomètre passif, les triangles bleus: l'électrostimulation du Quadriceps et les triangles rouges: la stimulation électrique fonctionnelle.

Les autres variables sont décrites dans le Tableau 10.

Tableau 10. Variables physiologiques en fonction de la modalité de l'exercice.

Outcomes	PROM		Passive cycle ergometry		Quadriceps Electrical Stimulation		FES-Cycling	
	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise
<b>Heart rate (b/min)</b>	93 (86-100)	93 (86-100)	94 (86-101)	94 (86-101)	94 (86-101)	93 (86-101)	94 (86-101)	97* (90-104)
<b>TAPSE (cm)</b>	2 (1.8-2.2)	1.9 (1.7-2.1)	1.8 (1.5-2)	1.8 (1.6-2)	1.7 (1.5-2)	1.8 (1.6-2)	1.8 (1.6-2)	2* (1.8-2.2)
<b>Mean Arterial Pressure (mmHg)</b>	87 (80-93)	88 (82-94)	85 (79-91)	89* (83-95)	87 (80-93)	87 (81-93)	84 (77-90)	91* (85-97)
<b>PAPS (mmHg)</b>	51 (37-66)	45 (32-59)	51 (39-63)	49 (35-62)	47 (35-58)	46 (35-57)	50 (36-64)	51 <sup>†,‡</sup> (36-67)
<b>Respiratory Rate (c/min)</b>	20 (16-24)	20 (16-24)	22 (17-27)	22 (17-27)	20 (15-25)	21 (16-26)	21 (17-25)	24 <sup>†,‡</sup> (19-30)
<b>Tidal Volume (mL)</b>	513 (447-579)	507 (443-571)	514 (427-600)	527 (449-605)	521 (446-596)	497 (441-553)	510 (427-593)	521 (446-596)

\* : Significant difference between rest and exercise ; † : Significant difference between PROM and FES-Cycling during exercise ; ‡ : Significant difference between Quadriceps Electrical Stimulation and FES-Cycling. PROM : Passive Range of Motion ; TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion; PAPS: pulmonary arterial systolic pressure

En fin d'effort, la mobilisation passive a entraîné une diminution du taux de THb de 23% (IC 95% -41.5--4.9) (p<0.001). Cette modification a entraîné une diminution non significative du taux de HHb. L'HbO<sub>2</sub> n'a pas été modifiée (Figure 19).

Le Cycloergomètre passif a entraîné une augmentation non significative du taux de THb (+12.7% (IC 95% -5.6-31) par rapport au repos. Cette augmentation a entraîné une augmentation du taux de HbO<sub>2</sub> (p<0.01).

L'électrostimulation du Quadriceps a entraîné une augmentation non significative du taux THb (+19.5% (IC 95% 1.1-37.8). Cette modification a entraîné une augmentation non significative du taux de HHb. L'HbO<sub>2</sub> n'a pas évolué.

L'augmentation de la THb (+10.3% (IC 95% -8-28.6) lors de la Stimulation Electrique Fonctionnelle s'est faite par une augmentation significative du taux d'HHb de 24% (IC 95% 1.1-46.7). L'HbO<sub>2</sub> a significativement diminué de 13% (IC 95% -31.8-4.7) (p<0.01).

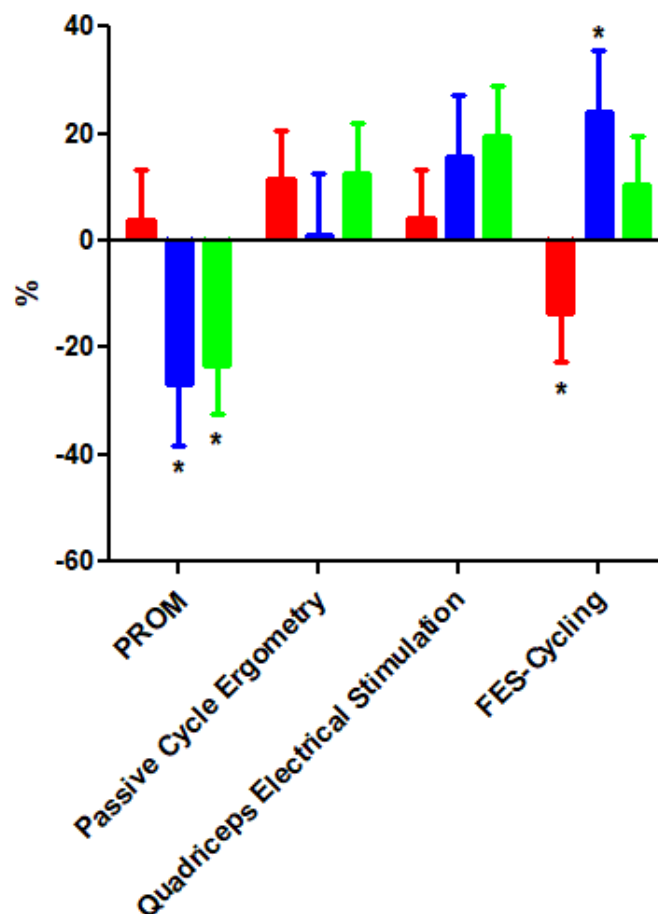


Figure 19 représentant les changements relatifs en Hémoglobines à la fin des exercices. En vert: THb, en rouge: HbO<sub>2</sub> et en bleu: HHb.

Conclusion: Sur les principales techniques utilisées en réhabilitation précoce, seule la stimulation électrique fonctionnelle a entraîné une augmentation du débit cardiaque et apporte une intensité de travail musculaire suffisante pour appliquer une réhabilitation précoce efficace. Les techniques passives n'ont pas démontré d'intérêt musculaire ou systémique. Des études évaluant la stimulation électrique fonctionnelle sur des données fonctionnelles à plus long terme sont nécessaires.

### III) Conclusion de la seconde partie

La réhabilitation précoce est possible et sans effet néfaste pour les patients hospitalisés en réanimation. Cette prise en charge, si elle est réalisée précocément, peut apporter des bénéfices sur le muscle et les capacités physiques des patients. Pourtant les résultats des études sont discordants.

Dans notre étude, nous avons pu observer que la majorité des exercices pratiqués étaient de faible intensité car la majorité des séances se déroulait chez les patients alités.

Ainsi nous avons étudié l'intensité réelle des techniques utilisées au lit du malade et nous avons pu confirmer leur manque d'effet cardio-circulatoire et musculaire. Cependant une nouvelle thérapie: la Stimulation électrique fonctionnelle couplée au pédalage semble prodiguer une intensité suffisamment importante pour entraîner une réponse cardio-circulatoire et musculaire. De nouvelles études évaluant les effets à long terme d'une réhabilitation utilisant cette technologie pour les patients alités sont nécessaires.

De même il apparaît alors intéressant d'étudier cette technologie dans le cadre d'autres pathologies présentant une limitation des capacités à l'effort telle que la Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

# Effects of different early rehabilitation techniques on haemodynamic and metabolic parameters in sedated patients: protocol for a randomised, single-bind, cross-over trial

Clément Medrinal,<sup>1,2,3</sup> Yann Combret,<sup>4</sup> Guillaume Prieur,<sup>5</sup> Aurora Robledo Quesada,<sup>3</sup> Tristan Bonnevie,<sup>6</sup> Francis Edouard Gravier,<sup>6</sup> Éric Frenoy,<sup>7</sup> Olivier Contal,<sup>8</sup> Bouchra Lamia<sup>1,2,5,9</sup>

**To cite:** Medrinal C, Combret Y, Prieur G, *et al.* Effects of different early rehabilitation techniques on haemodynamic and metabolic parameters in sedated patients: protocol for a randomised, single-bind, cross-over trial. *BMJ Open Res Res* 2017;**3**:e000173. doi:10.1136/bmjresp-2016-000173

Received 29 November 2016  
Accepted 4 January 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Early rehabilitation has become widespread practice for patients in intensive care; however, the prevalence of intensive care unit-acquired weakness remains high and the majority of physiotherapy is carried out in bed. Several inbed rehabilitation methods exist, but we hypothesise that techniques that provoke muscle contractions are more effective than passive techniques.

**Methods:** A randomised, controlled cross-over study will be carried out to evaluate and compare the effectiveness of early rehabilitation techniques on cardiac output (CO) in sedated patients in intensive care. 20 intubated and sedated patients will undergo 4 10 min rehabilitation sessions. 2 sessions will involve 'passive' techniques based on mobilisations and inbed cycle ergometry and 2 involving electrostimulation of the quadriceps muscle and Functional Electrical Stimulation-cycling (FES-cycling). The primary outcome is CO measured by Doppler ultrasound. The secondary outcomes are right ventricular function, pulmonary systolic arterial pressure, muscle oxygenation and minute ventilation during exercise.

**Results and conclusion:** Approval has been granted by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3). The results of the trial will be presented at national and international meetings and published in peer-reviewed journals.

**Trial registration number:** NCT02920684.

## KEY MESSAGES

- ▶ Which physiotherapy intervention produces the greatest physiological effect in sedated patients confined to bed?
- ▶ To evaluate the effectiveness of different rehabilitation techniques for sedated patients confined to bed by evaluating the effects on haemodynamics and muscle parameters.
- ▶ This study is the first to evaluate the physiological effects of early rehabilitation in sedated patients and to provide more information on the effectiveness of physiotherapy interventions.

Kayambu *et al*<sup>2</sup> published a meta-analysis in 2013 on the effects of physical exercise in intensive care units (ICU). They found that it improved physical capacity, respiratory muscle strength and quality of life, and reduced the length of hospital stay and ventilation time. However, there was no effect on limb muscle strength (measured using the MRC scale) or on mortality.<sup>2</sup> A meta-analysis published in 2015 by Castro-Avida did not find any effect on function, muscle strength or quality of life. Moreover, early rehabilitation does not appear to prevent ICU-acquired weakness (risk ratio: 0.75 (95% CI 0.51 to 1.09)).<sup>3</sup> These results were confirmed by a recent study of 192 patients that showed that despite early rehabilitation, 1 in 2 survivors (52%) develop ICU-acquired weakness.<sup>4</sup> These disappointing results could be attributed to the low intensity of exercises carried out since the majority of exercise consisted of mobilisation in bed. Only 2.9% of patients were taken out of bed.<sup>4</sup>

Low-intensity bed-exercises are common practice in ICU.<sup>4 5</sup> Few patients are taken out



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Clément Medrinal; medrinal.clement.mk@gmail.com

## INTRODUCTION

Early rehabilitation in intensive care has been largely developed over the last 10 years.<sup>1</sup> Despite several studies with positive results, the benefits of early rehabilitation on recovery and improvement of motor performance still remain to be demonstrated.<sup>2 3</sup>



of bed, mostly because of care team fears, medical instability, a technical environment that is difficult to manage etc. It is therefore very difficult to reach a high enough training intensity for benefits to occur. It is thus essential to determine optimal inbed rehabilitation techniques and intensities to prevent, or limit, ICU-acquired weakness.<sup>1</sup> Quantifying the optimal exercise intensity in patients under mechanical ventilation is not simple. In exercise physiology, the cardiovascular response to training is directly proportional to the skeletal muscle oxygen demands. As the rate of work increases, the cardiac output (CO) increases in a nearly linear manner to meet the increasing oxygen demand, and blood flow is directed to the active skeletal muscles.

We hypothesise that techniques that involve muscle contractions will produce greater physiological effects than techniques that do not.

The aim of this study was to evaluate and compare the effect of four different rehabilitation techniques on cardiovascular and metabolic function in sedated patients confined to bed.

## Objective

### Primary objective

To evaluate and compare the effect of different rehabilitation techniques on patients confined to bed on CO.

### Secondary objectives

To evaluate and compare the effect of different rehabilitation techniques for patients confined to bed on right ventricular function, pulmonary systolic arterial pressure as well as muscle oxygenation and minute ventilation during exercise.

## METHOD

### Study design

A single-centre, randomised, blind, cross-over trial comparing CO during four rehabilitation techniques in patients confined to bed and sedated under mechanical ventilation. The study will be carried out in the Intensive Care Unit department of Le Havre Hospital Group. The patients will participate in four consecutive 10 min rehabilitation sessions in bed involving 10 min of passive lower limb mobilisation, 10 min of electrostimulation of the quadriceps muscle, 10 min of passive peddling on an inbed cyclo-ergometer and 10 min of functional electrical stimulation coupled with passive peddling (FES-cycling). The order of the sessions will be randomised.

### Participants

Patients will be included if they fulfil the following inclusion criteria: age over 18 years, intubated and ventilated at least at 24 hours on the 'Pressure Support' mode and Ramsay score >4.

Patients will be excluded if they have any of the following: are haemodynamically unstable (increased

catecholamine over the last 24 hours), have a pacemaker or other contraindications to electrostimulation, have other conditions which may affect their participation in rehabilitation (osteo-articular or neuromuscular disorders or severe psychiatric disorders), patients with severe anaemia (<8 g/dL), central neurological pathology, sedentary prior to admission to ICU, under 'Assist Controlled' ventilation, FiO<sub>2</sub> above 80%, on neuromuscular blockers, conscious, non-echogenic if they fight against the mobilisation.

### Recruitment

After 24 hours of mechanical ventilation, if the patient fulfils the inclusion criteria, the information letter will be given to his/her family. Cardiac Doppler ultrasound will then be carried out by an experienced doctor. The purpose of the ultrasound is to objectively evaluate the possibility of interpreting the measurements carried out and to collect baseline data for the patient. If the patient is echogenic, he/she will be included. The cross-sectional surface area (CSA) of the left ventricular outflow tract and right atrial pressure will be measured at this time.

### Randomisation

The order of the rehabilitation techniques will be randomised using a Latin square design. Randomisation will be carried out by the Clinical Research Unit via computer software. The investigator will receive the randomly generated treatment allocation in a sealed envelope just before the session.

### Recordings

The cardiac Doppler ultrasound and the muscle oxygenation recording by near infrared spectroscopy will begin at rest, 2 min before beginning the exercise. Ultrasound recordings will be carried out before each exercise, every 3 min during each exercise and during the first 5 min of rest following each exercise.

Ventilation settings (pressure support level and positive end-expiratory pressure), oxygenation (FiO<sub>2</sub>), catecholamine level and sedation will not be changed for the entire duration of the protocol.

### Intervention

#### Passive lower limb mobilisations

A senior physiotherapist will carry out movements of global leg flexion and leg extension as well as hip abduction and adduction for 10 min.

#### Inbed cycle ergometry

A senior physiotherapist will position the patient's lower limbs on the inbed cycle ergometer. The peddling frequency will be set to 20 rev/min,<sup>6</sup> for 10 min.

#### Quadriceps neuromuscular electrical stimulation

Two electrodes (5×9 cm) will be positioned at each extremity of both quadriceps muscles to stimulate the



whole of both muscles. A rectangular, intermittent, bidirectional current with no ramp will be used and the intensity will be modulated to obtain a palpable muscle contraction. The other electrical stimulation parameters will be identical for all patients (length: 300  $\mu$ s, frequency: 35 Hz). These settings are based on usual electrostimulation protocols.<sup>7</sup>

#### FES-cycling

Two electrodes (5×9 cm) will be positioned at each extremity of both quadriceps muscles to stimulate the whole of both muscles. The peddling frequency will be set to 20 rev/min for 10 min. A rectangular, intermittent, bidirectional current with no ramp will be used and the intensity will be modulated to obtain a palpable muscle contraction. The other electrical stimulation parameters will be identical for all patients (length: 300  $\mu$ s, frequency: 35 Hz).<sup>8</sup> During the ergometric cycling, the stimulator will be controlled by a personal computer. The software will ensure that muscle contractions are induced at the appropriate pedal angles during knee extension.

#### Rest and recovery

There will be a 30 min rest period between each technique in order to allow the cardiorespiratory system to return to its baseline state.

#### Blinding

Patients will be sedated during the interventions and evaluations. The therapist who sets up the equipment will not be blind to the treatment technique.

#### Data collection

##### Cardiac output

The primary outcome will be CO. It will be continuously measured using cardiac Doppler ultrasound (CX-50).<sup>9</sup> The velocity time integral (VTI) will be recorded by pulsed Doppler, using an apical five-chamber view. The VTI will be measured on an image with at least three QRS complexes on the electrocardiogram. A mean of three VTIs will be calculated every 3 min. CO will be calculated using the formula:  $VTI \times CSA \times \text{cardiac frequency}$ .<sup>10</sup>

##### Tricuspid annular plane systolic excursion

The longitudinal displacement of the lateral part of the tricuspid valve will be measured in the TM mode with a four-chamber view.<sup>11</sup> The tricuspid annular plane systolic excursion will be measured every 3 min.

##### Pulmonary arterial systolic pressure

The pulmonary arterial systolic pressure (PASP) is the sum of the pressure gradient between the right ventricle and the pulmonary artery ( $\Delta P$ ), and right atrial pressure (RAP):  $PASP = \Delta P + RAP$ .<sup>12</sup>

$\Delta P$  will be evaluated by measuring the tricuspid regurgitation (TR). TR jet was visualised with colour

flow mapping, and the TR gradient was measured with continuous wave Doppler with a four-chamber view. We used the modified Bernoulli equation ( $\Delta P = 4v^2$ ) to calculate gradients from velocities.<sup>12</sup> PASP will be measured every 3 min.

##### Vastus lateralis near infrared spectroscopy

A wireless portable, continuous-wave, spatially resolved spectroscopy NIRS device (Portamon, Artinis, The Netherlands) will be used to measure relative change in total haemoglobin (THb), oxyhaemoglobin and oxymyoglobin (HbO<sub>2</sub>) and deoxyhaemoglobin and deoxymyoglobin (HHb). The NIRS optode will be positioned longitudinally 10 cm above the patella on the right vastus lateralis and will continuously record at a sampling frequency of 1 Hz.<sup>13</sup> To avoid the influence of room light, the optode will be fixed to the skin with a black band.

##### Expiratory tidal volume and respiratory rate

Respiratory rate and tidal expiratory volume will be monitored by the ICU ventilator. Values will be recorded every 30 s and the mean will be calculated every 3 min.

##### Power calculation and sample size

CO will be measured using cardiac ultrasonography. There are few data on changes in CO during early rehabilitation in ICU. We chose to use existing data evaluated by cardiac ultrasound during a passive leg raise test. Based on the results of previous studies,<sup>14</sup> 19 participants should be included to detect a difference in the mean CO of 1.1 L between groups, and to reject the null hypothesis with a power of 90%.<sup>14</sup> The associated type I probability error is 0.05. We plan to include 20 patients in total.

##### Statistical analysis

Normally distributed data will be expressed as means ( $\pm$ SDs) and non-normally distributed data will be expressed as medians (and IQRs). A mean of three VTIs will be calculated every 3 min. Each image must contain at least three QRS complexes. The values of THb, HbO<sub>2</sub> and HHb will be collected continuously and means will be calculated every 3 min. Within-group data will be analysed using paired t-tests or Wilcoxon signed-rank tests. Two-way analysis of variance will be used to compare changes during the sessions between groups. A Bonferroni t-test will be used post hoc. The level of significance will be set at  $\leq 0.05$ .

##### Ethics and dissemination

The study has been approved by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3). In conformity with the Declaration of Helsinki, all participants will be recruited voluntarily and they will sign an informed consent form. The results of the trial will be presented at national and international meetings and published in peer-reviewed journals. Results will be





registered ClinicalTrials.gov. We will also disseminate the main results to all participants in a letter. The study has been registered with ClinicalTrials.gov (NCT02920684).

### Strengths and limitations

This study is the first to evaluate the physiological effects of early rehabilitation in sedated patients.

Sedated patients will reduce the risk of interpretation bias.

The study has three main limitations. First, it is single centre. Second, the evaluation of a single session does not provide information regarding long-term clinical effectiveness; however, the results will provide a basis for such a study. Finally, the results cannot be extrapolated to conscious patients.

An important strength is that four different physiotherapy interventions will be investigated.

### Author affiliations

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNIROUEN, EA3830—GRHV, Rouen, France

<sup>2</sup>Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, France

<sup>3</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>4</sup>Physiotherapy Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>5</sup>Pulmonology Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>6</sup>ADIR Association, Bois Guillaume, France

<sup>7</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Le Havre, France

<sup>8</sup>University of Applied Sciences and Arts Western Switzerland (HES-SO), Lausanne, Switzerland

<sup>9</sup>Intensive Care Unit, Respiratory Department, Rouen University Hospital, Rouen, France

**Acknowledgements** The authors thank ADIR association for their support and Johanna Robertson, PhD, medical translator, for editing the manuscript.

**Contributors** CM, EF, TB, FEG, OC and BL are responsible for trial concept and design; CM, YC, GP, ARQ and BL are responsible for acquisition of data; CM, YC, EF, GP, TB, FEG, OC and BL are responsible for analysis and interpretation of data, drafting the article; all authors contributed to revising it critically for important intellectual content and final approval of the version to be published. CM had full access to all trial data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Funding** This work was supported by ADIR Association.

**Competing interests** FEG and TB are employees by ADIR Association. Other authors declare that they have no conflict of interest.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

### REFERENCES

1. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, *et al*. The effects of active mobilization and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2016. In press.
2. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1543–54.
3. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, *et al*. Effect of early rehabilitation during intensive care unit stay on functional status: systematic review and meta-analysis. *Plos ONE* 2015;10:7.
4. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, *et al*. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care* 2015;19:81.
5. Harrold ME, Salisbury LG, Webb SA, *et al*. Early mobilisation in intensive care units in Australia and Scotland: a prospective, observational cohort study examining mobilisation practices and barriers. *Crit Care* 2015;19:33.
6. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, *et al*. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37:2499–505.
7. Pan L, Guo Y, Liu X, *et al*. Lack of efficacy of neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Respirology* 2014;19:22–9.
8. Medrinal C, Prieur G, Debeaumont D, *et al*. Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in COPD patients: a study protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000130.
9. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL, *et al*. Experimental validation of Doppler echocardiographic measurement of volume flow through the stenotic aortic valve. *Circulation* 1988;78:435–41.
10. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, *et al*. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:680–90.
11. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, *et al*. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526–31.
12. Oh JKS, Tajik AJ. Hemodynamic assessment. In: Madrigal R, ed. *The echomanual*. Lippincott-Raven, 1999:63.
13. Adami A, Cao R, Porszasz J, *et al*. Reproducibility of NIRS assessment of muscle oxidative capacity in smokers with and without COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;235:18–26.
14. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, *et al*. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med* 2007;33:1125–32.

RESEARCH

Open Access



# Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial

Clément Medrinal<sup>1,2\*</sup>, Yann Combret<sup>3,4</sup>, Guillaume Prieur<sup>2</sup>, Aurora Robledo Quesada<sup>2</sup>, Tristan Bonnevie<sup>5,6,7</sup>, Francis Edouard Gravier<sup>7</sup>, Elise Dupuis Lozeron<sup>8</sup>, Eric Frenoy<sup>9</sup>, Olivier Contal<sup>10</sup> and Bouchra Lamia<sup>5,6,11,12</sup>

## Abstract

**Background:** In the ICU, out-of-bed rehabilitation is often delayed and in-bed exercises are generally low-intensity. Since the majority of rehabilitation is carried out in bed, it is essential to carry out the exercises that have the highest intensity. The aim of this study was to compare the physiological effects of four common types of bed exercise in intubated, sedated patients confined to bed in the ICU, in order to determine which was the most intensive.

**Methods:** A randomised, single-blind, placebo-controlled crossover trial was carried out to evaluate the effects of four bed exercises (passive range of movements (PROM), passive cycle-ergometry, quadriceps electrical stimulation and functional electrical stimulation (FES) cycling) on cardiac output. Each exercise was carried out for ten minutes in ventilated, sedated patients. Cardiac output was recorded using cardiac Doppler ultrasound. The secondary aims were to evaluate right heart function and pulmonary and systemic artery pressures during the exercises, and the microcirculation of the vastus lateralis muscle.

**Results:** The results were analysed in 19 patients. FES cycling was the only exercise that increased cardiac output, with a mean increase of 1 L/min (15%). There was a concomitant increase in muscle oxygen uptake, suggesting that muscle work occurred. FES cycling thus constitutes an effective early rehabilitation intervention. No muscle or systemic effects were induced by the passive techniques.

**Conclusion:** Most bed exercises were low-intensity and induced low levels of muscle work. FES cycling was the only exercise that increased cardiac output and produced sufficient intensity of muscle work. Longer-term studies of the effect of FES cycling on functional outcomes should be carried out.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT02920684. Registered on 30 September 2016. Prospectively registered.

**Keywords:** Early rehabilitation, Intensive care unit, Mechanical ventilation, Metabolism, Sedation

\* Correspondence: medrinal.clement.mk@gmail.com

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNIROUEN, UPRES EA3830 - GRHV, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), 76000 Rouen, France

<sup>2</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Hôpital Jacques Monod, Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



## Background

Early rehabilitation in intensive care has been shown to have many benefits [1]. However, the literature is inconclusive on the specific effects on muscle strength and functional capacity, with some studies showing positive effects [2–4] and others showing little effect [5]. One observational study found that despite early rehabilitation, one in two (52%) patients developed ICU-acquired weakness [6]. These contrasting results are likely due to the fact that most bed exercises are low-intensity [6]. Studies of late rehabilitation in the ICU have not found intensive rehabilitation to be more effective than standard rehabilitation [7–9]. Exercises that can be carried out early in the ICU are usually low-intensity, since the patient usually remains in bed [6, 10–12]. A study of 116 hospitals in Germany showed that only 8% of ventilated patients were taken out of bed [10]. “Out of bed” rehabilitation is limited by the presence of an endotracheal tube, sedation and confused mental state [13, 14].

There are a variety of bed exercise techniques; however, despite the fact that most rehabilitation in the ICU is carried out in bed, their effectiveness has not been evaluated. In general, the aim of exercise is to increase or maintain muscle strength and cardiovascular function. In exercise physiology, cardiac output has been shown to increase linearly from rest to maximal effort, and is one of the main responses to reflect exercise intensity [15–17]. Thus, one method of evaluating the exercise intensity is to measure cardiovascular parameters and muscle oxygenation. Theoretically, the higher the intensity of the exercise the greater is the increase in cardiac output and maximal oxygen uptake in response to the increase in muscle O<sub>2</sub> consumption [15–18]. This increase in metabolism during exercise also occurs in critically ill patients [19]. To our knowledge, muscle and cardiovascular responses to different forms of bed exercise have never been compared. The most commonly used types of bed exercise are passive range of motion for the legs (PROM), passive cycle-ergometry, quadriceps electrical stimulation and functional electrical stimulation coupled with cycling (FES cycling). The main aim of this study was to compare changes in cardiac output during the four most common types of bed exercise in intubated, sedated patients confined to bed in the ICU, in order to determine which exercise had the highest intensity. The secondary aims were to evaluate right heart function and pulmonary and systemic artery pressures during the exercises and the microcirculation of the vastus lateralis muscle.

## Method

### Design

This was a randomised, controlled cross-over study carried out in an 18-bed ICU between November 2016 and July 2017. The study was approved by our institutional review board (Comité de Protection des Personnes

Nord-Ouest 3). In conformity with the Declaration of Helsinki, written, informed consent to participate in the study was required from all patients. When consent was given by a proxy, the patient was informed as soon as possible and written consent was obtained. The published study protocol [20] (trial registration NCT02920684) complied with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines for clinical trials.

### Patients

Inclusion criteria were that patients must be over 18 years of age, intubated for at least 24 h and ventilated with “pressure support”. To avoid changes in cardiac output related to other factors such as pain, stress etc., only sedated patients with a Ramsay score greater than 4 were included. Patients were excluded if they had a pacemaker or other contraindications to electrical stimulation, if they were ventilated under “assist control ventilation”, or were conscious. Other criteria are listed in the study protocol [20].

### Procedure and randomisation

All patients participated in four consecutive 10-min sessions of bed exercise: 10 min of PROM, 10 min of quadriceps electrical stimulation, 10 min of passive cycle-ergometry (MotoMed Letto II<sup>®</sup>) and 10 min of FES cycling (RehaMove<sup>®</sup>, Hasomed, Germany). The order of the interventions was randomised using a Latin square design [20]. For the in-bed cycle-ergometry (passive peddling and FES cycling), the peddling frequency was set to 20 rev/min [2]. For the exercises involving quadriceps electrical stimulation (quadriceps electrical stimulation alone and FES-cycling), a rectangular, intermittent, bidirectional current with no ramp was used, and the intensity was modulated to obtain a palpable muscle contraction. The other electrical stimulation parameters were identical for all patients (length 300  $\mu$ s, frequency 35 Hz) [20]. During FES cycling, electrical stimulation was synchronised with knee extension. A 30-min rest period was allowed between each intervention in order for the cardiorespiratory system to return to its baseline state.

### Measures

#### Primary endpoint

The primary endpoint was cardiac output during the exercises. It was measured at baseline and every 3 min during the exercises using cardiac Doppler ultrasound (CX-50<sup>®</sup>, Philips, The Netherlands) [20]. The velocity time integral (VTI) was recorded by pulsed Doppler, using an apical 5-chamber view. The VTI was computed from the area under the envelope of the pulsed-wave Doppler signal obtained at the level of the aortic annulus. The VTI was measured on an image with at least three QRS complexes on the electrocardiogram. A mean of 3 VTIs was calculated every 3 min. Cardiac output was calculated using the formula:  $VTI \times CSA \times \text{cardiac frequency}$ , where CSA represents cross-



sectional area. All measurements were carried out by a technician with two years' experience of ultrasound in the ICU, and were analysed by an expert doctor.

**Secondary endpoints**

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) using an apical 4-chamber view, pulmonary arterial systolic pressure (PASP) (the sum of the pressure gradient between the right ventricle and the pulmonary artery and right atrial pressure), mean arterial pressure (MAP), expiratory tidal volume and respiratory rate were measured at baseline and every 3 min during the exercises. The mean value during the exercise was calculated for each parameter.

Relative change in total haemoglobin in the vastus lateralis muscle (THb), oxyhaemoglobin and oxymyoglobin (HbO<sub>2</sub>) and deoxyhaemoglobin and deoxymyoglobin (HHb) were continuously recorded using a wireless, portable, near infrared spectroscopy (NIRS) device (Portamon, Artinis, The Netherlands). The NIRS optode was positioned longitudinally 10 cm above the patella on the right vastus lateralis and was continuously recorded at a sampling frequency of 1 Hz. The optode was fixed to the skin with a black band to avoid the influence of room light.

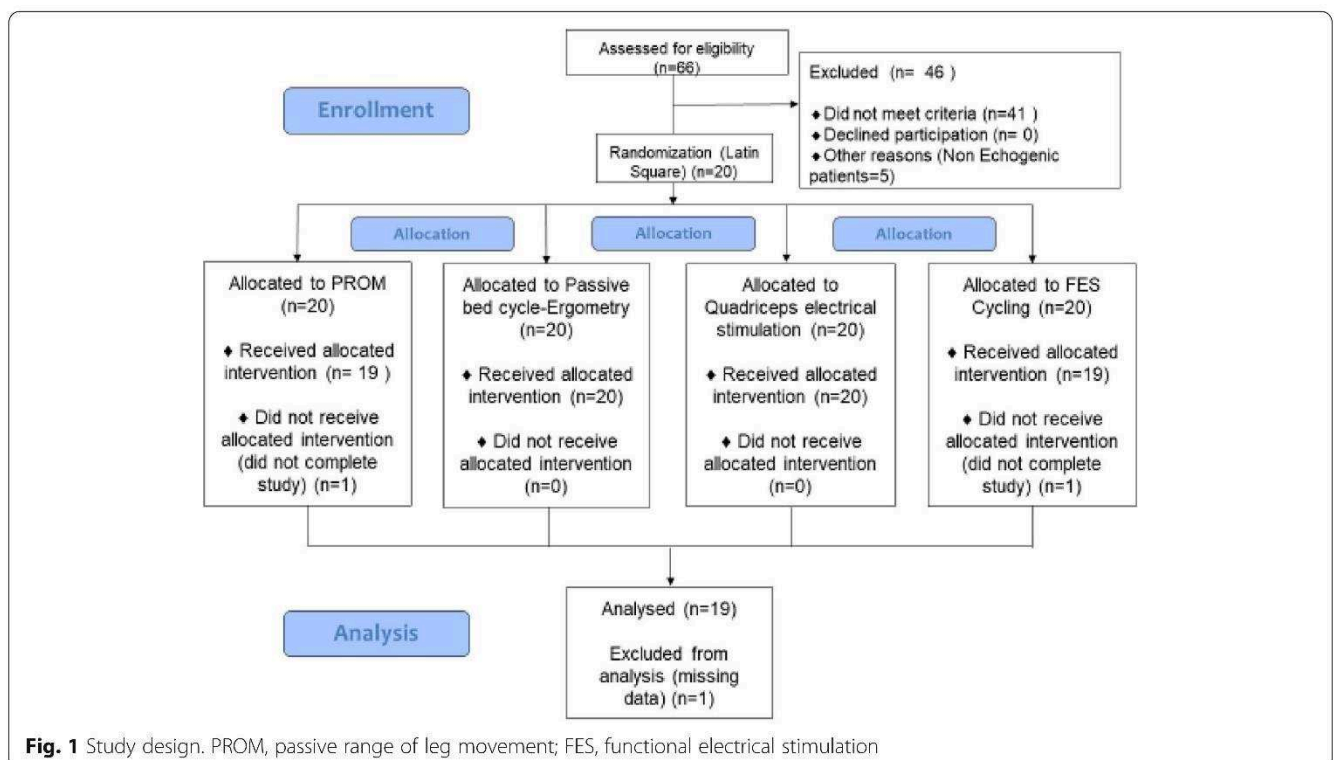
**Statistical analysis**

A power calculation showed that 19 subjects should be included to detect a difference between groups in mean CO of 1.1 L, and to reject the null hypothesis with power of 90% and associated type I probability error of 0.05. It was

thus planned to include 20 patients in total [20]. Descriptive statistics are reported as counts and percentages for categorical data and means and standard deviations or medians and interquartile ranges for continuous variables. To compare the effect of the different exercises on the primary endpoint across the different measurement times (baseline, 3 min, 6 min and 9 min), a linear mixed effects model with a random intercept was used for each participant, and interactions between exercise type and measurement time were analysed. The same model was used to compare the effect of the interventions on THb, HbO<sub>2</sub> and HHb; however, baseline measures were not included since they were zero in all patients. For the other secondary endpoints, the effect of the interventions on the difference between baseline measurements and mean values during the exercises was also assessed using a linear mixed model with a random intercept for each participant and analysis of interactions between exercise type and measurement time. All models were adjusted for the intervention sequence. The statistical significance of the interactions was assessed using the likelihood ratio test. All analyses were performed using R version 3.4.2 and lme4 and lsmeans software. A two-tailed *p* value of 0.05 was considered significant.

**Results**

Twenty patients were included. One patient was excluded from the analysis because only two of the four interventions were carried out because the ultrasound machine was needed for an emergency in another patient (See Fig. 1).



**Fig. 1** Study design. PROM, passive range of leg movement; FES, functional electrical stimulation

Patient characteristics are summarised in Table 1. Briefly, 32% were female, mean age was 63 years and median body mass index (BMI) was 29.7 kg/m<sup>2</sup>. The mean Ramsay score was 6/6 and mean duration of ventilation at inclusion was 4 days. Four patients were undergoing renal dialysis and four were receiving vasoactive drugs (at a dose < 0.5 µg/kg/min).

### Primary outcome

There were no differences in cardiac output at rest before each exercise (see Table 2). Figure 2 shows cardiac output over time. Cardiac output increased significantly (+ 1 L/min) after 9 min of FES cycling. There was no change in cardiac output over time during PROM, passive cycle ergometry or quadriceps electrical stimulation. There were no differences between the increase in cardiac output during FES cycling in patients with or without cardiorespiratory comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or chronic heart failure).

### Secondary outcomes

There were no differences between the secondary outcomes at rest before each exercise. There was a significant increase in heart rate, TAPSE and MAP during FES cycling (see Table 3). MAP also increased during passive cycle ergometry. Cardiorespiratory parameters did not change during the other exercises.

PASP was significantly higher during FES cycling than PROM and quadriceps electrical stimulation (respectively, 51 (95% CI 36–67) mmHg vs. 45 (95% CI 32–59) mmHg ( $p = 0.007$ ) vs. 46 (95% CI 35–57) mmHg ( $p < 0.001$ )).

Respiratory rate was significantly higher during FES cycling than during PROM and quadriceps electrical stimulation (respectively, 24 (95% CI 19–30) c/min vs. 20 (95% CI 16–24) c/min ( $p < 0.001$ ) vs. 21 (95% CI 16–26) c/min ( $p = 0.005$ )).

At the end of the PROM, the level of THb had decreased significantly by 23% (95% CI – 41.5 to – 4.9) ( $p = 0.046$ ). This led to a significant reduction in HHb level (– 27% (95% CI – 50 to – 4) (See Fig. 3). HbO<sub>2</sub> did not change.

At the end of the passive cycle-ergometry, there was a non-significant increase in THb (+ 12.7% (95% CI – 5.6 to 31) ( $p = 0.3$ ) compared with rest, with an associated non-significant increase in HbO<sub>2</sub> (+ 11% (95% CI – 7 to 30)).

There was a non-significant increase in THb (+ 19.5% (95% CI – 1.1 to 37.8) ( $p = 0.08$ ) at the end of the quadriceps electrical stimulation. This produced a non-significant increase in HHb (+ 15.5% (95% CI – 7.2 to 38.2)). There was no change in HbO<sub>2</sub>. The non-significant increase in THb (+ 10.3% (95% CI – 8 to 28.6) ( $p = 0.3$ ) during FES cycling was induced by a significant increase in HHb of 24% (95% CI 1.1–46.7). HbO<sub>2</sub> decreased significantly by 13% (95% CI – 31.8 to – 4.7). No adverse events occurred during the exercises.

**Table 1** Patient characteristics

Characteristics	Value (N = 19 patients)
Female, n (%)	6 (32)
Age, mean (SD)	65.3 (9.7)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), median (25–75th percentile)	29.7 (22.5–32.7)
SAPS II at ICU admission, mean (SD)	57.5 (24)
Main diagnosis	
Pneumonia, n (%)	4 (21)
Sepsis, n (%)	1 (5)
COPD/asthma exacerbation, n (%)	1 (5)
Cardiac failure, n (%)	3 (16)
Drug overdose/acute mental status change, n (%)	5 (26)
Intra-abdominal sepsis with surgery, n (%)	5 (26)
Co-morbidity	
Chronic pulmonary disease, n (%)	6 (32)
Obesity, n (%)	9 (47)
Chronic cardiac insufficiency, n (%)	5 (26)
Cancer, n (%)	1 (5)
Chronic kidney disease, n (%)	3 (16)
Diabetes mellitus, n (%)	7 (37)
Between admission and inclusion	
Septic shock, n (%)	6 (31)
ARDS, n (%)	5 (26)
Renal failure, n (%)	8 (42)
Use of catecholamines, n (%)	13 (68)
Use of neuromuscular blockers, n (%)	10 (53)
No. of days of neuromuscular blockers, median (25–75th percentile)	1 (0–2)
Ventilator use (days), median (25–75th percentile)	4 (2–7)
Ventilator parameters and sedation use during protocol	
Pressure support (cmH <sub>2</sub> O), mean (SD)	15 (3)
Positive end-expiratory pressure (cmH <sub>2</sub> O), mean (SD)	7 (1)
Fraction of inspired oxygen (%), mean (SD)	35 (13)
Midazolam mg/h, mean (SD)	5 (4)

SAPS Simplified Acute physiology Score, ICU intensive care unit, n number, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ARDS acute respiratory distress syndrome

### Discussion

To our knowledge, this is the first study to compare different types of bed exercise in the ICU. The present study showed that (1) most bed exercises were low-intensity and induced a low level of muscle work and (2) only FES cycling increased cardiac output and physiological cardiorespiratory response and reduced muscle HbO<sub>2</sub>.



**Table 2** Cardiac output values during the four types of bed exercise

Cardiac output (L/min) (95% CI)	Passive range of leg motion (PROM)	Passive cycle-ergometry	Quadriceps electrical stimulation	Functional electrical stimulation cycling (FES cycling)
Rest	6.6 (5.6–7.3)	6.7 (5.8–7.7)	6.6 (5.7–7.6)	6.7 (5.7–7.6)
3 min	6.6 (5.6–7.5)	6.8 (5.8–7.8)	6.8 (5.8–7.7)	7.3 (6.3–8.3)*, ‡
6 min	6.5 (5.5–7.5)	6.8 (5.8–7.7)	6.7 (5.8–7.7)	7.7 (6.8–8.7)*, †‡
9 min	6.5 (5.6–7.5)	6.8 (5.8–7.7)	6.8 (5.8–7.7)	7.7 (6.7–8.7)*, †‡
Recovery	6.6 (5.6–7.5)	6.7 (5.7–7.6)	6.6 (5.7–7.6)	7.1 (6.2–8.1)*

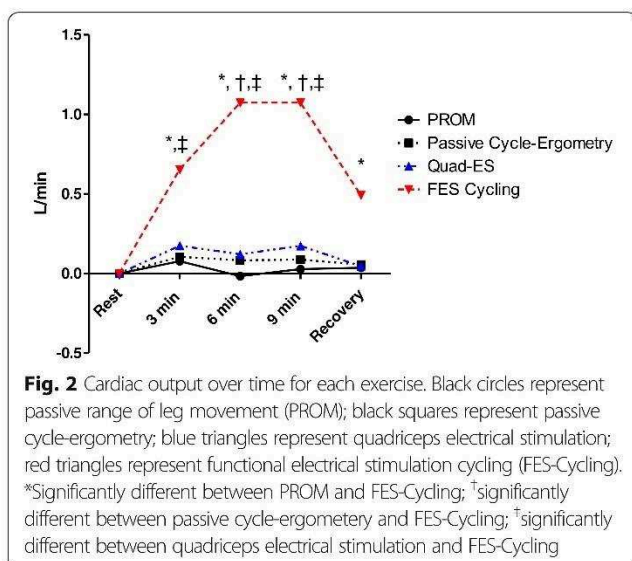
\*Significant difference between PROM and FES cycling; †significant difference between passive cycle-ergometry and FES cycling; ‡significant difference between quadriceps electrical stimulation and FES cycling

**Cardiorespiratory response to exercise**

The principle of physical exercise is to increase muscle work in order to increase metabolic energy demand. The increase in muscle activity leads to an increase in metabolic consumption of O<sub>2</sub> and cardiac output in order to maintain muscle perfusion and sufficient levels of O<sub>2</sub> [16–18]. Of the four interventions, only FES cycling increased cardiac output. The increase was considerable, around 15% (1 L/min). The slight increase in cardiac frequency suggests that stroke volume increased, thus demonstrating a global increase in cardiac activity [21]. This increase was clinically significant and showed that FES cycling produced a cardiac response to the exercise, in contrast with the other interventions that did not modify cardiac activity. Moreover, the other cardiovascular and respiratory parameters also increased with FES cycling. Although this may be difficult to interpret clinically, based on principles from applied physiology, the increase in TAPSE, MAP, PASP and respiratory rate confirms our hypothesis of an increase in cardiac activity and exercise intensity [15, 16, 22, 23].

Few physiological data are available in the literature on early rehabilitation in the ICU. The majority of studies simply report cardiac frequency or SpO<sub>2</sub> [24, 25].

Moreover, FES cycling is a relatively new technique and therefore few studies have evaluated its use in the ICU [26]. Muraki et al. observed an increase in cardiac output and oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) during FES cycling in patients with American Spinal Injury Association (ASIA) A- paraplegia, with no changes during passive leg cycling [27]. A study in critically ill patients observed a 1% increase in cardiac output with passive leg cycling in sedated patients [28]. These results are in accordance with the present study, which showed that neither of the passive techniques induced a cardiac response. Moreover, there is little rationale to support the use of passive exercises to improve muscle function [29]. However, the results of the present study also showed that quadriceps electrical stimulation did not increase cardiac output. Although several studies have reported the benefits of neuromuscular electrical stimulation in the ICU [4, 30], other studies have found no benefits and further studies are necessary to determine the true effects of this intervention [31]. It is important to note that quadriceps electrical stimulation can prevent muscle atrophy by improving glucose metabolism [30, 32, 33].



**Fig. 2** Cardiac output over time for each exercise. Black circles represent passive range of leg movement (PROM); black squares represent passive cycle-ergometry; blue triangles represent quadriceps electrical stimulation; red triangles represent functional electrical stimulation cycling (FES-Cycling). \*Significantly different between PROM and FES-Cycling; †significantly different between passive cycle-ergometry and FES-Cycling; ‡significantly different between quadriceps electrical stimulation and FES-Cycling

**Effects on muscle**

Changes in the microcirculation in the vastus lateralis muscle during the interventions were evaluated using NIRS. THb reflects the blood volume of the tissue under the probe, and it is assumed that HHb reflects muscle O<sub>2</sub> extraction [34, 35]. During the PROM, muscle blood volume reduced, probably as a result of the vertical position of the femur during the flexion movements, as has been described previously in passive leg raising [36]. The lack of a muscle strengthening effect was reinforced by the decrease in HHb during the intervention. Conversely, during passive leg cycling, blood volume did not decrease significantly. Although the position of the limb was similar to that during the PROM, we believe that the regular rhythm of the passive cycling (20 rotations/min) altered the circulation in the lower limb [37]. However, the lack of change in HHb demonstrates that the passive cycle-ergometry did not effectively increase muscle metabolism.

**Table 3** Secondary outcomes at rest and during exercise

Outcomes	PROM		Passive cycle ergometry		Quadriceps electrical stimulation		FES cycling	
	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise
Heart rate (b/min)	93 (86–100)	93 (86–100)	94 (86–101)	94 (86–101)	94 (86–101)	93 (86–101)	94 (86–101)	97* (90–104)
TAPSE (cm)	2 (1.8–2.2)	1.9 (1.7–2.1)	1.8 (1.5–2)	1.8 (1.6–2)	1.7 (1.5–2)	1.8 (1.6–2)	1.8 (1.6–2)	2* (1.8–2.2)
Mean arterial pressure (mmHg)	87 (80–93)	88 (82–94)	85 (79–91)	89* (83–95)	87 (80–93)	87 (81–93)	84 (77–90)	91* (85–97)
PAPS (mmHg)	51 (37–66)	45 (32–59)	51 (39–63)	49 (35–62)	47 (35–58)	46 (35–57)	50 (36–64)	51 <sup>†‡</sup> (36–67)
Respiratory Rate (c/min)	20 (16–24)	20 (16–24)	22 (17–27)	22 (17–27)	20 (15–25)	21 (16–26)	21 (17–25)	24 <sup>†‡</sup> (19–30)
Tidal volume (mL)	513 (447–579)	507 (443–571)	514 (427–600)	527 (449–605)	521 (446–596)	497 (441–553)	510 (427–593)	521 (446–596)

PROM passive range of motion, TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion, PAPS pulmonary arterial systolic pressure

\*Significant difference between rest and exercise; †significant difference between PROM and FES cycling during exercise; ‡significant difference between quadriceps electrical stimulation and FES cycling

During the quadriceps electrical stimulation, HHb increased (although not significantly), suggesting an increase in muscle metabolism. This is in accordance with the literature that shows that neuromuscular stimulation has an effect on local metabolism, but not on the cardiovascular system [38, 39]. This lack of effect on cardiac output probably explains why several studies have failed to show changes in functional capacity following quadriceps electrical stimulation [31].

During the FES cycling, there was a significant reduction in HbO<sub>2</sub>, and a significant increase in HHb, despite the increase in cardiac output. This demonstrates that this exercise induced muscle consumption of O<sub>2</sub> and increased muscle metabolism [40].

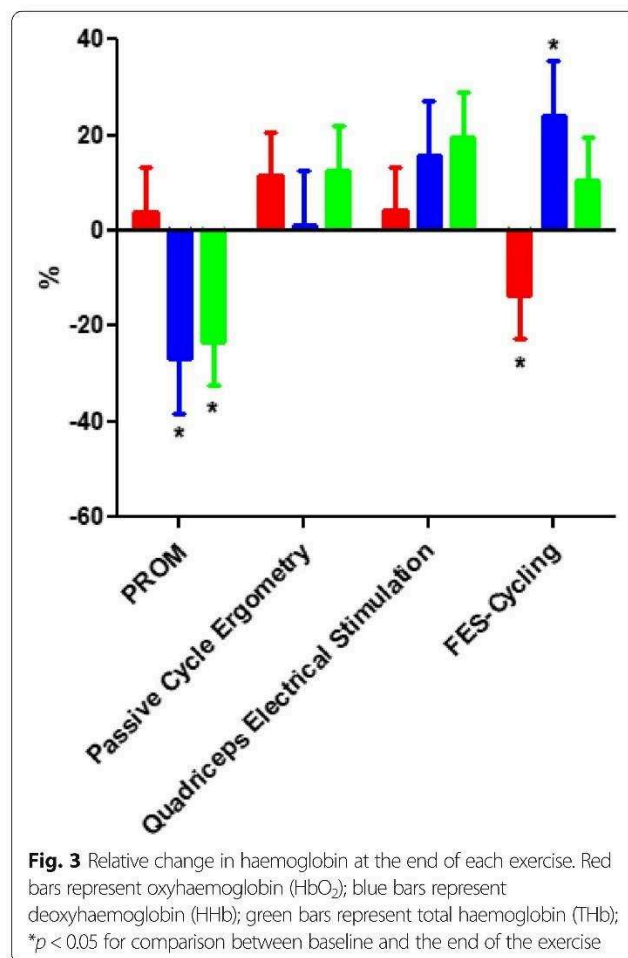
**Clinical implications**

In our clinical practice, we try to use exercises that involve voluntary movement, in preference out of bed. However, many studies have shown that a large proportion of rehabilitation in our ICU is carried out in bed [6, 10–12], and this is also the case in our ICU. The results of this study suggest interventions that induce muscle contractions, particularly FES cycling, should be used to provide higher-intensity early rehabilitation for sedated patients who are confined to bed. Passive interventions can be used to prevent ankylosis but studies are needed to evaluate their effectiveness.

**Study limitations**

This study has several limitations. The main limitation is that the long-term effects on muscle parameters, such as muscle fibre atrophy, and short and long-term functional capacity were not evaluated. Furthermore, it is important to bear in mind that an increase in exercise intensity may not improve the patient’s prognosis. Although our results showed differences in exercise metabolism between the four types of early rehabilitation exercises, the study was not designed to evaluate functional capacity.

However, the results provide a strong physiological rationale for the use of interventions that combine muscle contractions and movement therapy. We chose to evaluate cardiac output based on the linear relationship between this parameter and exercise intensity [15–17], however, cardiac output does not actually quantify the intensity of the exercise. The exercise response is also



**Fig. 3** Relative change in haemoglobin at the end of each exercise. Red bars represent oxyhaemoglobin (HbO<sub>2</sub>); blue bars represent deoxyhaemoglobin (HHb); green bars represent total haemoglobin (THb); \*p < 0.05 for comparison between baseline and the end of the exercise



dependent on the oxidation of macronutrients, and a measurement of energy expenditure using calorimetry could have precisely quantified the exercise intensity. The second limitation is the fact that only sedated patients who were confined to bed were included, thus the results can only be generalised to this specific population. Nevertheless, positioning and exercising out of bed have already been shown to be effective, while there is a lack of studies of the benefits of in-bed rehabilitation. Moreover, it is these patients who are the most at risk of developing ICU-acquired weakness [41, 42]. We chose to evaluate sedated patients to avoid the effects of confounding factors, such as stress or discomfort, on cardiac output. Another limitation is the lack of statistical power for the evaluation of changes in muscle metabolism, which probably resulted in the lack of significance in the NIRS parameters. Moreover, NIRS only provides an estimation of the parameters evaluated and its application is limited to 3–4 cm below the probe [43]. However, it provided complementary information that was useful for the interpretation of the cardiovascular results.

## Conclusion

Evaluation of the main interventions used for early rehabilitation in the ICU showed that only FES cycling increased cardiac output and produced sufficient intensity of muscle work to constitute an effective early rehabilitation intervention. No muscle or systemic effects were induced by the passive techniques. Longer-term studies of the effect of FES cycling for preventing muscle atrophy or improving functional outcomes should be carried out.

## Abbreviations

CO: Cardiac output; FES: Functional electrical stimulation; HbO<sub>2</sub>: Oxyhaemoglobin; HHb: Deoxyhaemoglobin; MAP: Mean arterial pressure; MV: Mechanical ventilation; NIRS: Near infrared spectroscopy; PASP: Pulmonary arterial systolic pressure; PROM: Passive range of leg movement; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; THb: Total haemoglobin

## Acknowledgements

The authors thank ADIR association for their support and Johanna Robertson, PhD, medical translator, for editing the manuscript. The authors also thank Dr. Edouard Perdue-Legendre for his help in the data acquisition.

## Funding

This study was supported by grants from ADIR Association. The funder had no direct influence on the design of the study, the analysis of the data, the data collection, drafting of the manuscript or the decision to publish.

## Availability of data and materials

"The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article".

## Authors' contributions

CM, YC, GP, EF, OC and BL were involved in developing the trial concept and design. CM, YC, GP, ARQ, EF and BL acquired data. EDL performed statistical analysis. CM, TB, FEG, EF, OC and BL performed analysis and interpretation of data. CM, YC, GP, TB, FEG, OC and BL drafted the manuscript. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published. CM had full access to all trial data and takes responsibility for the integrity of

the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

Ethical approval was granted by the French Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 (2016–04). All patients or their relatives provided informed consent to participate.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNIROUEN, UPRES EA3830 - GRHV, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), 76000 Rouen, France. <sup>2</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Hôpital Jacques Monod, Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers, France. <sup>3</sup>Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie, Université Catholique de Louvain, 1200 Brussels, Belgium. <sup>4</sup>Physiotherapy Department, Groupe Hospitalier du Havre, avenue Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers, France. <sup>5</sup>Normandie Univ, UNIROUEN, EA3830 - GRHV, 76000 Rouen, France. <sup>6</sup>Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), 76000 Rouen, France. <sup>7</sup>ADIR Association, Bois Guillaume, France. <sup>8</sup>Division of Clinical Epidemiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland. <sup>9</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Hôpital Jacques Monod, 76290 Montivilliers, France. <sup>10</sup>University of Applied Sciences and Arts Western Switzerland (HES-SO), avenue de Beaumont, 1011 Lausanne, Switzerland. <sup>11</sup>Intensive Care Unit, Respiratory Department, Rouen University Hospital, Rouen, France. <sup>12</sup>Pulmonology Department, Groupe Hospitalier du Havre, avenue Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers, France.

Received: 4 February 2018 Accepted: 6 April 2018

Published online: 27 April 2018

## References

- Denehy L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med.* 2017;43:86–90.
- Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37:2499–505.
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1874–82.
- Routsi C, Gerovasilis V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care.* 2010;14:R74.
- Castro-Avila AC, Seron P, Fan E, et al. Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0130722.
- Hodgson C, Bellomo R, Berney S, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care.* 2015;19:81.
- Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2694–702.
- Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al. A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:1101–10.
- Wright SE, Thomas K, Watson G, et al. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;73:213–21.
- Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G, et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med.* 2014;42:1178–86.
- Connolly BA, Mortimore JL, Douiri A, et al. Low levels of physical activity during critical illness and weaning: the evidence-reality gap. *J Intensive Care Med.* 2017;885066617716377.



12. Berney SC, Rose JW, Bernhardt J, et al. Prospective observation of physical activity in critically ill patients who were intubated for more than 48 hours. *J Crit Care*. 2015;30:658–63.
13. Jolley SE, Moss M, Needham DM, et al. Point prevalence study of mobilization practices for acute respiratory failure patients in the United States. *Crit Care Med*. 2017;45:205–15.
14. Parry SM, Knight LD, Connolly B, et al. Factors influencing physical activity and rehabilitation in survivors of critical illness: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Intensive Care Med*. 2017;43:531–42.
15. Forton K, Motoji Y, Deboeck G, et al. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular pressure-flow relationships. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(5):1145–50.
16. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50(5)
17. Trinity JD, Lee JF, Pahnke MD, et al. Attenuated relationship between cardiac output and oxygen uptake during high-intensity exercise. *Acta Physiol (Oxford)*. 2012;204(3):362–70.
18. Gormley SE, Swain DP, High R, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO<sub>2</sub>max. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1336–43.
19. Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, et al. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):548–55.
20. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. Effects of different early rehabilitation techniques on haemodynamic and metabolic parameters in sedated patients: protocol for a randomised, single-blind, cross-over trial. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4:e000173.
21. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, et al. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007;33:1125–32.
22. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, et al. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1931–7.
23. Naeije R, Saggar R, Badesch D, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: translating pathophysiological concepts into clinical practice. *Chest*. 2018;(18):30161–2.
24. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007;35:139–45.
25. Bourdin G, Barbier J, Burlé JF, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. *Respir Care*. 2010;55:400–7.
26. Parry SM, Berney S, Warrillow S, et al. Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: a pilot case-matched control study. *J Crit Care*. 2014;29(695):e691–7.
27. Muraki S, Fornusek C, Raymond J, et al. Muscle oxygenation during prolonged electrical stimulation-evoked cycling in paraplegics. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:463–72.
28. Camargo Pires-Neto R, Fogaca Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects—a case series. *PLoS One*. 2013;8:e74182.
29. Hodgson CL, Berney S, Harrold M, et al. Clinical review: early patient mobilization in the ICU. *Crit Care*. 2013;17:207.
30. Gerovasilis V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care*. 2009;13:R161.
31. Parry SM, Berney S, Granger CL, et al. Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review. *Crit Care Med*. 2013;41:2406–18.
32. Gruther W, Kainberger F, Fialka-Moser V, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle layer thickness of knee extensor muscles in intensive care unit patients: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2010;42:593–7.
33. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, et al. Critical illness myopathy and GLUT4-significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):387–96.
34. Ferreira LF, Koga S, Barstow TJ. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O<sub>2</sub> extraction during ramp exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103:1999–2004.
35. Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, et al. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O<sub>2</sub> consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2001;90:511–9.
36. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:1935–47.
37. Nobrega AC, Williamson JW, Friedman DB, et al. Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:709–14.
38. Gerovasilis V, Tripodaki E, Karatzanos E, et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest*. 2009;136:1249–56.
39. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2013;3:39.
40. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103:177–83.
41. Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1437–46.
42. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43:1270–81.
43. Neary JP. Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Can J Appl Physiol*. 2004;29:488–503.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



# Troisième partie

## Handicap respiratoire chronique et réentraînement à l'effort

Insuffisance respiratoire Chronique, dyspnée et déconditionnement

Réhabilitation respiratoire et stratégies pour optimiser le réentraînement à l'effort

## I) Insuffisance respiratoire chronique: exemple de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

### a) BPCO: Généralités.

La broncho-pneumopathie (BPCO) est une maladie à point de départ respiratoire qui, selon la classification de GOLD 2017, se caractérise par une limitation progressive du flux expiratoire, associée à une augmentation de la réponse inflammatoire des voies aériennes et des poumons par des particules ou des gaz nocifs (88).

L'obstruction non complètement réversible des voies aériennes est diagnostiquée lors d'une spirométrie, permettant d'étudier deux paramètres essentiels de la fonction respiratoire : le Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS) et la Capacité Vitale (CV). Le rapport VEMS/CV si inférieur à 70% après administration de bronchodilatateur confirme la diminution des débits non complètement réversibles (88).

Le tabac est responsable de 80% des cas de BPCO et les polluants professionnels de 20% (89). Bien que cette maladie soit probablement sous diagnostiquée, sa prévalence est en constante augmentation dans le monde avec environ 44 millions de malades dans le monde. La mortalité liée à la BPCO devrait doubler en 2020 par rapport à 1990 et devenir la 3e cause de mortalité dans le monde. Le retentissement socio-économique est sérieux. Celui-ci est estimé à 3,5 milliards d'euros par an dont 60 % liés aux exacerbations (90). L'évolution de la maladie majeure d'autant plus le risque d'hospitalisations et l'apparition des comorbidités.

Les lésions du parenchyme pulmonaire consistent en des lésions d'emphysème. L'emphysème est défini comme un élargissement permanent des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales, accompagné d'une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose évidente (91,92). La diminution de la capacité de rétraction élastique du poumon qui caractérise l'emphysème est anatomiquement due à la perte des attaches alvéolaires des petites voies aériennes. Deux aspects d'emphysèmes sont rencontrés, le centro-lobulaire et le pan-lobulaire. Cette dernière forme s'accompagne d'une destruction de la vascularisation. De plus, l'obstruction de plus en plus sévère va mener à un déséquilibre et plus précisément à une diminution du rapport entre la ventilation alvéolaire et la perfusion sanguine des unités pulmonaires (rapport  $V_A/Q$ ) (93).

b) Anomalies musculaires.

Parmi toutes les complications systémiques présentes dans la BPCO, le processus inflammatoire et la sédentarisation précoce des patients entraînent une atteinte musculaire périphérique (94,95). De nombreuses modifications structurelles ont été retrouvées dans les muscles des patients BPCO. La plupart de ces anomalies sont situées essentiellement dans les muscles des membres inférieurs (95) : par exemple une réduction de 30% de la masse du quadriceps est observée par tomographie chez les patients BPCO comparativement aux sujets sains de même âge (95). Au cours de l'évolution de la maladie, un changement dans les proportions des fibres musculaires est observé. La répartition des fibres se fait en faveur des fibres de type II (fibres rapides - glycolytiques) avec une augmentation de la proportion de celles-ci, et une diminution de la proportion de fibres de type I (lentes – oxydatives) (96). Cette dysfonction musculaire entraîne les patients dans la spirale du déconditionnement (Figure 20), va majorer la dyspnée au cours de l'effort et est associée à une fatigue musculaire, une intolérance à l'effort, une mauvaise qualité de vie et même à une diminution de l'espérance de vie.

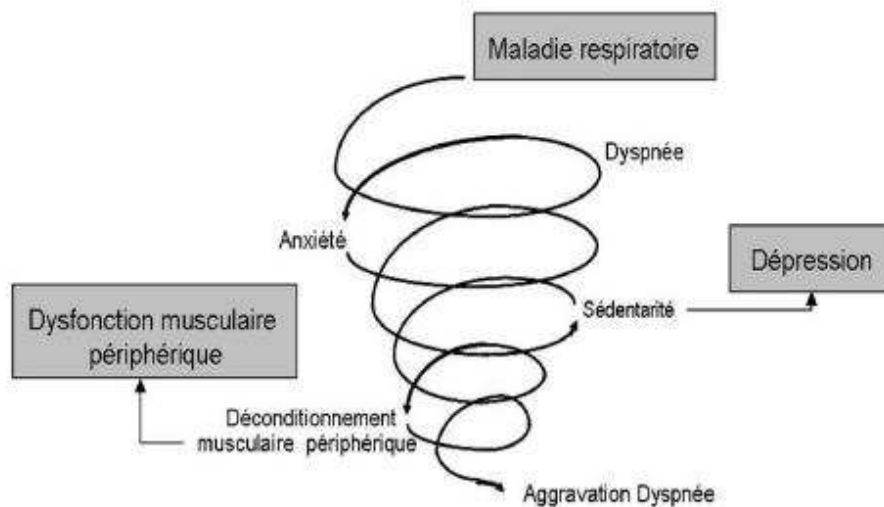


Figure 20. Spirale du déconditionnement.

c) Intolérance à l'effort.

La contrainte ventilatoire imposée aux patients obstructifs conduit à une diminution anormale des capacités à l'effort des patients. Cette diminution a même été rapportée chez des patients

présentant une atteinte légère ( $VEMS < 80\%$ ) et le niveau de dyspnée pour une même intensité d'exercice est nettement supérieur par rapport à des sujets sains (97). Les causes sont multifactorielles mais la diminution des capacités de diffusion du  $CO_2$ , l'augmentation des résistances dans les voies aériennes distales, l'inhomogénéité de la ventilation alvéolaire, l'hyperinflation dynamique, la diminution de la capacité inspiratoire et la dysfonction musculaire sont les principaux mécanismes de cette intolérance (97–100). La réponse ventilatoire est alors excessive par rapport aux besoins métaboliques et augmente également la charge des muscles respiratoires qui, couplée avec la diminution de la capacité inspiratoire, entraîne en une exagération de l'inconfort respiratoire à l'exercice (101). Bien que la réponse hémodynamique à l'exercice soit peu perturbée chez les patients présentant une atteinte légère, l'hyperinflation pulmonaire et l'activité des muscles expirateurs peuvent altérer la précharge ventriculaire droite et diminuer le volume d'éjection systolique gauche chez les patients plus sévères (102). De plus jusqu'à 17% des patients peuvent présenter une hypertension artérielle pulmonaire (103).

Ainsi, la réponse ventilatoire anormale et la dysfonction musculaire périphérique vont limiter les capacités physiques des patients BPCO légers à sévères.

#### d) Evaluation physiologiques des capacités à l'effort des patients BPCO.

Afin de mieux documenter la réponse physiologique à l'exercice des patients, de nombreuses évaluations à l'exercice sont possibles. Elles peuvent être réalisées en laboratoire ou sur le terrain. Ces différentes évaluations vont permettre la quantification précise des capacités cardio-respiratoires et des mécanismes responsables de l'intolérance à l'effort du patient. Plusieurs indices de la réponse physiologique à l'exercice sont indépendamment associés aux répercussions cliniques telles que la mortalité. Dans le cadre d'un programme de réhabilitation respiratoire l'épreuve incrémentale à l'effort (EFX) permet de déterminer le seuil ventilatoire, avec lequel coïncident une intensité d'exercice et une fréquence cardiaque dite seuil qui correspondent au niveau de réentraînement. Les contre-indications à l'EFX peuvent être absolues ou relatives.

Le gold standard de l'évaluation physiologique à l'effort est l'EFX réalisée en laboratoire (Figure 21). Elle va permettre de déterminer la  $VO_{2pic}$  et la puissance maximale. L'épreuve est

dite “triangulaire”. Après une période de repos et d’échauffement, l’intensité de l’exercice est augmentée toutes les minutes jusqu’au maximum toléré par le patient (104).



Figure 21. Représentation d’un sujet sur cycloergomètre pendant une épreuve d’effort.

Malheureusement l’EFX est difficile d’accès car elle nécessite un matériel coûteux et les délais sont longs. Pour pallier à ces limites, les tests de terrain ont été développés, permettant de compléter ou de se substituer à l’EFX. Les objectifs de ces tests sont d’évaluer une aptitude physique et l’efficacité d’un programme de réentraînement à l’effort, et enfin diagnostiquer une désaturation à l’effort. En grande majorité basée sur l’activité des membres inférieurs ou la marche, composante importante de la qualité de vie, les différents tests sont accessibles à la plupart des patients. Le plus fréquent des tests de terrains est le test de marche de six minutes (TDM6) mais plusieurs autres tests comme le test d’endurance, le test de stepper de six minutes ou le test incrémental des navettes permettent d’initier un programme de réhabilitation (104,105). (ANNEXE A).

e) La réhabilitation respiratoire.

La définition la plus récente de la réhabilitation respiratoire a été proposée par les auteurs d’un récent rapport commun de l’ERS et de l’ATS (2013) : ils la décrivent comme une « Intervention globale et individualisée, reposant sur une évaluation approfondie du patient, incluant, sans y être limitée, le réentraînement à l’effort, l’éducation, les changements de comportement visant à améliorer la sante globale, physique et psychologique des personnes atteintes de maladie respiratoire chronique et à promouvoir leur adhésion à long terme à des comportements adaptés

à leur état de santé » (106). La réhabilitation respiratoire est une prise en charge transdisciplinaire qui nécessite une évaluation rigoureuse afin de mettre en place un programme personnalisé à chaque patient. L'une des principales composantes est le réentraînement cardiorespiratoire et musculaire accompagné par de l'éducation thérapeutique. Un programme optimal contient en plus un suivi psychologique et nutritionnel et une aide au sevrage tabagique. Elle est aujourd'hui reconnue comme bénéfique pour les patients BPCO et son application s'élargit à d'autres pathologies (106).

Les effets semblent bénéfiques proportionnellement à la durée du programme. La réhabilitation peut se réaliser lors d'une hospitalisation, en ambulatoire ou même à domicile avec une efficacité globalement équivalente (107,108). Pourtant, un programme non suffisamment intense ou sa non supervision sont des facteurs d'échecs (109).

Tout programme doit normalement comporter un travail cardio-respiratoire trois à cinq fois par semaines d'une durée de 20 à 60 minutes. Il peut se réaliser sur tapis de marche ou bien sur cycloergomètre. La haute intensité (60% de la puissance maximale) doit être privilégiée malheureusement un grand nombre de patients ne parvient pas à maintenir une intensité d'exercice suffisante, surtout sur les premières séances (110).

A ces exercices en endurance s'ajoute un protocole de renforcement musculaire. Deux à trois séances hebdomadaires comprenant deux à quatre séries de six à douze répétitions avec une intensité comprise entre 50 et 85% de la charge maximale du patient sont recommandées (106).

#### f) Les adjuvants à la réhabilitation respiratoire.

Au cours des dernières années, une attention particulière s'est portée à la possibilité d'optimiser la réhabilitation des patients BPCO via l'application d'adjuvants tels que l'oxygénothérapie ou même l'utilisation de la ventilation non-invasive (111).

La supplémentation en O<sub>2</sub> permettrait d'augmenter la délivrance de l'O<sub>2</sub> dans les muscles pour prolonger le métabolisme aérobique, diminuer la fatigue dans les jambes, diminuer la commande ventilatoire et ainsi améliorer la capacité inspiratoire pour un même niveau d'exercice (112).



De même, l'utilisation de la ventilation non-invasive diminuerait la charge imposée aux muscles respiratoires tout en améliorant l'oxygénation musculaire périphérique (ANNEXE B) (113).

Pourtant, l'efficacité des adjuvants est discutable. Une récente méta-analyse reprenant les différents adjuvants possibles (Oxygène, VNI, HélioX etc.) rapporte des résultats en défaveur de l'utilisation de certains adjuvants, notamment la supplémentation en O<sub>2</sub> et la ventilation non-invasive. Cependant les exercices impliquant des modalités de renforcement musculaire semblent positifs (111).

Ainsi, diminuer provisoirement le travail ventilatoire au cours de l'effort ne rapporte actuellement pas de résultats positifs à long terme. A la lumière de ces résultats, il pourrait être intéressant d'essayer d'augmenter le travail musculaire pour un même effort. Nous avons vu précédemment que la stimulation électrique couplée au pédalage était une technique intéressante pour augmenter l'intensité de l'effort. Une étude sur sujets sains a décrit les effets de la stimulation électrique musculaire couplée au pédalage actif (FES). Les auteurs ont remarqué que l'utilisation de la FES augmentait la VO<sub>2</sub> des sujets au cours de l'effort pour une même charge réglée sur le cycloergomètre accompagnée d'une augmentation de la lactatémie, suggérant une intensité de travail fournie plus importante (114).

## II) Objectif de la troisième partie de la thèse et contribution originale

L'utilisation des adjuvants à la réhabilitation respiratoire peut selon certaines modalités optimiser les capacités à l'effort des patients BPCO. Bien que les hypothèses physiologiques soient intéressantes, les effets des supports ventilatoires à long terme ne sont malheureusement pas concluants probablement du fait de l'effet provisoire des adjuvants tels que la VNI ou l'O<sub>2</sub>. En revanche l'amélioration de la fonction musculaire rapporte des effets positifs.

### a) Identification de la question.

(1) Est-il possible d'augmenter le métabolisme d'effort des patients BPCO sans augmenter leur dyspnée?

b) Méthodologie de réponse.

Il était nécessaire d'étudier les effets de la FES sur le métabolisme d'effort des patients atteints de BPCO versus le cycloergomètre standard. Pour que la sensation de stimulation électrique ne perturbe pas la ventilation des patients, un placebo a été réalisé pendant le cycloergomètre standard.

Nous avons effectué une étude monocentrique randomisée croisée en simple aveugle pour comparer la  $VO_2$  d'effort durant un exercice en endurance chez des patients BPCO entre la condition « FES » et la condition « cycloergomètre standard ». L'étude s'est déroulée dans le service d'exploration fonctionnelle du Groupe Hospitalier du Havre. Le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3 a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude qui a été enregistrée sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02594722).

c) Recrutement.

Les patients BPCO stade 2, 3, 4 suivant un programme de réhabilitation respiratoire pouvaient être inclus. Les patients qui possédaient un pacemaker, ou en phase d'exacerbation, ou qui présentaient des affections interférant avec le processus de réhabilitation (maladies ostéo-articulaires, neuromusculaires, Maladies psychiatrique lourdes...), n'étaient pas inclus.

Inclusion : Les patients qui suivaient le programme de réhabilitation respiratoire du Groupe Hospitalier du Havre ont effectué une épreuve d'effort initiale avec mesure de la  $VO_{2pic}$ , un test de marche de 6 minutes et un bilan cardiorespiratoire pour éliminer les contre-indications à la pratique d'un effort. La charge de renforcement a été définie au cours de cette épreuve d'effort à 50% de la  $VO_{2pic}$ .

d) Intervention.

Les patients ont effectué une mesure de  $VO_2$  pendant un exercice d'endurance de 30 minutes avec une électrothérapie fonctionnelle via le dispositif Reha Stim®. Deux électrodes (5 x 9 cm) de la marque RehaMove® étaient placées à chaque extrémité des deux quadriceps. La stimulation était effectuée par un courant électrique rectangulaire, bidirectionnel. L'intensité a

été adaptée pour atteindre une contraction musculaire palpable. Les autres réglages de l'électrostimulation étaient identiques à tous les patients : 300 $\mu$ s pour la longueur d'impulsion et de 35Hz pour la fréquence.

Après deux minutes d'échauffement, l'intensité de la charge était montée jusqu'à atteindre la puissance de la charge d'entraînement, établie lors de l'épreuve d'effort initiale. Les patients devaient pédaler entre 50 et 60 tours/minutes (Figure 22).

e) Placebo.

Les patients ont effectué une mesure de VO<sub>2</sub> pendant un exercice d'endurance de 30 minutes avec une électrothérapie placebo pour ne pas influencer la ventilation du patient. La longueur d'impulsion était de 300 $\mu$ s et la fréquence réglée à 2Hz. L'intensité a été adaptée pour que le patient ressente l'électrostimulation sans entraîner de contraction musculaire palpable.

Les deux tests se déroulent dans les mêmes conditions, à 30 minutes d'intervalle pour permettre le repos du patient.

f) Réalisation des mesures.

La VO<sub>2</sub> a été continuellement mesurée pendant l'effort des patients à l'aide d'un système de mesure métabolique (Vmax Spectra 29®) qui permet une analyse à chaque cycle respiratoire.

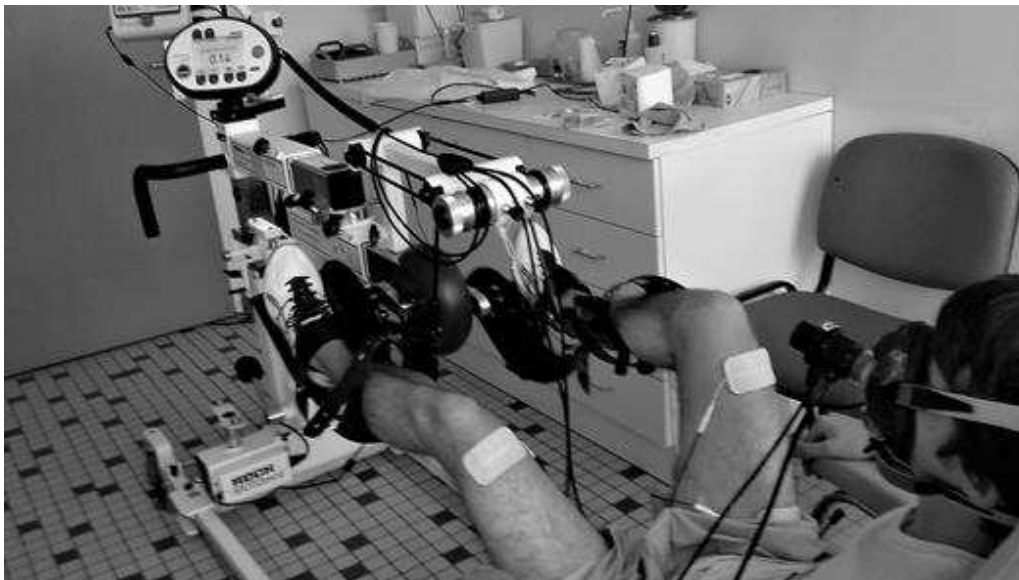


Figure 22. Photographies de la manipulation.

Une lactatémie a été prélevée en capillaire ( $0.3\mu\text{L}$ ) au début et à la fin de chaque session d'endurance et analysée via le dispositif Lactate Pro II® qui permet une analyse en 15 secondes (Figure 23). Le prélèvement a été réalisé sur le même doigt pour chaque patient.



Figure 23. Procédure de prélèvement sanguin pour une analyse de la lactatémie en capillaire.

g) Analyses statistiques.

Les analyses ont été réalisées en collaboration avec le service d'épidémiologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève.

L'utilisation d'un design en crossover était nécessaire pour réaliser cette étude. L'analyse statistique a dû être ajustée en tenant compte de l'ordre de passage de chaque stimulation.

Les courbes ont été modélisées à l'aide des modèles de régression asymptotique décrivant la  $VO_2$  au cours de l'exercice :

$$f(t) = y_1 + (y_2 - y_1) * (1 - e^{-t/\tau})$$

avec  $y_1$  la limite inférieure à  $t = 0$  (la consommation d'oxygène au repos ( $VO_{2rest}$ )),  $y_2$  la limite supérieure ( $VO_2$  plateau ( $VO_{2ss}$ )) et le paramètre  $\tau > 0$  détermine le taux de croissance de  $VO_2$  selon le modèle mono-exponentielle. Sur le plan physiologique, cela se traduit par :

$$VO_2(t) = VO_{2rest} + (VO_{2ss} - VO_{2rest}) * (1 - e^{-t/\tau})$$

Les résultats ont été analysés ici en utilisant un modèle à effet mixte pour évaluer l'effet de la stimulation sur la moyenne de la variable dans chaque condition et pour chaque patient. Tous les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'IMC et le VEMS (% théorique) qui sont susceptibles d'influencer la mesure de la  $VO_2$ . Pour tenir compte de la répétition des mesures chez les sujets un effet aléatoire a été ajouté.

Pour chaque variable les modèles suivants ont été évalués :

- Un modèle avec les variables Ordre, Condition et l'interaction entre ordre et condition.
- Un modèle avec les variables Ordre, Condition et sans l'interaction entre ordre et condition.
- Un modèle avec la variable Condition (et sans l'ordre).
- Un modèle avec la variable Ordre (et sans la condition).

L'effet de l'interaction entre l'ordre et la condition a été évalué par un test du LRT (likelihood ratio test) entre le modèle avec et sans l'interaction. L'interaction entre l'ordre et la condition mesurait si la différence au niveau de la variable avec et sans la stimulation variait avec l'ordre de passage (stimulation ou placebo en premier).

L'effet de la stimulation électrique a été évalué par un test du LRT entre le modèle avec et sans la variable Condition.

L'effet de l'ordre (placebo ou stimulation en premier) a été évalué par un test du LRT entre le modèle avec et sans la variable Ordre.

#### h) Résultats.

Nous avons choisi de publier le protocole de ce travail et nous avons publié les résultats sous la forme d'un article original.

Ma contribution dans ce travail a été :

- Identification de la question, rédaction du projet et soumission aux Autorités compétentes pour approbation
- Obtenir une bourse de recherche (délivrée par le conseil scientifique d'ADIR Association)
- Inclusion et installation des patients et réalisation des tests
- Réalisation et interprétation des mesures de lactatémie
- Participation à l'élaboration du plan statistique et à la réalisation des comparaisons
- Rédaction et soumission des différents manuscrits

Etude n°5 : La stimulation électrique fonctionnelle couplée au cycloergomètre pour optimiser l'intensité de l'exercice dans la BPCO : une étude randomisée contrôlée en cross-over.

**Functional Electrical Stimulation-A new therapeutic approach to enhance exercise intensity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients : a randomised controlled cross-over trial.**

C. Medrinal, G. Prieur, Y. Combret, A. Robledo Quesada, D. Debeaumont, Bonnevie, FE.  
Gravier, Dupuis Lozeron, J. Quieffin, O. Contal and B. Lamia

---

Archives of physical medicine and rehabilitation 2018, 99 :1454-61

Prérequis : La réhabilitation respiratoire à l'effort est l'un des traitements incontournables pour limiter l'amyotrophie et l'intolérance à l'effort des patients BPCO. Cependant certains patients ne parviennent pas à atteindre une intensité d'exercice suffisante pour obtenir un bénéfice. La stimulation électrique fonctionnelle (FES-C) est une technologie permettant de coupler un mouvement de pédalage sur un vélo à une électrostimulation musculaire. Nous avons émis l'hypothèse que la FES-C augmenterait le métabolisme à l'effort des patients BPCO.

Résumé de la méthode : Des patients atteints de BPCO stade 2, 3 ou 4 participant à un programme de réhabilitation ont été inclus. Les patients ont réalisé deux sessions d'endurance de 30 minutes chacune sur cycloergomètre avec FES-C et avec une stimulation électrique placebo. L'ordre des sessions était randomisé. 30 minutes de pause était accordé entre les deux sessions. L'enregistrement de la  $VO_2$  et des échanges respiratoires a été réalisé durant toute la durée de l'effort. La lactatémie capillaire a été relevée avant et après chaque test. La dyspnée et la fatigue musculaire ont été évaluées à la fin de chaque session via l'échelle de Borg modifiée et une EVA.

Résultats principaux : 25 patients ont été inclus dans cette étude. Deux d'entre eux ont été exclus de l'analyse. L'un des patients a retiré son consentement le jour de son passage. Un autre patient a correctement suivi le protocole mais un problème est survenu dans l'enregistrement des données. Le tableau 11 résume les caractéristiques des patients inclus. Il n'y avait pas de différence sur les valeurs de lactatémie capillaire avant les 2 tests (Avant Placebo: 2.6 (95% CI 1.8 to 3.3) et avant FES: 2.8 (95% CI 2.1 to 3.5);  $p=0.6$ ).

Tableau 11. Caractéristiques des patients.

Patient Characteristics (n=23)	Mean±SD
Gender, F/M	9/14
Age, y	63.3±11.1
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.8±4.2
<b>Pulmonary function</b>	
FVC, % predicted	85.7±16.4
FEV1, % predicted	50.3±14.6
Gold 2, n (%)	11 (44)
Gold 3, n (%)	8 (32)
Gold 4, n (%)	4 (16)
FEV1/FVC, %	54.1±12.4
IC, L	2.1±0.5
TLC, % predicted	111.8±19.9
RV, % predicted	161±41.1
TLCO, % predicted	53.1±21.1
<b>Cardiopulmonary Exercise Testing</b>	
VO <sub>2peak</sub> (mL/min)	1228±413
VO <sub>2peak</sub> , % predicted	71.9±16.8
HR <sub>peak</sub> , bpm	127.3±24.3
SBP <sub>peak</sub> , mmHg	177.5±48.5
DBP <sub>peak</sub> , mmHg	97.3±16
VE <sub>peak</sub> , L/min	46.2±14.7
Pulse O <sub>2peak</sub>	94±4.6
6MWT, % predicted	85.8±18.7
Work load intensity, w	43±12.1

Definition of abbreviations F, Female; M, Male; BMI, Body mass index ; FVC, Forced vital capacity; FEV1, Forced expiratory volume during the first second; IC, Inspiratory Capacity; TLC, Total lung capacity ; RV, Residual volume ; TLCO, Transfer factor of the lung for carbon monoxide; VO<sub>2peak</sub>, Maximal oxygen uptake ; HR, Heart rate; SBP, Systolic Blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; VE, Minute ventilation; 6MWT, 6-minute walk test.



Tous les patients ont accompli avec succès les 2 sessions de 30 minutes d'exercice. Aucun patient n'a rapporté d'inconfort à l'encontre du dispositif de FES-Cycling.

Nous avons retrouvé une interaction entre la condition (A ou B) et l'intervention (Placebo ou FES-Cycling) sur la valeur du VE/VO<sub>2</sub> (p=0.03) (Tableau 12) Il n'y avait pas d'interaction pour les autres paramètres.

Nous remarquons que l'utilisation de la FES a entraîné une augmentation de la VO<sub>2</sub> plateau au cours de l'effort comparé au cycloergomètre avec placebo (695.7 (IC 95% 649.7 to 741.6) mL/min vs. 659 (IC 95% 613 to 705) mL/min; p=0.01).

Tableau 12. Variables physiologiques au cours des 2 interventions.

Measure	Intervention sequence	Placebo FES-cycling	FES-Cycling	Mean difference between interventions (95%CI)	p-value
VO <sub>2</sub> (mL/min)	A	693±32	729.7±32	36.6 (8.9-64.3)	0.01
	B	625±29.3	661.7±29.3		
VO <sub>2</sub> (mL/Kg/min)	A	9.03±0.5	9.6±0.5	0.6 (0.5-0.6)	<0.01
	B	9.5±0.5	10±0.5		
Time constant (s)	A	111±57	135±107	25 (-7-58)	0.1
	B	81±31	108±55		
VO <sub>2</sub> ss (mL)	A	695±132	749±130	47 (17.7-76.5)	<0.01
	B	658±140	698±135		
Amplitude	A	480±213	573±213	41 (-105.5-187)	0.91
	B	661±313	654±301		
VCO <sub>2</sub> (mL/min)	A	578.5±29.5	619.3±29.5	40.8 (18.6-63)	<0.001
	B	508.8±27	549.6±27		
VE (L/min)	A	24.7±1.6	26.1±1.6	1.4 (0.6-2.3)	0.001
	B	22.5±1.4	23.9±1.4		
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	A	32±1.2	32.6±1.2	0.6 (-0.1-1.2)	0.07
	B	32±1.1	32.6±1.1		
VE/VO <sub>2</sub>	A	31.7±1.4	31.2±1.4	0.7 (-2.1-1)	NA*
	B	30.9±1.3	32.6±1.3		
VE/VCO <sub>2</sub>	A	37.7±1.7	37.6±1.7	-0.08 (-1.1-1)	0.88
	B	38.6±1.6	38.5±1.6		
Pulse O <sub>2</sub> (%)	A	96.4±1.3	94.8±2.7	-0.3 (-0.9-0.2)	0.27
	B	95.1±2.7	96.1±1.2		
Heart rate (b/min)	A	90.2±12.9	96.5±14.2	2.6 (0.1-5.1)	0.04
	B	90.9±13.8	89.5±13.6		

\*p-value was not reported because there was an interaction between Sequence and Intervention. Definition of abbreviations: A, Sequence Placebo-FES-cycling; B, Sequence FES-Cycling-Placebo; VO<sub>2</sub>, mean Oxygen uptake ; VO<sub>2</sub>ss, Oxygen uptake at steady state ; VCO<sub>2</sub>, mean Carbon dioxide production; VE, mean Minute Ventilation; PETCO<sub>2</sub>, mean Partial pressure of end tidal CO<sub>2</sub>; NA, Not applicable .

L'évolution de  $VO_2$  au cours du temps est modélisée par une fonction non paramétrique dans la figure 24. Après ajustement de l'âge, de l'IMC et du VEMS (% pred), l'évolution de la  $VO_2$  au cours du temps est significativement supérieure lors de la FES par rapport au placebo ( $p < 0.01$ ).

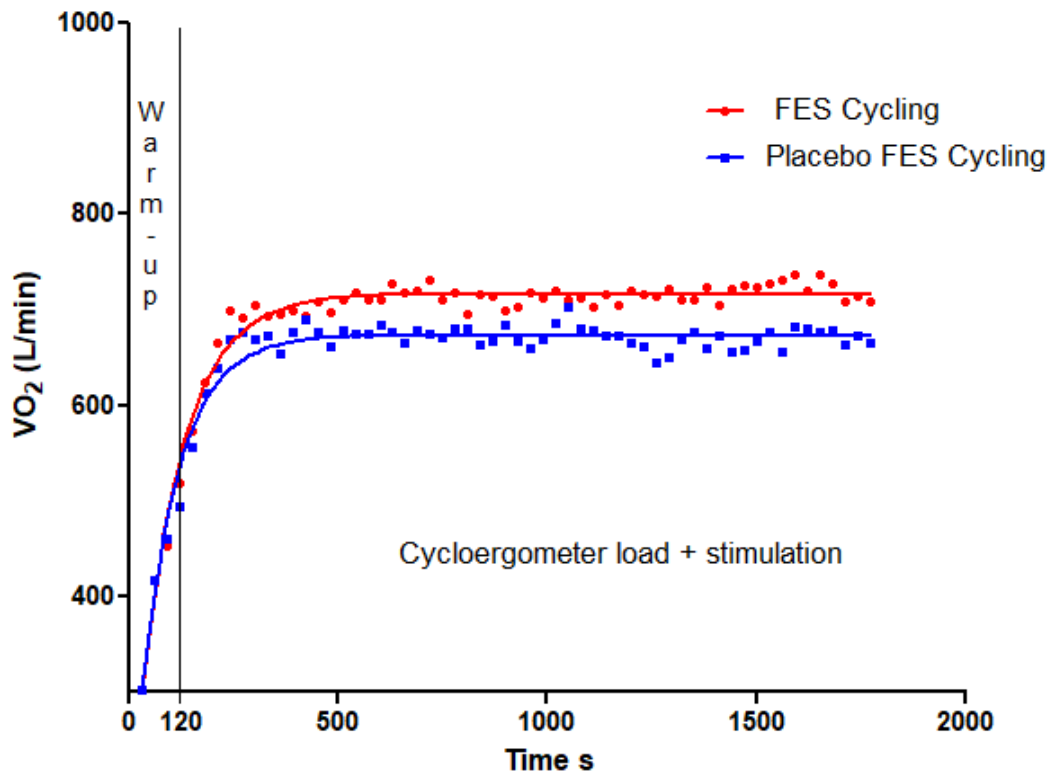


Figure 24. Evolution de la  $VO_2$  dans le temps au cours des deux séances d'exercice (courbe rouge: FES; Courbe bleue: Placebo) modélisée par un modèle de régression asymptotique.

FES, Stimulation électrique fonctionnelle.

Il n'y a pas eu de modification du rapport  $VE/VCO_2$ . La dyspnée d'effort était identique lors de l'exercice avec la FES par rapport à l'exercice sous placebo (1.9 (IC 95% 1.4 to 2.4) vs. 1.8 (IC 95% 1.3 to 2.3);  $p=0.56$  malgré l'augmentation du métabolisme. La fatigue musculaire médiane évaluée par l'échelle visuelle analogique était identique lors des deux interventions (FES : 1.7 (IC 95% 1.2 to 2.3) vs. placebo: 1.5 (IC 95% 1 to 2.1) ;  $p=0.217$ ).

La figure 25 montre que la FES a entraîné une augmentation plus importante de la lactatémie comparée au placebo (+1.5 (IC 95% 0.05 to 2.9) mmol/L ;  $p=0.01$ ).

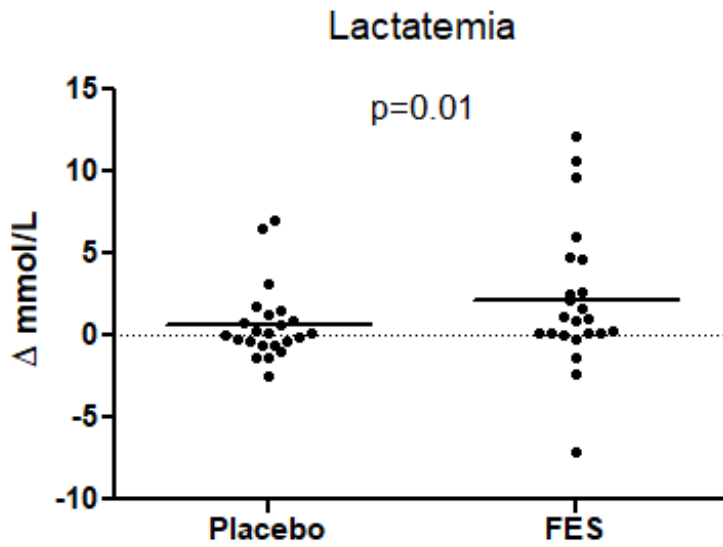


Figure 25. Différence dans les valeurs de delta des lactates. Delta ( $\Delta$ ) représente la différence entre la lactatémie capillaire avant et après l'intervention.

Conclusion : La FES a augmenté la  $VO_2$  lors d'un exercice en endurance à intensité d'exercice égale. L'augmentation de la  $VO_2$ , de la  $VCO_2$ , des lactates et du système cardiaque suggère une augmentation du métabolisme d'effort des patients BPCO. Son utilisation est sécuritaire et n'augmente pas la dyspnée des patients. Ces données appuient l'intérêt d'évaluer la FES lors d'un programme à plus long terme sur les améliorations fonctionnelles.

### III) Conclusion de la troisième partie

L'insuffisance respiratoire conduit doucement les patients vers une sédentarité précoce, un déconditionnement musculaire et une intolérance à l'effort. La dysfonction musculaire périphérique conditionne le statut vital des patients BPCO. Pour cela, des programmes de réhabilitation respiratoire comprenant un réentraînement à l'effort sont mis en place. Malheureusement, la limitation des capacités respiratoire ne permet pas aux patients d'atteindre des intensités de travail importantes.

Pour pallier à la limitation ventilatoire, des adjuvants tels que la ventilation non-invasive ou l'oxygénothérapie sont utilisés en compensation.

Dans notre étude, plutôt que de soulager le travail respiratoire au cours de l'effort, nous avons tenté d'optimiser le travail musculaire sans augmenter la dyspnée des patients en utilisant un dispositif d'électrostimulation musculaire couplée au pédalage actif sur cycloergomètre. Nos résultats ont montré que la consommation métabolique en oxygène était augmentée avec l'utilisation de la FES-Cycling pour une même charge de travail et une même dyspnée par rapport à une stimulation placebo, suggérant une meilleure intensité de travail.

Les effets musculaires de cette thérapeutique et son action après un programme complet de réhabilitation méritent d'être investigués.

# Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in patients with COPD: protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial

Clément Medrinal,<sup>1,2</sup> Guillaume Prieur,<sup>1</sup> David Debeaumont,<sup>3</sup> Aurora Robledo Quesada,<sup>4</sup> Yann Combret,<sup>5</sup> Jean Quieffin,<sup>6</sup> Olivier Contal,<sup>7</sup> Bouchra Lamia<sup>8,9</sup>

**To cite:** Medrinal C, Prieur G, Debeaumont D, *et al.* Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in patients with COPD: protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMJ Open Resp Res* 2016;**3**:e000130. doi:10.1136/bmjresp-2016-000130

Received 2 February 2016  
Revised 14 March 2016  
Accepted 15 March 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has systemic repercussions that can lead to peripheral muscle dysfunction. Muscle atrophy reduces aerobic capacity, greatly limiting activities of daily living and quality of life. Pulmonary rehabilitation is the gold standard treatment for these patients, however, patients may not be able to reach sufficient training intensities for benefits to occur. Technologies such as functional electrical stimulation (FES) are currently being adapted and tested to enhance exercise training. We hypothesise that FES coupled with cycling (FES-cycling) will improve maximal uptake of oxygen (VO<sub>2</sub>) and aerobic capacity more than endurance training with placebo stimulation.

**Methods:** A randomised, single-blind, placebo-controlled crossover trial will be carried out to evaluate the effects of FES-cycling on VO<sub>2</sub> during endurance exercise on a cycle ergometer in patients with COPD. 25 patients with COPD will carry out two 30 min sessions at a constant load; one session with active and one with placebo FES. The primary outcome is oxygen uptake recorded with a metabolic measurement system. Secondary outcomes include ventilation equivalent for oxygen, ventilation equivalent for carbon dioxide, cardiac output, lactate values, perceived dyspnoea and perceived muscle fatigue.

**Results and conclusions:** Approval has been granted by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3). The results of the trial will be presented at national and international meetings and published in peer-reviewed journals.

**Trial registration number:** NCT02594722.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disabling condition with a

## KEY MESSAGES

- ▶ Can a new concept of neuromuscular electrical stimulation (FES-cycling) improve metabolic and cardiovascular responses during endurance exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?
- ▶ To perform a preliminary study to evaluate cardiovascular and metabolic adaptations during FES-cycling endurance training in patients with COPD prior to evaluating the effects of a long-term programme.
- ▶ This study is the first to evaluate FES-cycling in COPD, which could become a new tool for pulmonary rehabilitation.

prevalence of 4–10% in the worldwide adult population.<sup>1, 2</sup> COPD is associated with systemic complications and peripheral muscle dysfunction, and is known to affect vital prognosis.<sup>3</sup> Moreover, muscle fatigue occurs quickly and patients lack exercise tolerance, thus their quality of life is reduced.<sup>4, 5</sup> Multidisciplinary programmes combining cardiovascular training and patient education have been developed to reduce sedentariness and deconditioning.<sup>6</sup>

The effects of cardiovascular training depend on its intensity.<sup>7–9</sup> Unfortunately, because of exertional dyspnoea and a limited exercise capacity, patients with COPD, and particularly those with severe COPD, may not be able to reach a high enough intensity for training to be beneficial. Maltais *et al*<sup>10</sup> reported that the majority of patients included in their rehabilitation programme were unable to maintain a high intensity of training. Current training strategies thus



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Dr Clément Medrinal;  
medrinal.clement.mk@gmail.com



focus on increasing muscle work while avoiding increasing dyspnoea.<sup>7</sup>

Neuromuscular electrical stimulation may be a useful compromise for patients with high levels of dyspnoea,<sup>11–14</sup> however, despite some advantages, the contractions produced are not very functional.<sup>15 16</sup> Functional electrical stimulation coupled with peddling, termed ‘functional electrical stimulation cycling’ (FES-cycling), was developed at the end of the 1980s. Since then, it has been used increasingly in patients with neurological disorders.<sup>17 18</sup> The principle of FES-cycling is to electrically stimulate one or several muscle groups during an active or passive peddling task synchronised by a computer.<sup>19</sup> It has been proposed as an alternative or complement to voluntary exercise for patients with neurological disorders, and has been shown to optimise training, and improve muscle strength and cardiovascular capacity.<sup>20 21</sup> Mutton *et al*<sup>22</sup> showed a 10% increase in aerobic capacity in patients with spinal cord injury following a programme of FES-cycling. Increases in muscle volume have also been found in patients with spinal cord injury, using this technique.<sup>23</sup>

A recent study evaluated the effect of FES-cycling on the metabolic and cardiovascular responses of healthy patients.<sup>24</sup> Oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) increased during the FES-cycling, as did cardiac frequency and lactate. These physiological results suggest that FES-cycling can improve cardiovascular and metabolic responses to exertion.

To the best of our knowledge, no studies have evaluated the potential benefits of FES-cycling in patients with COPD. Prior to evaluating the effects of a long-term programme, we propose to carry out a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial to evaluate cardiovascular and metabolic adaptations during FES-cycling endurance training in patients with COPD.

## OBJECTIVE

### Primary objective

To evaluate the effect of FES-cycling on exertional  $\text{VO}_2$  compared with usual endurance training coupled with placebo-FES.

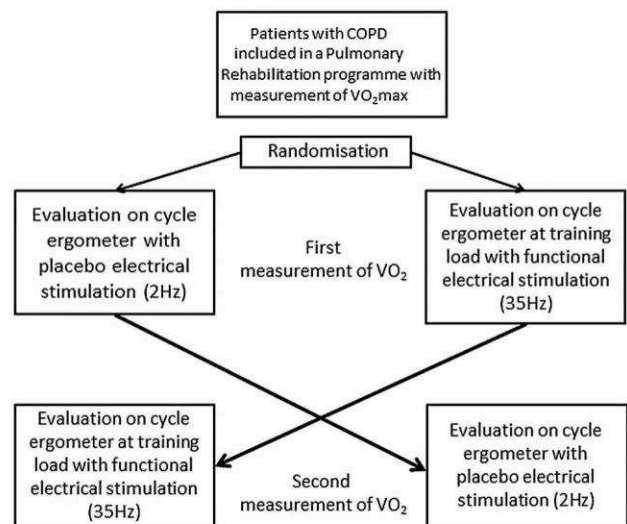
### Secondary objectives

To evaluate the effect of FES-cycling on the respiratory equivalent for oxygen (ventilation/ $\text{VO}_2$ ), the respiratory equivalent for carbon dioxide (ventilation/ $\text{VCO}_2$ ), the ventilation/ $\text{VCO}_2$  slope, cardiac output, lactate, perceived dyspnoea and perceived muscle fatigue.

## METHOD

### Study design

A single centre, randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial comparing  $\text{VO}_2$  during cycle-ergometer endurance exercise with active and placebo FES in patients with COPD. The study will be carried out in the functional exploration department of the Havre Hospital Group. The patients will carry out



**Figure 1** Study design. COPD, chronic obstructive pulmonary disease;  $\text{VO}_2$ , maximal oxygen uptake.

two consecutive 30 min constant-load endurance sessions on a cycle ergometer with FES of the quadriceps muscle (FES-cycling session) and with placebo electrical stimulation (Control session). The order of the sessions will be randomised (figure 1).

## Participants

### Inclusion criteria

Patients with GOLD stage 2, 3 or 4 COPD participating in a respiratory rehabilitation programme. Patients with no changes to  $\beta$ -blocker treatment in the past 3 months. Patients who agree to participate voluntarily and who sign the informed consent form.

### Exclusion criteria

- ▶ Patients with a pacemaker.
- ▶ Patients who have had an exacerbation within the past 4 weeks.
- ▶ Patients with other conditions that may affect their participation in rehabilitation (osteoarticular or neuromuscular disorders or severe psychiatric disorders, patients with severe anaemia (<8 g/dL).
- ▶ Patients with central neurological pathology.
- ▶ Patients on non-invasive night-time mechanical ventilation.
- ▶ Patients who are unable to carry out 30 min of exercise.

## Recruitment

Prior to participating in the respiratory rehabilitation programme at the Havre Hospital Group, patients will undergo an initial exercise test including measurements of  $\text{VO}_2$  max, the 6 min walk test (6MWT) and a cardio-respiratory assessment to screen for contraindications to exercise.  $\text{VO}_2$  max will be evaluated during a triangular effort test with increasing load, on an ergometer. Following a 2 min warm-up, the intensity will be



increased by 10 W every minute. The test will be carried out under the surveillance of a pulmonologist and a cardiologist. As is customary in our training programmes, the load for the endurance session will be set as the load at which ventilatory threshold was reached during the exercise test.

Patients who fulfil the inclusion criteria will be informed of the protocol. Those who wish to participate will receive all the necessary information. The date of the evaluation will be determined at least 4 weeks after the signing of the informed consent form, and a maximum of 6 weeks after the initial exercise test.

### Randomisation

The order of the tests will be randomised using independent methods. Randomisation will be carried out by the Clinical Research Unit via computer software. The investigator will receive the randomly generated treatment allocation in a sealed envelope just before the endurance session.

### Intervention

VO<sub>2</sub> will be measured during 30 min of endurance exercise with functional electrical stimulation using the Reha Stim device. Two RehaMove electrodes (5×9 cm) will be positioned at each extremity of both quadriceps muscles to stimulate both muscles. A rectangular, intermittent, bidirectional current with no ramp will be used and the intensity will be modulated to obtain a palpable muscle contraction. The other electrical stimulation parameters will be identical for all patients (length: 300 µs, frequency: 35 Hz. These settings are based on usual electrostimulation protocols<sup>15</sup>).

During the ergometric cycling, the stimulator will be controlled by a personal computer. The software will ensure that muscle contractions are induced at the appropriate pedal angles during knee extension.

Following a 2 min warm-up, the load will be increased to reach the training load determined during the initial exercise test. The patients will peddle at a frequency of 50–60 rotations per minute for 30 min.<sup>12</sup>

At the end of the session, a capillary measurement of lactate will be taken using 'lactatepro II'. The patient will be asked to evaluate his/her dyspnoea on the Borg scale and muscle fatigue on a visual analogue scale.

### Control

VO<sub>2</sub> will be measured during 30 min of endurance exercise with placebo electrotherapy that does not influence ventilation (length 300 µs, frequency 2 Hz).<sup>25</sup> The intensity will be low, so as not to produce any muscle contraction.

Conditions will be identical for both endurance sessions and patients will have a 30 min rest between each. The training load will be identical for both endurance sessions.

### Blinding

The use of placebo electrotherapy means that patients can be blind to their group. The therapist who sets up the equipment will not be blind; however, both the pulmonologists carrying out the data analysis will be blind to the allocations.

### DATA COLLECTION

#### Oxygen uptake

The primary outcome will be oxygen uptake (VO<sub>2</sub>) throughout the test. VO<sub>2</sub> will be continuously measured using a metabolic measurement system (Vmax Spectra 29) that carries out a breath-by-breath gas analysis. The mean is calculated every 30 s. A pulmonologist (BL) and a physiotherapist (either CM, GP, ARQ or YC) will review all test results.

#### Ventilation equivalent for oxygen

The ventilation equivalent for oxygen (ventilation/VO<sub>2</sub> ratio) will be used to determine the number of litres of air required to obtain 1 L of oxygen.

#### Ventilation equivalent for carbon dioxide

The ventilation equivalent for carbon dioxide (ventilation/VCO<sub>2</sub> ratio) will be used to determine the number of litres of air required to eliminate 1 L of carbon dioxide.

#### Cardiac output

The linear relationship between the adjustment of cardiac output and the increase in oxygen consumption will be used to estimate cardiac output (L/min). The following equation will be used to estimate cardiac output during the endurance session:  $5.5 \times \text{VO}_2 \text{ (L/min)} + 5$ .<sup>26 27</sup>

#### Lactate

Capillary blood lactate values will be measured at the end of each endurance session. The Lactate Pro II device will be used. With this device, the measurement takes only 15 s and requires only 0.3 µL of blood.<sup>28</sup>

#### Dyspnoea

Perceived dyspnoea will be measured using the Borg scale, at the end of each endurance session.

#### Muscle fatigue

Perceived muscle fatigue will be measured using a visual analogue scale at the end of each endurance session.

### POWER CALCULATION AND SAMPLE SIZE

VO<sub>2</sub> will be measured using an infrared gas analyser. Based on the results of previous studies,<sup>29</sup> 22 pairs of patients should be included to detect a difference in mean VO<sub>2</sub> between groups of 200 mL and to reject the null hypothesis with a power of 90%.<sup>30</sup> The associated type I probability error is 0.05. We plan to include 10% more participants, thus 25 patients in total.





## Open Access

## STATISTICAL ANALYSIS

Normally distributed data will be expressed as means ( $\pm$ SDs) and non-normally distributed data will be expressed as medians (and IQRs).

The values of  $VO_2$ ,  $VCO_2$  and VE will be collected breath-by-breath and means will be calculated every 5 min. Within-group data will be analysed using paired t tests or Wilcoxon signed rank tests. Analysis of variance will be used to compare changes during the sessions between groups. A Bonferroni t test will be used post hoc. The level of significance will be set at  $\leq 0.05$ .

## STRENGTHS AND LIMITATIONS

This study is the first to evaluate the effects of FES in patients with COPD.

The use of a placebo will reduce the risk of interpretation bias.

There are two main limitations in this study. First, it is single centre. Second, the evaluation of a single session does not provide information regarding long-term clinical effectiveness; however, the results will provide a basis for such a study.

## Author affiliations

<sup>1</sup>Pulmonology Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>2</sup>Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire, UPRES EA 3830, Haute-Normandie Institute of Biomedical Research and Innovation, Rouen University, Rouen, France

<sup>3</sup>Unité de Physiologie Respiratoire et Sportive, Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>4</sup>Intensive Care Unit Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>5</sup>Physiotherapy Department, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers, France

<sup>6</sup>Pulmonology Department, Hôpital Jacques Monod, Montivilliers, France

<sup>7</sup>University of Applied Sciences and Arts Western Switzerland (HES-SO), Lausanne, Switzerland

<sup>8</sup>Intensive Care Unit, Respiratory Department, Rouen University Hospital, Rouen, France

<sup>9</sup>Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire, UPRES EA 3830, Haute-Normandie Institute of Biomedical Research and Innovation, Rouen University, Rouen, France

**Contributors** CM, GP, OC and BL were responsible for trial concept and design. CM, GP, ARQ, YC and BL were responsible for acquisition of data. DB and JQ analysis and interpretation of data and drafting the article. CM, DB, OC and BL revising it critically for important intellectual content and final approval of the version to be published. CM had full access to all trial data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Funding** This work was supported by ADIR Association.

**Competing interests** None declared.

**Ethics approval** CPP Nord-Ouest 3.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Ethics and dissemination** The study has been approved by our Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3). In conformity with the Declaration of Helsinki, all participants will be recruited to participate voluntarily and they will sign a written informed consent form. The results of the trial will be presented at national and international meetings and published in peer-reviewed journals. Results will be registered with ClinicalTrials.gov. We will also disseminate the main results in a letter to all participants. The study has been registered with ClinicalTrials.gov (NCT02594722).

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## REFERENCES

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741–50.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
3. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, *et al.* Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–13.
4. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976–80.
5. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, *et al.* Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417–23.
6. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, *et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003793.
7. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, *et al.* Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:9–18.
8. Gimenez M, Servera E, Vergara P, *et al.* Endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of high versus moderate intensity. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:102–9.
9. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM, *et al.* Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;100:618–23.
10. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, *et al.* Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:555–61.
11. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, *et al.* Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax* 2014;69:525–31.
12. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13–64.
13. Vivodtzev I, Pépin JL, Vottero G, *et al.* Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006;129:1540–8.
14. Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, *et al.* Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest* 2012;141:716–25.
15. Pan L, Guo Y, Liu X, *et al.* Lack of efficacy of neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Respirology* 2014;19:22–9.
16. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:79–91.
17. Glaser RM, Figoni SF, Collins SR, *et al.* Physiologic responses of SCI subjects to electrically induced leg cycle ergometry. *IEEE Conf Eng Med Biol Soc* 1988;1638–40.
18. Hooker S, Figoni S, Glaser R, *et al.* Physiologic responses to prolonged electrically stimulated leg-cycle exercise in the spinal cord injured. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:863–9.
19. Fornusek C, Davis G, Sinclair P, *et al.* Development of an isokinetic functional electrical stimulation cycle ergometer. *Neuromodulation* 2004;1:56–64.
20. Davis G, Hamzaid N, Fornusek C. Cardiorespiratory, metabolic, and biomechanical responses during functional electrical stimulation leg exercise: health and fitness benefits. *Artif Organs* 2008;32:625–9.
21. Janssen T, Glaser R, Shuster D. Clinical efficacy of electrical stimulation exercise training: effects on health, fitness, and function. *Top Spinal Cord Inj Rehab* 1998;3:33–49.



22. Mutton DL, Scremin AM, Barstow TJ, *et al.* Physiologic responses during functional electrical stimulation leg cycling and hybrid exercise in spinal cord injured subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:712–18.
23. Griffin L, Decker MJ, Hwang JY, *et al.* Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury. *J Electromyogr Kinesiol* 2009;19:614–22.
24. Watanabe K, Taniguchi Y, Moritani T. Metabolic and cardiovascular responses during voluntary pedaling exercise with electrical muscle stimulation. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1801–7.
25. Minogue CM, Caulfield BM, Lowery MM. Whole body oxygen uptake and evoked knee torque in response to low frequency electrical stimulation of the quadriceps muscles: VO<sub>2</sub> frequency response to NMES. *J Neuroeng Rehabil* 2013;10:63.
26. Jones NL. *Clinical exercise testing*. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
27. Perrault H, Richard R. Clinical exercise testing and the Fick equation: strategic thinking for optimizing diagnosis. *Rev Mal Respir* 2012;29:501–20.
28. Bonaventura JM, Sharpe K, Knight E, *et al.* Reliability and accuracy of six hand-held blood lactate analysers. *J Sports Sci Med* 2015;14:203–14.
29. Saey D, Lemire BB, Gagnon P, *et al.* Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J App Physiol (1985)* 2011;110:116–24.
30. Medrinal C, Prieur G, Hemeryck B, *et al.* Metabolic effects of electrotherapy combined with bedside cycle-ergometry: preliminary study. *Kinesither Rev* 2015;15:37–41.

**Article :**

Medrinal C, Prieur G, Combret Y, Quesada AR, Debeaumont D, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Quieffin J, Contal O, Lamia B. Functional Electrical Stimulation-A New Therapeutic Approach to Enhance Exercise Intensity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients : A Randomized, Controlled Crossover Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018

Droits réservés au journal « Archives of Physical Medicine and Rehabilitation ».



## Conclusion générale et perspectives

Au cours de cette thèse, nous avons utilisé différentes méthodes non invasives pour étudier les réserves cardiorespiratoires et musculaires chez des patients handicapés ventilatoires dans différentes situations d'effort. Ainsi nous avons pu constater (1) que la faiblesse des muscles respiratoires des patients intubés était indépendamment associée à la mortalité à court terme et à long terme des patients ; (2) que la force inspiratoire globale était corrélée à la force des muscles périphériques mais que chacune des faiblesses avait ses propres facteurs de risque; (3) que la majorité des techniques de réhabilitation précoce applicables au lit des patients sont de faible intensité ; (4) que la stimulation électrique fonctionnelle couplée au pédalage pouvait augmenter l'intensité des exercices en situation de handicap respiratoire aigu et chronique.

La capacité musculaire et la performance à l'effort des patients sont devenues des enjeux prioritaires dans la prise en soins de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques. Il est maintenant bien établi que dans les secteurs de réanimation ou de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive, la fonction musculaire est un facteur indépendamment associé au pronostic vital des patients. L'interprétation et la compréhension des mécanismes sous-jacents dans la dégradation musculaire et l'intolérance à l'effort permettent aux cliniciens une meilleure prise en charge dans la rééducation et l'optimisation des performances au cours des programmes de réhabilitation. D'ailleurs, il existe de nombreux outils permettant une évaluation non invasive physiologique au cours de l'effort.

En réanimation, la mesure des pressions inspiratoires maximales est souvent réalisée au cours du sevrage de la ventilation mécanique. Bien que moins spécifique que d'autres outils pour l'évaluation du diaphragme, elle reflète la capacité musculaire de l'ensemble des muscles inspiratoires et demeure facile d'utilisation et reproductible, que les patients soient intubés ou non. En théorie cette mesure effectuée par manomètre électronique est normalement effectuée avant d'initier au programme de renforcement des muscles inspiratoires. Les études suivantes devront s'orienter sur les effets des techniques de renforcement des muscles inspiratoires en post ventilation mécanique et plus particulièrement chez les patients présentant une  $P_{i\max}$  inférieure ou égale à 30 cmH<sub>2</sub>O. Ensuite, dans le cadre de la neuro-myopathie de réanimation ou d'une faiblesse musculaire objectivée, il serait judicieux d'étudier les différences entre la fatigabilité musculaire respiratoire et la fatigabilité musculaire périphérique pour mieux comprendre leur potentiel de récupération.

Dans la prise en charge de la faiblesse musculaire périphérique au cours du séjour en réanimation, nous avons vu que de nombreuses techniques utilisées lorsque le patient était alité ne produisaient probablement pas une intensité de travail suffisante. Cependant, une nouvelle technologie permet actuellement de reproduire une contraction musculaire associée à un mouvement. Nous avons pu étudier son action à court terme en évaluant par échocardiographie et par spectrométrie proche infrarouge l'évolution du débit cardiaque et de l'oxygénation musculaire et nous avons constaté qu'elle semblait produire une intensité de travail plus importante. Néanmoins il est important de préciser certains points : premièrement cette technique ne s'applique que pour des patients alités et nous pensons qu'il est plus efficace de rééduquer les patients hors du lit de façon active. Cependant elle permettrait de débiter précocement une réhabilitation plus intense. Deuxièmement, il n'est pas établi qu'une réhabilitation précoce plus intense soit associée à un meilleur pronostic. La majorité des études récentes qui ont évalué l'effet d'une réhabilitation précoce à plus haute intensité n'ont pas rapporté de meilleurs résultats par rapport à la réhabilitation standard. Pourtant les modalités de réentraînement et les niveaux d'intensité méritent d'être précisés dans les études futures et les effets d'un programme à long terme de stimulation électrique fonctionnelle couplée au pédalage doivent être investigués.

La FES-Cycling augmente le métabolisme d'effort des patients intubés, alités et sédatisés. Nous avons également observé qu'elle augmentait la consommation métabolique en  $O_2$  ( $VO_2$ ) si celle-ci était couplée à une contraction musculaire volontaire dans le cadre du réentraînement à l'effort de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans cette pathologie où l'intolérance à l'effort et le déconditionnement musculaire sont indépendamment associés à la mortalité, l'intensité des programmes de réentraînement à l'effort peuvent être rapidement limités par une dyspnée invalidante. Par l'intermédiaire de la FES-Cycling nous avons pu augmenter l'intensité du réentraînement, probablement par le recrutement de fibres musculaires supplémentaires, sans augmenter la dyspnée des patients. A partir de ces résultats les effets musculaires de la FES-Cycling dans la BPCO doivent être étudiés ainsi que son effet dans un programme de réentraînement complet.

Au vu des résultats retrouvés au cours de cette thèse, j'orienterai mes futurs travaux de recherche sur les capacités musculaires des patients atteints de neuro-myopathie de réanimation. Nous étudierons les différences entre la fatigabilité des muscles respiratoires et des muscles périphériques en cas de neuro-myopathie de réanimation afin de travailler sur des protocoles de

rééducation des muscles respiratoires et périphériques. Nous regarderons également le lien entre la fatigabilité musculaire leur capacité de guérison et leur capacité à extraire l'oxygène disponible.

Actuellement, j'aide activement 3 doctorants dans la réalisation de leur thèse. J'ai participé à la publication de 3 études pour leur thèse, nous avons 3 autres études en cours de reviewing dont une où je suis le responsable méthodologique du travail. Cette étude concerne les effets de la FES-Cycling sur l'oxygénation musculaire des patients atteints de BPCO pour évaluer l'effet local d'une stimulation électrique couplée à un mouvement actif.

Par la suite je souhaiterais également poursuivre la collaboration avec le Pr Lamia pour continuer à développer les recherches sur l'hémodynamisme au cours de l'effort dans le cadre de l'insuffisance respiratoire et dans l'encadrement des futurs doctorants.

## Bibliographie

1. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. 2004.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la Santé dans le Monde 2002 – Réduire les risques et promouvoir une vie saine. 2002.
3. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Sep;32(5):541–56.
4. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol*. 2016 Apr;32(4):495–504.
5. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):429–60.
6. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, et al. How Is Mechanical Ventilation Employed in the Intensive Care Unit?: An International Utilization Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1450–8.
7. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9589):765–73.
8. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008 Sep 17;33(2):262–72.
9. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May;189(9):e15–62.
10. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.
11. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13–64.
12. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill: *Crit Care Med*. 2009 Oct;37:S337–46.
13. Weijts PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Straaten H, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(1):R12.
14. Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients: *Crit Care Med*. 2009 Oct;37:S436–41.



15. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685–93.
16. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Mar;155(3):906–15.
17. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1986–96.
18. Société de Réanimation de la Langue Française [Internet]. Available from: <http://www.srlf.org/grandpublic/organisationsstructures/index.phtml>
19. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF, Lynn J, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatmentm. *Crit Care Med*. 1996 Dec;24(12):1953–61.
20. Chanques G, Kress JP, Pohlman A, Patel S, Poston J, Jaber S, et al. Impact of Ventilator Adjustment and Sedation–Analgesia Practices on Severe Asynchrony in Patients Ventilated in Assist-Control Mode\*: *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2177–87.
21. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107–16.
22. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):238–46.
23. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859–67.
24. Bednarík J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*. 2005 Mar;252(3):343–51.
25. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931–41.
26. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):126–32.
27. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Nov;47(11):1223–31.
28. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591–600.

29. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 May;153(5):1686–90.
30. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1327–35.
31. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010 Oct 27;304(16):1787–94.
32. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1348–53.
33. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001 Aug;27(8):1288–96.
34. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1;183(3):364–71.
35. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Feb 20;348(8):683–93.
36. Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10 Suppl):S347-353.
37. Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Rabischong E, Ramonatxo M, Martinazzo G, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003 Jan;29(1):103–10.
38. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med.* 1997 Jul;25(7):1187–90.
39. Thomason DB, Biggs RB, Booth FW. Protein metabolism and beta-myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am J Physiol.* 1989 Aug;257(2 Pt 2):R300-305.
40. Bruells CS, Bergs I, Rossaint R, Du J, Bleilevens C, Goetzenich A, et al. Recovery of diaphragm function following mechanical ventilation in a rodent model. *PloS One.* 2014;9(1):e87460.
41. Futier E, Constantin J-M, Combaret L, Mosoni L, Roszyk L, Sapin V, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(5):R116.

42. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013 May;39(5):801–10.
43. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 15;188(2):213–9.
44. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):518–624.
45. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-C, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2007–15.
46. Nemer SN, Barbas CSV, Caldeira JB, Guimarães B, Azeredo LM, Gago R, et al. Evaluation of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the weaning outcome. *J Crit Care.* 2009 Sep;24(3):441–6.
47. Savi A, Teixeira C, Silva JM, Borges LG, Pereira PA, Pinto KB, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. *J Crit Care.* 2012 Apr;27(2):221.e1-8.
48. Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest.* 1999 Apr;115(4):1096–101.
49. Lesage V, Gravier FE, Médrinal C, Bonnevie T. L'entraînement des muscles inspirateurs : une stratégie efficace dans le sevrage de la ventilation mécanique. *Réanimation.* 2016 May;25(S2):92–9.
50. Spadaro S, Marangoni E, Ragazzi R, Mojoli F, Verri M, Longo L, et al. A methodological approach for determination of maximal inspiratory pressure in patients undergoing invasive mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Jan;81(1):33–8.
51. Roeseler J, Sottiaux T, Lemiale V, Lesny M, Beduneau G, Bialais E, et al. Prise en charge de la mobilisation précoce en réanimation, chez l'adulte et l'enfant (électrostimulation incluse). *Réanimation.* 2013 Mar;22(2):207–18.
52. Stiller K, Phillips A, Lambert P. The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract.* 2004 Jan;20(3):175–85.
53. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):139–45.
54. Bourdin G, Barbier J, Burle J-F, Durante G, Passant S, Vincent B, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. *Respir Care.* 2010 Apr;55(4):400–7.

55. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38(11):2089–94.
56. Denehy L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med*. 2017 Jan;43(1):86–90.
57. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R74.
58. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 May 30;373(9678):1874–82.
59. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, Hawthorne G, et al. Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Jul 24;17(4):R156.
60. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, Van Pelt D, Frankel SK, Warner ML, et al. A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1101–10.
61. Connolly B, O’Neill B, Salisbury L, Blackwood B, Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. 2016;71(10):881–90.
62. Parry SM, Knight LD, Connolly B, Baldwin C, Puthuchearu Z, Morris P, et al. Factors influencing physical activity and rehabilitation in survivors of critical illness: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Intensive Care Med*. 2017 Apr;43(4):531–42.
63. Harrold ME, Salisbury LG, Webb SA, Allison GT, Australia and Scotland ICU Physiotherapy Collaboration. Early mobilisation in intensive care units in Australia and Scotland: a prospective, observational cohort study examining mobilisation practises and barriers. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Sep 14;19:336.
64. Hodgkin KE, Nordon-Craft A, McFann KK, Mealer ML, Moss M. Physical therapy utilization in intensive care units: results from a national survey. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):561-566; quiz 566-568.
65. TEAM Study Investigators, Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Feb 26;19:81.
66. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, Gaete M, Mickan S. Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(7):e0130722.

67. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):171–83.
68. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Berney S, Buhr H, Denehy L, et al. A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU\*: *Crit Care Med.* 2016 Jun;44(6):1145–52.
69. Wright SE, Thomas K, Watson G, Baker C, Bryant A, Chadwick TJ, et al. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax.* 2018 Mar;73(3):213–21.
70. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 2017 Nov;50(5):1700578.
71. Forton K, Motoji Y, Deboeck G, Faoro V, Naeije R. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular pressure-flow relationships. *J Appl Physiol.* 2016 Nov;121(5):1145–50.
72. Trinity JD, Lee JF, Pahnke MD, Beck KC, Coyle EF. Attenuated relationship between cardiac output and oxygen uptake during high-intensity exercise. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2012 Mar;204(3):362–70.
73. Lamia B, Teboul J-L, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007 Nov 22;33(12):2143–9.
74. Camargo Pires-Neto R, Fogaça Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, Fu C, Tanaka C, Caruso P, et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects--a case series. *PloS One.* 2013;8(9):e74182.
75. Ferreira LF, Koga S, Barstow TJ. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O<sub>2</sub> extraction during ramp exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2007 Dec;103(6):1999–2004.
76. Donati A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Carsetti A, Tondi S, et al. Near-infrared spectroscopy for assessing tissue oxygenation and microvascular reactivity in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2016 01;20(1):311.
77. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1106–9.
78. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, Mitsiou G, Stefanou C, Patsaki I, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):39.

79. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, et al. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 28;315(24):2694–702.
80. Stockley RC, Hughes J, Morrison J, Rooney J. An investigation of the use of passive movements in intensive care by UK physiotherapists. *Physiotherapy*. 2010 Sep;96(3):228–33.
81. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2499–505.
82. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, Mitsiou G, Stefanou C, Patsaki I, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):39.
83. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(5):R161.
84. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, Nanas S. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Med [Internet]*. 2013 Dec [cited 2018 Apr 10];11(1). Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-137>
85. Hooker SP, Figoni SF, Glaser RM, Rodgers MM, Ezenwa BN, Faghri PD. Physiologic responses to prolonged electrically stimulated leg-cycle exercise in the spinal cord injured. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Oct;71(11):863–9.
86. Fornusek C, Davis GM, Sinclair PJ, Milthorpe B. Development of an isokinetic functional electrical stimulation cycle ergometer. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. 2004 Jan;7(1):56–64.
87. Parry SM, Berney S, Warrillow S, El-Ansary D, Bryant AL, Hart N, et al. Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: a pilot case-matched control study. *J Crit Care*. 2014 Aug;29(4):695.e1-7.
88. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1;195(5):557–82.
89. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Mólken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):590–6.
90. Roche N, Aguilaniu B, Burgel P-R, Durand-Zaleski I, Dusser D, Escamilla R, et al. [Prevention of COPD exacerbation: a fundamental challenge]. *Rev Mal Respir*. 2012 Jun;29(6):756–74.

91. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 2):S28-38.
92. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet Lond Engl.* 2004 Aug 14;364(9434):613–20.
93. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 May;159(5 Pt 1):1605–11.
94. Gosker HR, Engelen MPKJ, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, Wouters EFM, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jul;76(1):113–9.
95. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Aug;158(2):629–34.
96. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):703–19.
97. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jun 15;191(12):1384–94.
98. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Mechanisms of Dyspnea during Cycle Exercise in Symptomatic Patients with GOLD Stage I Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar 15;177(6):622–9.
99. Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornputtisathaporn N, Cortés-Télles A, et al. Does the Respiratory System Limit Exercise in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jun 15;187(12):1315–23.
100. Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, et al. Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. *Eur Respir J.* 2014 Nov;44(5):1177–87.
101. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol [Internet].* 2017 Feb 22 [cited 2018 Apr 22];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00082/full>
102. Aliverti A, Macklem PT. How and Why Exercise Is Impaired in COPD. *Respiration.* 2001;68(3):229–39.
103. Agrawal R, Srivastav A, Ved M, Gupta N. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28(2):105.



104. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):429–60.
105. Bonnevie T, Gravier F-E, Leboullenger M, Médrinal C, Viacroze C, Cuvelier A, et al. Six-minute Stepper Test to Set Pulmonary Rehabilitation Intensity in Patients with COPD - A Retrospective Study. *COPD*. 2017 Jun;14(3):293–7.
106. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.
107. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Langer D, Decramer M, Gosselink R. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*. 2008 Aug;134(2):273–80.
108. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 1;172(1):19–38.
109. Bisca GW, Proença M, Salomão A, Hernandes NA, Pitta F. Minimal Detectable Change of the London Chest Activity of Daily Living Scale in Patients With COPD: *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(3):213–6.
110. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb;155(2):555–61.
111. Camillo CA, Osadnik CR, van Remoortel H, Burtin C, Janssens W, Troosters T. Effect of “add-on” interventions on exercise training in individuals with COPD: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2016 Jan;2(1):00078-2015.
112. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax*. 2000 Jul;55(7):539–43.
113. Gravier F-É, Bonnevie T, Medrinal C, Debeaumont D, Dupuis J, Viacroze C, et al. [Noninvasive ventilation during pulmonary rehabilitation in COPD patients]. *Rev Mal Respir*. 2016 Jun;33(6):422–30.
114. Watanabe K, Taniguchi Y, Moritani T. Metabolic and cardiovascular responses during voluntary pedaling exercise with electrical muscle stimulation. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Sep;114(9):1801–7.
115. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 15;191(12):1384–94.
116. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001 Nov;56(11):880–7.

117. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Mar 15;177(6):622–9.
118. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchearu ZA, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1115–22.
119. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007 Feb;62(2):115–20.
120. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 23;(2):CD003793.
121. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.
122. Morris NR, Walsh J, Adams L, Alison J. Exercise training in COPD: What is it about intensity? *Respirol Carlton Vic*. 2016 Oct;21(7):1185–92.
123. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb;155(2):555–61.
124. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, Wong KK. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 14;(5):CD007714.
125. Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, Schwedhelm A-L, Buhrow D, Jerrentrup A, et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled, Single-blind, Crossover Trial. *Chest*. 2017 Apr;151(4):795–803.
126. Hooker SP, Figoni SF, Glaser RM, Rodgers MM, Ezenwa BN, Faghri PD. Physiologic responses to prolonged electrically stimulated leg-cycle exercise in the spinal cord injured. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Oct;71(11):863–9.
127. Watanabe K, Taniguchi Y, Moritani T. Metabolic and cardiovascular responses during voluntary pedaling exercise with electrical muscle stimulation. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Sep;114(9):1801–7.
128. Medrinal C, Prieur G, Debeaumont D, Robledo Quesada A, Combret Y, Quieffin J, et al. Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in patients with COPD: protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000130.
129. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.

130. Vivodtzev I, Debigare R, Gagnon P, Mainguy V, Saey D, Dube A, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest*. 2012 Mar;141(3):716–25.
131. Minogue CM, Caulfield BM, Lowery MM. Whole body oxygen uptake and evoked knee torque in response to low frequency electrical stimulation of the quadriceps muscles:  $\dot{V}O_2$  frequency response to NMES. *J Neuroengineering Rehabil*. 2013 Jun 28;10(1):63.
132. Kern L, Condrau S, Baty F, Wiegand J, van Gestel AJR, Azzola A, et al. Oxygen kinetics during 6-minute walk tests in patients with cardiovascular and pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2014 Oct 29;14:167.
133. Baty F, Ritz C, van Gestel A, Brutsche M, Gerhard D. Modeling the oxygen uptake kinetics during exercise testing of patients with chronic obstructive pulmonary diseases using nonlinear mixed models. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jun 1;16:66.
134. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
135. R Development Core Team (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
136. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017 Mar;49(3).
137. Theurel J, Lepers R, Pardon L, Maffioletti NA. Differences in cardiorespiratory and neuromuscular responses between voluntary and stimulated contractions of the quadriceps femoris muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Aug 1;157(2–3):341–7.
138. Vivodtzev I, Rivard B, Gagnon P, Mainguy V, Dube A, Belanger M, et al. Tolerance and physiological correlates of neuromuscular electrical stimulation in COPD: a pilot study. *PloS One*. 2014;9(5):e94850.
139. Sillen MJH, Janssen PP, Akkermans MA, Wouters EFM, Spruit MA. The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study. *Respir Med*. 2008 May;102(5):786–9.
140. Sillen MJH, Franssen FME, Vaes AW, Delbressine JML, Wouters EFM, Spruit MA. Metabolic load during strength training or NMES in individuals with COPD: results from the DICES trial. *BMC Pulm Med*. 2014 Sep 2;14:146.
141. Maddocks M, Nolan CM, Man WD-C, Polkey MI, Hart N, Gao W, et al. Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Jan;4(1):27–36.
142. Saey D, Lemire BB, Gagnon P, Bombardier E, Tupling AR, Debigare R, et al. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2011 Jan;110(1):116–24.

143. Peronnet F, Aguilaniu B. [Physiological significance and interpretation of plasma lactate concentration and pH in clinical exercise testing]. *Rev Mal Respir.* 2014 Jun;31(6):525–51.
144. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Oct;111(10):2399–407.
145. Gagnon P, Bussieres JS, Ribeiro F, Gagnon SL, Saey D, Gagne N, et al. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Oct 1;186(7):606–15.
146. Paillard T, Margnes E, Maitre J, Chaubet V, Francois Y, Jully JL, et al. Electrical stimulation superimposed onto voluntary muscular contraction reduces deterioration of both postural control and quadriceps femoris muscle strength. *Neuroscience.* 2010 Feb 17;165(4):1471–5.
147. Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1991 Mar;99(3):566–71.
148. Fornusek C, Davis GM. Cardiovascular and metabolic responses during functional electric stimulation cycling at different cadences. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Apr;89(4):719–25.
149. Johnston TE, Marino RJ, Oleson CV, Schmidt-Read M, Leiby BE, Sendeck J, et al. Musculoskeletal Effects of 2 Functional Electrical Stimulation Cycling Paradigms Conducted at Different Cadences for People With Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Sep;97(9):1413–22.
150. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Miki M, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity. *Respir Care.* 2014 Feb;59(2):252–62.
151. Ngai SPC, Spencer LM, Jones AYM, Alison JA. Acu-TENS Reduces Breathlessness during Exercise in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2017;2017:3649257.
152. Camillo CA, Osadnik CR, van Remoortel H, Burtin C, Janssens W, Troosters T. Effect of “add-on” interventions on exercise training in individuals with COPD: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2016 Jan;2(1).
153. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016 Feb;47(2):429–60.
154. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011 Apr;37(4):784–90.

# Annexes

## Annexe A

### **Article :**

Bonnevie T, Gravier FE, Leboullenger M, **Medrinal C**, Viacroze C, Cuvelier A, Muir JF, Tardif C, Debeaumont D. Six-minute Stepper Test to Set Pulmonary Rehabilitation Intensity in Patient with COPD-A Retrospective Study. COPD 2017.

Droits réservés au journal « COPD ».



## Annexe B

### Article :

Gravier FE, Bonnevie T, **Medrinal C**, Debeaumont D, Dupuis J, Viacrose C, Tardif C, Muir JF. Ventilation non invasive dans la réhabilitation respiratoire du patient BPCO. Revue des Maladies Respiratoires 2016 ;33(6) :422-30.

Droits réservés au journal « Revue des Maladies Respiratoires »

## CURRICULUM VITAE

Médrinal Clément  
Groupe Hospitalier du Havre  
Avenue Pierre Mendes France  
76290 Montivilliers  
[medrinal.clement.mk@gmail.com](mailto:medrinal.clement.mk@gmail.com)  
+336.64.61.51.10  
Né le 05/10/1988  
N°d'ordre : 85267

### **Expérience professionnelle :**

---

- Juin 2010                    **Obtention du diplôme d'état de Masseur-kinésithérapeute.**
- Depuis Juin 2010        **Masseur-kinésithérapeute en Service de réanimation médico-chirurgicale et Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire au Groupe Hospitalier du Havre.**
- Depuis Janvier 2012    **Intervenant à l'IFMK de Rouen pour les cours (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année).  
Jury des soutenances du diplôme d'état de masseur-kinésithérapeute, IFMK de Rouen.**
- Depuis Janvier 2015    **Intervenant à l'IFMK de la Musse pour les cours (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année).  
Jury des soutenances du diplôme d'état de masseur-kinésithérapeute, IFMK de la Musse.**
- Depuis Février 2016    **Intervenant en réhabilitation respiratoire pour l'association Groupe Havrais d'Aide aux Handicapés Respiratoire.**
- Depuis Avril 2018       **Intervenant à l'IFMK de Berk/mer pour les cours de 3<sup>ème</sup> année.**

### **Diplômes et Formations complémentaires :**

---

- Janvier 2013              **Prix du meilleur premier article écrit en kinésithérapie.**
- Août 2013                **Diplômé de l'université de Stanford « Statistics In Medicine » (Mention « Distinction »).**
- Janvier 2014              **Diplômé de l'université de Harvard « Fundamentals of Clinical Trials ».**
- Avril 2014                **Diplômé de l'université de Duke « Human Physiology » (Mention « Distinction »).**
- Avril 2014                **Diplômé de l'université Johns Hopkins « Design and Interpretation of Clinical Trials ».**
- Avril 2014                **Formation non diplômante de l'University of California San Francisco « Nutrition for Health Promotion and Disease Prevention ».**
- Septembre 2014         **Diplômé de l'université de Melbourne « Exercice Physiology: Understanding the Athlete Within » (Mention « Distinction »).**

Octobre 2015 **Diplômé de l'université d'Amiens « Master 2 Santé Ingénierie de la Rééducation du Handicap et de la Performance Motrice »** (Mention « Bien »).

Depuis Octobre 2015 **Doctorat de science à l'Ecole Doctorale Normande en Biologie Intégrative Santé et Environnement, UPRES EA3830 Groupe de Recherche sur le Handicap Respiratoire.** Titre de thèse : Etude non invasive des réserves cardio-respiratoires, hémodynamique et musculaires au cours de l'effort physique du patient handicapés respiratoire.

#### **Membre de sociétés savantes :**

---

- Membre associé de la Société de Pneumologie de la Langue Française.
- Membre du Groupe de Travail de Kinésithérapie Respiratoire
- Membre de l'European Respiratory Society.

#### **Présentation de travaux aux congrès :**

---

Janvier 2012 **Présentation orale au 25<sup>ème</sup> congrès national de la Société de Kinésithérapie de Réanimation.**

Janvier 2012 **Participation à la présentation d'un poster scientifique au 16<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de la Langue Française.**

Février 2012 **Présentation orale au 3<sup>ème</sup> congrès international francophone étudiant de physiothérapie et de kinésithérapie.**

Mars 2012 **Présentation d'un poster scientifique au 4<sup>ème</sup> congrès de l'European Respiratory Care Association.**

Juin 2012 **Présentation orale à la 5<sup>ème</sup> Journée de Recherche en Kinésithérapie Respiratoire.**

Juin 2013 **Présentation orale à la 6<sup>ème</sup> Journée de Recherche en Kinésithérapie Respiratoire.**

Octobre 2013 **Présentation d'un poster scientifique à la 2<sup>ème</sup> Journée Francilienne de la SKR.**

Janvier 2014 **Présentation d'un Poster scientifique au 18<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de la Langue Française.**

Mai 2014 **Présentation orale à la journée de formation SKR-SRLF « Le muscle en réanimation : De la dysfonction à la rééducation ».**

Mai 2014 **Présentation orale à la journée de formation de la Société de Réanimation de la Langue Française « Ventilation et Réhabilitation ».**

Novembre 2014 **Présentation orale aux Journées Franciliennes de la SKR.**

Janvier 2015 **Présentation orale au 19<sup>ème</sup> congrès de Pneumologie de la Langue Française**

Mars 2015 **Présentation orale au 5<sup>ème</sup> congrès de l'European Respiratory Care Association.**

Janvier 2017	<b>Présentation orale au 20<sup>ème</sup> congrès de Pneumologie de la Langue Française</b>
Janvier 2017	<b>Présentation orale au congrès de la Société de Réanimation de la Langue Française</b>
Septembre 2017	<b>Présentation orale au congrès de l'European Respiratoy Society 2017</b>
Janvier 2018	<b>Présentation d'une affiche discussion au 21<sup>ème</sup> congrès de Pneumologie de la Langue Française</b>
Septembre 2018	<b>Présentation orale au congrès de l'European Respiratoy Society 2018</b>

## Publications

---

### Revues périodiques à comité de lecture national :

- **Medrinal C.** La réhabilitation précoce en réanimation : Quels résultats ? Kinésithérapie la revue, 127, 2012.
- **Medrinal C,** Lebret M, Bousta M, Nassaj A, Colas G. Effets de la station assise au bord de lit du patient intubé et ventilé. Kinésithérapie la revue, 138, 2013.
- **Medrinal C,** Gauthier M. La thérapie manuelle dans les pathologies chroniques obstructives : une revue systématique des preuves actuelles. Kinésithérapie la revue, 139, 2013.
- **Medrinal C,** Prieur G, Frenoy E. Effet de la ventilation en position verticale : à propos d'un cas de patient en réanimation. Kinésithérapie la revue, 144, 2013.
- **Medrinal C,** Prieur G. Résumé des Recommandations officielles de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society : Les concepts clés et les avancées dans la réhabilitation respiratoire. Kinésithérapie la revue, 148, 2014.
- **Medrinal C,** Prieur G, Hemerick B, Robledo Quesada A, Combret Y, Nassaj A, Dubreuil C. Effets métaboliques de l'électrothérapie couplée au cycloergomètre de lit : étude préliminaire. Kinésithérapie la Revue 2015 ;15(168) :37-41.
- Gravier FE, Bonnevie T, **Medrinal C,** Debeaumont D, Dupuis J, Viacrose C, Tardif C, Muir JF. Ventilation non invasive dans la réhabilitation respiratoire du patient BPCO. Revue des Maladies Respiratoires 2016 ;33(6) :422-30.
- **Medrinal C,** Prieur G, Robledo Quesada A, Gravier FE, Bonnevie T. La neuromyopathie de réanimation : Physiopathologie et conséquences. Kinésithérapie la Revue 2016 ; 16 (169) : 28-35.
- Lesage V, Gravier FE, **Medrinal C,** Bonnevie T. L'entraînement des muscles inspireurs : une stratégie efficace dans le sevrage de la ventilation mécanique. Réanimation 2016 ;25 :92.

Revue périodique à comité de lecture international :

- **Medrinal C**, Prieur G, Contal O, Villiot-Danger E, Doyle C, Reychler G, Quieffin J. Non-Invasive Ventilation: Evaluation of CO2 washout by intentional leaking in three recent oronasal masks. A pilot study. Minerva Anestesiologica 2015 ; 81(5) :526-532.
- Bonnevie T, Villiot-Danger JC, Gravier FE, Dupuis J, Prieur G, **Medrinal C**. Inspiratory muscle training is common in intensive care units but some training methods have uncertain efficacy: a survey of French physiotherapists. Journal of Physiotherapy, 4, 2015.
- **Medrinal C**, Prieur G, Debeaumont D, Robledo Quesada A, Combret Y, Quieffin J, Contal O, Lamia B. Comparison of oxygen uptake during cycle ergometry with and without functional electrical stimulation in COPD patients: a study protocol for a randomised, single-blind, placebo-controlled, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research 2016; 3(1).
- **Medrinal C**, Prieur G, Frenoy E, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, Gravier FE, Lamia B, Contal O. Respiratory weakness after extubation is associated with one year mortality- A prospective study. Critical Care 2016 ; 20(1): 231.
- **Medrinal C**, Prieur G, Frenoy E, Combret Y, Gravier FE, Bonnevie T, Poncet A, Robledo Quesada A, Lamia B, Contal O. Is overlap of respiratory and peripheral muscle weakness at weaning from mechanical ventilation associated with poorer outcomes? Intensive Care Medicine 2017 ;43(2) :282-3.
- Combret Y, Prieur G, LE Roux P, **Medrinal C**. Non-invasive ventilation improves respiratory distress in children with acute viral bronchiolitis: a systematic review. Minerva Anestesiologica. 2017 Jun;83(6):624–37.
- **Medrinal C**, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Effects of different early rehabilitation techniques on haemodynamic and metabolic parameters in sedated patients: protocol for a randomised, single-blind, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research 2017 ; 4(1) :e000173.
- Bonnevie T, Gravier FE, Leboullenger M, **Medrinal C**, Viacroze C, Cuvelier A, Muir JF, Tardif C, Debeaumont D. Six-minute Stepper Test to Set Pulmonary Rehabilitation Intensity in Patient with COPD-A Retrospective Study. COPD 2017.
- Prieur G, **Medrinal C**, Combret Y, Quesada AR, Prieur F, Quieffin J, et al. Effect of high-flow nasal therapy during acute aerobic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease after exacerbation: protocol for a randomised, controlled, cross-over trial. BMJ Open Respiratory Research. 2017;4(1):e000191.
- **Medrinal C**, Prieur G, Combret Y, Quesada AR, Bonnevie T, Gravier FE, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Reliability of respiratory pressure measurements in ventilated and non-ventilated patients in ICU: an observational study. Annals of Intensive Care. 2018;8(1):14.
- Bonnevie T, Gravier F-E, Debeaumont D, Viacroze C, Muir J-F, Cuvelier A, Netchitaïlo M, Roy AL, Quieffin J, Marques MH, **Medrinal C**, Dupuis J, Tardif C. Home-based Neuromuscular Electrical Stimulation as an Add-on to Pulmonary Rehabilitation Does Not Provide Further Benefits in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Randomized Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018 (in press).

- **Medrinal C**, Prieur G, Combret Y, Quesada AR, Debeaumont D, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Quieffin J, Contal O, Lamia B. Functional Electrical Stimulation-A New Therapeutic Approach to Enhance Exercise Intensity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients : A Randomized, Controlled Crossover Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018 (in press).
- **Medrinal C**, Combret Y, Prieur G, Robledo Quesada A, Bonnevie T, Gravier FE, Dupuis Lozeron E, Frenoy E, Contal O, Lamia B. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. Critical Care. 2018 ;22(1):110.
- Combret Y, **Medrinal C**, Prieur G, Robledo Quesada A, Le Roux P, Reychler G. Effect of backpack carrying on forced vital capacity in cystic fibrosis: A randomized crossover-controlled trial. PLoS One. 2018 May 9;13(5):e0196750.

### **Organisation de Journées scientifiques et Formations**

---

Mai 2014	<b>Journée SKR-SRLF « Le muscle en réanimation : De la dysfonction à la rééducation ».</b>
Mai et Novembre 2015	<b>GTK/SPLF : Formation Ventilation Non Invasive pour les Kinésithérapeutes</b>

Fait à Le Havre, Le 02/05/2018





## Résumé

La capacité musculaire et la performance à l'effort des patients sont devenues des enjeux prioritaires dans la prise en soins des pathologies respiratoires aiguës ou chroniques. Il est maintenant bien établi que dans les secteurs de réanimation ou de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive, la fonction musculaire est un facteur indépendamment associé au pronostic vital des patients. Les investigations pour l'étude des réserves cardio-respiratoires et musculaires sont primordiales pour optimiser la prise en soins des patients.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons recherché à explorer de façon non invasive les capacités des patients à déployer leur réserve cardio-circulatoire et respiratoire au cours de différentes situations d'effort (du sevrage de la ventilation mécanique au réentraînement à l'effort).

Dans la première partie nous avons observé sur 124 patients intubés en cours de sevrage de la ventilation mécanique leur force musculaire inspiratoire. Nous avons défini la faiblesse des muscles respiratoires par une pression inspiratoire maximale inférieure à 30 cmH<sub>2</sub>O. Nous avons observé que la faiblesse musculaire inspiratoire était un facteur indépendamment associé à la mortalité à un an de l'extubation. Ensuite nous avons montré sur 90 patients que la mesure des pressions respiratoires maximales effectuée via une sonde d'intubation étaient fiables. Pour finir nous avons différenciés l'atteinte musculaire inspiratoire et l'atteinte musculaire périphérique sur 99 patients et nous avons observés qu'une atteinte combinée était associée à une augmentation de la mortalité à court terme.

Dans la seconde partie nous avons évalué la réponse cardio-vasculaire et la microcirculation musculaire de 20 patients intubés et sédatisés au cours de 4 techniques de réhabilitation précoce. Nous avons constaté que 3 techniques sur 4 augmentaient peu le métabolisme à l'effort. Seule une technique combinant mouvement et contraction musculaire induite par stimulation électrique (FES-Cycling) induisait une réponse physiologique suggérant une activité musculaire plus intense.

Dans la dernière partie, nous avons étudié la FES-Cycling dans le cadre d'une séance de réentraînement à l'effort d'intensité modérée (50% de la VO<sub>2pic</sub>) sur 25 patients BPCO. Comparativement à un placebo, la FES-Cycling entraînait une augmentation de la VO<sub>2</sub> au cours de l'effort sans augmentation de la dyspnée ressentie, suggérant une intensité de travail atteinte plus importante.

Ainsi, nous avons utilisé plusieurs méthodes non invasives pour étudier et optimiser la condition musculaire des patients handicapés respiratoire au cours de l'effort.

Mots Clés : Effort, Evaluation, Insuffisance Respiratoire, Métabolisme, Muscle, Réhabilitation

## Abstract

Muscular and exercise capacities of patients have become priority issues in taking care in acute or chronic respiratory disease. It is now well established in Intensive Care Unit or Chronic Obstructive Pulmonary Disease that muscle function is an independently factor associated with the prognosis of patients. Investigations for the study of cardiorespiratory and muscle reserves are essential to optimize the taking care of patients. As part of this thesis, we sought to explore by non-invasive ways the ability of patients to deploy their cardiopulmonary reserve during different conditions (to weaning from mechanical ventilation to pulmonary rehabilitation).

In the first part we observed the inspiratory muscle strength on 124 intubated patients during weaning from mechanical ventilation. We have defined the weakness of the respiratory muscles by a maximum inspiratory pressure less than 30 cmH<sub>2</sub>O. We observed that the inspiratory muscle weakness at extubation was an independently factor associated with one year-mortality. Then we have shown on 90 patients that the maximum respiratory pressure measurement via a tube were reliable. Finally we have differentiated the inspiratory muscle damage and peripheral muscle weakness on 99 patients and we have seen that an overlap weakness was associated with an increase in the short term mortality.

In the second part we evaluated the cardiovascular response and muscle microcirculation of 20 sedated patients and under mechanical ventilation during 4 early rehabilitation techniques. We have found that 3 techniques on 4 did not alter metabolism to the effort. Only one technique combining movement and muscle contraction induced by functional electrical stimulation (FES-Cycling) induced a physiological response suggesting efficient muscle activity.

In the last part, we studied on 25 COPD patients the FES-Cycling in a single session of pulmonary rehabilitation at a moderate intensity (50% of the VO<sub>2peak</sub>). Compared to placebo, the FES-Cycling training increased VO<sub>2</sub> during exercise without increased the perceived dyspnoea, suggesting an intensity reached more important.

Thereby, we used several non-invasive methods to study and optimize the muscle condition during exercise of respiratory disabled patients.

Key Words : Effort, Evaluation, Metabolisme, Muscle, Rehabilitation, Respiratory disease