



**HAL**  
open science

# Effet de l'assistance ventilatoire pendant l'exercice sur la fatigue et l'endurance musculaire des membres inférieurs chez le patient atteint de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Pierre Labeix

► **To cite this version:**

Pierre Labeix. Effet de l'assistance ventilatoire pendant l'exercice sur la fatigue et l'endurance musculaire des membres inférieurs chez le patient atteint de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSES046 . tel-03223073

**HAL Id: tel-03223073**

**<https://theses.hal.science/tel-03223073v1>**

Submitted on 10 May 2021

**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.



N°d'ordre NNT : 2020LYSES046

## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Opérée au sein de  
**L'Université Jean Monnet**

**Ecole Doctorale 488**  
**Science, ingénierie, Santé**

**Spécialité de doctorat** : Motricité Humaine et Handicap

**Discipline**: Santé – Physiologie Respiratoire - Exercice

Soutenue publiquement le 10/12/2020, par :

**Pierre Labeix**

---

# **Effet de l'assistance ventilatoire pendant l'exercice sur la fatigue et l'endurance musculaires des membres inférieurs chez le patient atteint de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive**

---

Devant le jury composé de :

Docteur Vivodtzev Isabelle, Université de Paris Sorbonne

Présidente

Professeur Cuvelier Antoine, Université de Normandie, Rouen

Rapporteur

Docteur Borel Jean Christian, HDR Agiradom, Grenoble

Rapporteur

Docteur Court Fortune Isabelle, CHU de Saint-Etienne

Examinatrice

Docteur Vivodtzev Isabelle, Université de Paris Sorbonne

Examinatrice

Professeur Féasson Léonard, Université de Saint-Etienne

Directeur de thèse

Professeur Costes Frédéric, Université Clermont Auvergne

Co-directeur





## Résumé

Parmi les traitements recommandés dans la Broncho pneumopathie Chronique obstructive, la réhabilitation respiratoire a montré une efficacité indéniable pour diminuer la dyspnée et améliorer la qualité de vie. Pourtant, les patients les plus sévères n'ont pas la possibilité de réaliser un effort suffisant pour induire une adaptation physiologique. L'ajout d'une ventilation non invasive (VNI) pendant les efforts, permet d'augmenter l'endurance à l'exercice, de diminuer la dyspnée. Son utilisation au cours d'une réhabilitation respiratoire permet une augmentation de la charge d'entraînement. Cependant la sélection des patients pouvant bénéficier le plus de la VNI à l'exercice reste empirique.

La question est donc de discriminer les patients qui s'améliorent le plus lors d'un effort avec la VNI en utilisant un test simple, réalisable en pratique courante et de chercher un lien potentiel entre efficacité de la VNI et augmentation de la charge de travail pendant la réhabilitation.

Dans une première étude, à l'aide du test simple de maintien d'une extension du genou contre résistance réalisé après un exercice de pédalage, nous avons montré que l'application d'une VNI au cours de l'effort permettait de diminuer la fatigue musculaire du quadriceps. Nous avons également trouvé qu'un tiers des patients ne présentaient pas d'amélioration de la fatigue musculaire avec VNI, suggérant que ce test pouvait servir à discriminer les patients pouvant bénéficier de l'entraînement avec VNI.

Dans une deuxième étude, nous avons entraîné avec une VNI, des patients BPCO sévères présentant une limitation ventilatoire à l'effort afin de montrer un lien entre charge d'entraînement et efficacité de la VNI pour améliorer l'endurance du quadriceps. Nous avons confirmé les premiers résultats de la première étude et montré que l'entraînement avec VNI permettait d'augmenter la durée des efforts avec ou sans aide inspiratoire et que l'effet de prévention de la fatigue post-exercice avec VNI persistait après entraînement. Nous n'avons pas retrouvé de relation entre efficacité de la VNI et charge d'entraînement.

Nos travaux suggèrent que la diminution du travail respiratoire avec VNI à l'exercice a un effet sur la performance des muscles périphériques et que cet effet persiste après réhabilitation respiratoire.

Mots clés: Ventilation non invasive – réhabilitation respiratoire – BPCO – fatigue musculaire.

## Abstract

Among the treatments recommended in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), respiratory rehabilitation has shown undeniable effectiveness in reducing dyspnea and improving quality of life. However, the most severe patients do not have the possibility to make sufficient effort to induce physiological adaptation. The addition of noninvasive ventilation (NIV) during efforts, allows increasing exercise endurance and decreasing dyspnea. Its use during respiratory rehabilitation allows an increase of the training load. However, the selection of patients who can benefit the most from NIV during exercise remains empirical.

The question is therefore to discriminate the patients who improve the most during an effort with NIV using a simple test achievable in current practice and to seek after a relationship between the NIV-induced prevention of post-exercise quadriceps fatigue and the training load during the PR program with the adjunct of noninvasive ventilation.

In a first study, using a simple test of knee extension maintenance against resistance carried out after a cycling exercise, we showed that the application of NIV during exercise reduced quadriceps muscle fatigue. We also found that one third of the patients did not show an improvement in muscle fatigue with NIV, suggesting that this test could be used to discriminate between patients who could benefit from NIV training.

In a second study, we trained severe COPD patients with ventilatory effort limitation with NIV to show a link between training load and the effectiveness of NIV in improving quadriceps endurance. We confirmed the initial results of the first study and showed that training with NIV increased the duration of effort with or without inspiratory support and that the prevention effect of post-exercise fatigue with NIV persisted after training. We did not find a relationship between NIV effectiveness and training load.

Our work suggests that the decrease in respiratory work with NIV during exercise has an effect on peripheral muscle performance and that this effect persists after respiratory rehabilitation.

Keywords: Noninvasive ventilation - Pulmonary Rehabilitation - COPD - muscle fatigue.

## Remerciements

Une Thèse de doctorat est un travail de longue haleine, qui demande du temps, de l'implication, il s'agit d'une course de fond pour laquelle il faut du souffle. Ce travail, je l'ai construit auprès de personnes qui en avaient beaucoup, de souffle, et qui m'ont suivi jusqu'au bout, mais je l'ai construit aussi auprès de patients qui n'en avaient plus et qui m'ont tout de même suivi jusqu'au bout.

Merci à mon directeur de thèse, Professeur Frédéric COSTES. Merci de m'avoir suivi dans ce parcours, en Master puis en Doctorat. Vous m'avez insufflé l'envie d'aller chercher la cause physiologique de chaque manifestation clinique, envie d'influencer la clinique grâce à la connaissance physiologique. Je vous remercie pour votre rigueur, mais surtout pour votre bienveillance et extrême patience à mon égard au cours de ces années. Avouez que je vous ai fait faire quelques cheveux blancs ?

Je souhaitais remercier particulièrement deux personnes sans qui ces remerciements n'existeraient probablement pas.

Merci, merci, merci à ma marraine et tante, ou comme on dit à Sainté : tatan Evelyne de m'avoir accompagné et encouragé, d'avoir cru en moi pendant toutes mes études, en école de kinésithérapie et après, je te dois tellement.

ET merci au Docteur Isabelle COURT FORTUNE qui a été la première à me faire confiance dans la prise en charge des patients insuffisants respiratoires alors que je n'y connaissais pas grand-chose, qui m'a aidé à comprendre la pathologie respiratoire, qui m'a encouragé pour continuer à évoluer dans ma pratique et qui ne m'en a même pas voulu quand j'ai un peu abandonné le service de pneumologie pour la réhabilitation respiratoire. Merci Isabelle d'avoir également accepté d'être examinatrice de ce travail de thèse.

Merci au Professeur Leonard FEASSON d'avoir pris le relais dans la direction de ma thèse. Je vous remercie vraiment d'avoir su me booster quand il le fallait, merci pour votre supervision, votre soutien et votre patience pendant toutes ces années.

Merci au Professeur Antoine CUVELIER et au Docteur Jean-Christian BOREL d'avoir accepté d'être rapporteurs et de porter sur ce travail votre regard d'expert dans le domaine de la réhabilitation respiratoire et de la ventilation.

Merci au Docteur Isabelle VIVODTZEV d'avoir accepté d'examiner mon travail et de prendre part à ce jury de thèse. Vos connaissances attestées dans le domaine de la réhabilitation sont un atout pour ce travail.

Mille mercis aux patients qui ont supportés mes facéties pendant leurs séances de réhabilitation, merci d'avoir accepté de collaborer aussi gentiment. Un GRAND merci particulier aux patients piliers de la rééducation, ceux qui m'ont suivi pendant de nombreuses années et qui se sont montrés toujours proches et bienveillants : Merci Odette, Eliane, Alberto, Franck et l'ARL. Une pensée à ceux qui sont partis trop tôt; Yves H., Jean C., Louis V., Jean Louis A.

Merci également aux collègues du service de rééducation cardio-respiratoire du CHU de Saint-Etienne ; merci Professeur Frédéric ROCHE, d'être toujours aussi disponible pour répondre à mes questions. Merci Docteur Stéphanie BALLEREAU-CHOMETTE, d'avoir été attentive aux critères qui m'ont permis d'inclure de nombreux patients. Merci aux éducateurs APA Ivan, Maxence, et plus particulièrement à Manon qui m'a soutenu et supporté (dans les deux sens du terme). Merci aux infirmières et à la technicienne du service Laure, Isabelle, Sally, Delphine. Une mention spéciale pour Michelle, ma Gueguette, tu as presque autant souffert que moi lors de cette thèse, merci de m'avoir encouragé et motivé, je te serai indéfiniment reconnaissant.

Merci au Docteur Mathieu BERGER d'avoir proposé et accepté de relire tous mes écrits.

Merci à Alexandra ASSANOVNA ELBAKYAN qui m'a permis d'avoir accès aux publications universitaires indispensables à la rédaction de ce travail.

Merci à tout le service de pneumologie, ASH, AS, IDE, cadres de santé, internes et médecins. Je ne peux pas tous vous citer ici, mais vous savez tous combien je suis heureux de vous connaître et de travailler à vos côtés. Pour moi vous êtes LE meilleur service du CHU.

Merci à mes collègues kinésithérapeutes et cadres de santé, à ceux qui m'ont soutenu et encouragé, en particulier ma presque binôme Chrystelle. A Christine qui aurait été heureuse de me voir finir ce travail.

Merci François et Amandine d'avoir corrigé mes élucubrations.

Merci ma Chérie de me supporter au quotidien. A mes enfants, Lise, Baptiste et Colin, je vous aime plus que tout.

A mon père. Tu me manques.



## *Citations importantes pour moi*

"Primum non nocere"

(Origine incertaine adaptée du serment d'Hippocrate)

"Ce qui ne me tue pas me rend plus fort"

(Friedrich Nietzsche)

"Arrête de rêver Pierre! Travaille!"

(Ma tante)

"On doit exiger de moi que je cherche la vérité, mais non  
que je la trouve."

(Diderot Denis)

## *Publications et communications*

### **Etude 1:**

**"Quadriceps endurance increases following cycling exercise with non-invasive ventilation in moderate to severe COPD patients. A non-randomized controlled study"** *Labeix P*, Berger M, Court Fortune I, Feasson L, Verges S, Costes F. **Article publié** : *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2461-2468. <https://doi.org/10.2147/COPD.S216347>

**"Non invasive ventilation during exercise prevents quadriceps fatigue in severe COPD patients"** *Labeix P*, Berger M, Costes F : **Communication orale** au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Amsterdam (Pays-Bas) en 2015. *European Respiratory Journal* 46 (suppl 59) OA4956. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.OA4956>

**"Influence de la fonction musculaire périphérique sur l'amélioration de la tolérance à l'effort avec une aide inspiratoire chez le patient BPCO sévère"** *Labeix P*, Berger M, Costes F: **Poster affiché** lors du congrès Alvéole SPLF à Nantes en 2014.

### **Etude 2:**

**"The effect of a pressure ventilatory support on quadriceps endurance is maintained after exercise training in severe COPD Patients. A randomized, cross over study"** *Labeix P*, Court Fortune I, Muti D, Berger M, Chomette Ballereau S, Feasson L, Costes F. : **article soumis** à *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*

**"Effet de la réhabilitation respiratoire avec ventilation non invasive sur l'endurance du quadriceps chez les patients BPCO sévères"** *Labeix P*, Berger M, Muti D, Court Fortune I, Ballereau-Chomette S, Barthélémy J.C, Costes F : **poster affiché et communication orale** au congrès Alvéole SPLF à Nantes en 2018.

**"The effect of inspiratory pressure support on quadriceps endurance is blunted after pulmonary rehabilitation in severe COPD patients"** *Labeix P*, Berger M, Muti D, Court Fortune I, Ballereau-Chomette S, Barthélémy J.C, Costes F : **Communication orale** au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Milan (Italie) en 2017. *European Respiratory Journal* 50 (suppl 61) OA4670; <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.OA4670>

### **Etude 3:**

"Influence of hypercapnia on the effect of non invasive ventilation during exercise in COPD patients" *Labeix P*, Berger M, Court Fortune I, Muti D, Ballereau-Chomette S, Costes F : **Poster affiché** au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Paris (France) en 2018. European Respiratory Journal 52 (suppl 62) PA4138; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4138>

### **Autres posters affichés en premier auteur**

"Impact of Inspiratory Muscle Training on Obstructive Sleep Apnea in Coronary Artery Disease Patients. The RICAOS study: preliminary results" *Labeix P.*, Berger M., Iddir H., Roche F., Hupin D. : **Poster affiché** aux congrès; International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, (ISPRM) à Paris en juillet 2018 et au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Paris en septembre 2018. European Respiratory Journal 52 (suppl 62) PA4350; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4350>

"Impact du renforcement des muscles inspiratoires et expiratoires sur les apnées/hypopnées obstructives du sommeil chez le patient coronarien. Etude RICAOS : résultats préliminaires." *Labeix P.*, Berger M., Chafik I., Roche F., Hupin D. : **Poster affiché** aux Journées Nationales du Groupe Exercice Réadaptation et Sport (GERS) en septembre 2017 à Lyon, Lauréat des prix du meilleur poster de la session et meilleur poster du congrès.

### **Autres communications**

"Effect of exercise training on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial" Berger M, Raffin J, Pichot V, Hupin D, Garet M, *Labeix P*, Costes F, Barthélémy J-C, Roche F. **Article Scand J Med Sci Sports. 2019 Aug;29(8):1254-1262. doi: 10.1111/sms.13447.**

"Supervised Community Physical Activity Program As An Effective Treatment in Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial" Berger M, Barthélémy J-C, Hupin D, *Labeix P*, Donnat M, Iddir H, Costes F, Roche F. : **Poster discussion** au congrès American Thoracic Society (ATS) San-Diego (US) 2018

"Obstructive sleep apnea syndrome in cardiac rehabilitation patients" Hupin D, Pichot V, Berger M, Raffin J, *Labeix P*, Maudoux D, Barthélémy J-C, Roche F; **Poster affiché** au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Paris en septembre 2018.

"Effect of a 9-month supervised physical activity program on moderate obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial" Berger M, Hupin D, Costes F, Raffin J, Chomette-Ballereau S, Labeix P, Donnat M, Iddir H, Sforza E, Barthélémy JC, Roche F. **Poster** au congrès Sleep and Breathing 2017: ERJ open research 2017 Marseille (France), 3:p23.

"Does Subjective Sleep Affect Bone Mineral Density in Older People with Minimal Health Disorders? The PROOF Cohort" Saint Martin M, Labeix P, Garet M, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F, Sforza E. **Article** J Clin Sleep Med. 2016 Nov 15;12(11):1461-1469. doi: 10.5664/jcsm.6266.

"Effet de neuf mois d'un programme d'activité physique dans le traitement du syndrome d'apnées hypopnées du sommeil modéré : une étude contrôlée randomisée" Berger M, Labeix P, Raffin J, Hupin D, Chomette-Ballereau S, Barthélémy J-C, Sforza E, Roche F : **Communication orale** au congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) à Strasbourg (France) 2016.

"Questionnaire de Berlin versus STOP-BANG dans le dépistage clinique du syndrome d'apnée obstructive du sommeil" Berger M, Labeix P, Hupin D, Barthélémy J-C, Sforza E, Roche F : **Poster affiché** au congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) à Nantes (France) 2015. Médecine du Sommeil : 41 13(1):46 March 2016.

"Heart rate recovery after pulmonary rehabilitation is associated with improvement of autonomic nervous system, quality of life and daily physical activity" Berger M, Labeix P, Barthelemy J-C, Roche F, Costes F. **Poster discussion** au Congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Munich (Allemagne) en 2014. European Respiratory Journal 44 (Suppl 58) P4888.



## Liste des abréviations

AI : Aide inspiratoire

APT: Adénosine tri-phosphate

ATS: American Thoracic Society

BPCO: Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CAT: COPD Assesment Test.

CD4 – CD8: récepteurs des Lymphocytes T Cluster de Différenciation 4 ou 8.

CI: Capacité Inspiratoire. / IC : Inspiratory Capacity

CMV: Contraction maximale volontaire

CO<sub>2</sub>: Dioxyde de carbone

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure: Pression positive continue

CPT: Capacité Pulmonaire Totale. / TLC : Total Lung Capacity

CRF: Capacité Résiduelle Fonctionnelle =EELV: End Expiratory Lung Volume en anglais

CRP: C-reactive protein

CS: Citrate synthase

CV: Capacité Vitale

CVF: Capacité Vitale Forcée. / FVC : Forced Vital Capacity

DEP: Débit Expiratoire de Pointe

DLCO: Coefficient de diffusion du monoxyde de carbone

EFR: Exploration Fonctionnelle Respiratoire.

EFX: Epreuve Fonctionnelle à l'exercice

EPAP : Expiratory Positive Airway pressure : PEP

ERS: European Respiratory Society

FR: Fréquence respiratoire

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

HADH: 3-hydroxyle CoA desydrogenase

HTAP: Hyper Tension Artériel Pulmonaire

ICS: Corticoïdes inhalés

IL6 – IL8: Interleukin 6, Interleukin 8

IMC: Indice de Masse Corporelle. / BMI: Body Mass Index en anglais

IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure

LABA:  $\beta$ 2-mimétique longue durée d'action

LAMA: Anti-cholinergiques de longue durée d'action

mMRC: échelle de dyspnée modified Medical Research Council

O<sub>2</sub>: Oxygène

PaO<sub>2</sub>: Pression partielle artérielle en O<sub>2</sub>

PaCO<sub>2</sub>: Pression partielle artérielle en CO<sub>2</sub>

PAV: Proportional Assisted Ventilation = ventilation assistée proportionnelle

PEP : Pression Expiratoire Positive. / EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure

PEPi: Pression Expiratoire Positive intrinsec (parfois appelé auto-PEP)

PetCO<sub>2</sub>: Pression transcutanée en CO<sub>2</sub>

Pmax: Puissance maximale

PS : Pressure Support

ROS: Reactive Oxygen Species, Dérivés Réactifs de l'Oxygène

SpO<sub>2</sub>: Saturation transcutanée en O<sub>2</sub>

Timax: Temps inspiratoire maximal

TNF –  $\alpha$ : Tumor necrosis Factor / Facteur de nécrose tumorale alpha

TwQ: Twitch musculaire du Quadriceps, pic de force par stimulation magnétique

$\dot{V}A/\dot{Q}$ : Rapport Ventilation alvéolaire / perfusion pulmonaire

VEMS: Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde. / FEV1 : Forced Expiratory Volume in 1 second

$\dot{V}CO_2$ : débit expiré du CO<sub>2</sub>

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ : Rapport ventilation / débit expiré du CO<sub>2</sub>

VD: Espace Mort

VNI: Ventilation Non Invasive

$\dot{V}O_{2max}$ : Consommation maximale d'oxygène

VR: Volume Résiduel

VRE: Volume de Réserve Expiratoire. / ERV : Expiratory Reserve Volume

VRI: Volume de Réserve Inspiratoire

VS: Ventilation spontanée

VT: Volume Courant

# Sommaire

Introduction générale .....	19
Revue de la bibliographie .....	22
I.  La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive .....	22
A.  La maladie pulmonaire primitive .....	23
1)  Physiopathologie .....	26
2)  Rôle de l'inflammation chronique.....	29
3)  Rôle du stress oxydatif.....	32
B.  Conséquences ventilatoires.....	34
1)  Adaptation ventilatoire au repos .....	34
2)  Dyspnée.....	39
3)  Conséquences sur les échanges gazeux.....	44
II.  BPCO : Maladie musculaire secondaire .....	45
A.  Anomalies des muscles locomoteurs.....	45
1)  Atrophie des muscles locomoteurs .....	46
2)  Typologie des muscles locomoteurs .....	47
3)  Capillarisation .....	48
4)  Métabolisme musculaire .....	49
5)  Faiblesse des muscles des membres inférieurs.....	51
6)  Fatigue musculaire et fatigabilité.....	53
B.  Anomalies musculaires diaphragmatiques .....	56
1)  Adaptation morphologique du diaphragme .....	56
2)  Atrophie musculaire.....	58
3)  Typologie musculaire.....	58
4)  Capillarisation et Métabolisme .....	59
C.  Etiologie des anomalies musculaires.....	62
D.  Conséquences.....	66
E.  Adaptations à l'exercice : .....	70
1)  Capacité maximale aérobie .....	70
2)  Adaptations ventilatoires à l'exercice:.....	71
3)  Hyperinflation dynamique et débit cardiaque à l'effort.....	73
III.  Traitements.....	75
A.  Arrêt du tabac.....	75
B.  Traitements médicamenteux .....	75

C. Oxygénothérapie.....	76
IV. Réentraînement à l'effort et réhabilitation respiratoire .....	79
A. Modalités "classiques" .....	83
B. Les adjuvants au réentraînement .....	86
1) Electrostimulation .....	86
2) Entraînement des muscles respiratoires .....	88
C. Les modalités "optimisées" .....	89
1) Effet de l'oxygène et de l'Héliox.....	89
2) Effets de la ventilation non invasive.....	91
V. Conclusion de la revue de littérature.....	106
Travaux de recherche .....	108
I. Objectifs de la thèse .....	108
II. Matériels et méthodes.....	109
III. Etude 1.....	120
IV. Etude 2.....	131
Discussions et perspectives.....	151
Bibliographie .....	157
ANNEXES.....	186
Annexe 1 :.....	188
Annexe 2.....	196



## Introduction générale

Le Poumon, organe noble du corps humain, dont le rôle premier, tant sur le côté anatomique que physiologique, est d'apporter de l'oxygène aux différents tissus et organes du corps. A cet effet, il transporte mécaniquement de l'air, puis permet de prélever l'oxygène ( $O_2$ ) présent pour le transférer aux capillaires sanguins qui vont le transporter dans l'ensemble du corps. Dans le même temps, il rejette le dioxyde de carbone ( $CO_2$ ), déchet du métabolisme.

Ce transport d'air ou ventilation pulmonaire résulte d'une interaction mécanique efficace entre les muscles respiratoires, les structures osseuses (cage thoracique) et les structures viscérales (poumon, cœur et abdomen). Cette mécanique peut être perturbée et doit se modifier s'il existe des malformations ou des déformations brutales. Les muscles et les poumons vont se modifier progressivement en fonction des malformations acquises (e.g. les cypho-scolioses) ou lors des variations de morphologie. Le poumon s'adapte lui aussi à l'environnement qui l'entoure, selon les besoins du corps en  $O_2$  lors des efforts physiques, ou encore suivant les variations de température et d'humidité ambiante. Dans une certaine mesure, la mécanique ventilatoire s'adapte aux contraintes externes.

Mais qu'en est-il lorsque celui-ci est soumis régulièrement et de manière importante à des agents chimiques irritants et de très petites tailles, par l'exemple lors d'inhalation quotidienne de fumée toxiques (pollution, solvants et tabac)? Le poumon possède une capacité de défense et d'adaptation, mais si l'agression est trop prononcée et trop répétée, la structure elle-même va être profondément modifiée. C'est ce qu'il se passe dans les pathologies respiratoires obstructives et en particulier la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou BPCO, qui touche comme son nom l'indique, la paroi bronchique mais aussi la structure pulmonaire elle-même.

La BPCO va modifier l'architecture pulmonaire ce qui va perturber la mécanique ventilatoire. Cette mécanique va s'adapter aux contraintes internes mais perdre en contre partie de son efficacité. Les patients atteints de BPCO, vont voir leur capacité d'adaptation respiratoire diminuer, pouvant conduire dès les premiers temps de la maladie, à une incapacité à fournir un effort physique intense identique à ceux d'un individu sain, Si l'arrêt de l'agent irritant n'est pas obtenu, la maladie va évoluer

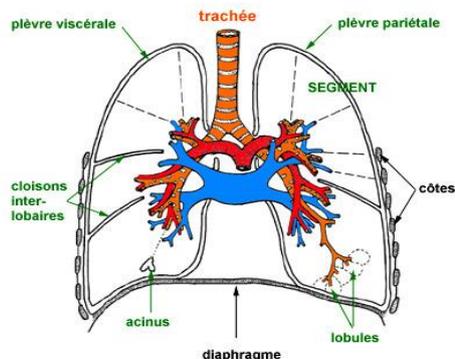
lentement, à bas bruit, et les capacités physiques du patient vont diminuer petit à petit jusqu'à ce que le moindre effort devienne pénible. A partir de ce moment, le patient sera en situation de handicap avec un impact certain sur sa vie quotidienne. De là vient tout l'intérêt d'une prise en charge précoce, et adaptée. La réadaptation respiratoire à l'effort dès les premiers symptômes physiques est donc particulièrement nécessaire, et il en va de même pour les patients les plus sévèrement atteints d'un point de vue respiratoire.

Dans les traitements de la BPCO, l'arrêt du tabac juggle l'évolution de la maladie, les traitements pharmacologiques améliorent les symptômes respiratoires et le réentraînement à l'effort améliore la condition physique et diminue les symptômes. Cependant lorsque l'atteinte est importante la maladie provoque des lésions qui doivent être suppléées, et l'oxygénothérapie peut être proposée en cas d'hypoxémie chronique. En cas d'hypoventilation alvéolaire, une ventilation non invasive (VNI) peut être proposée aux patients atteints des formes les plus graves.

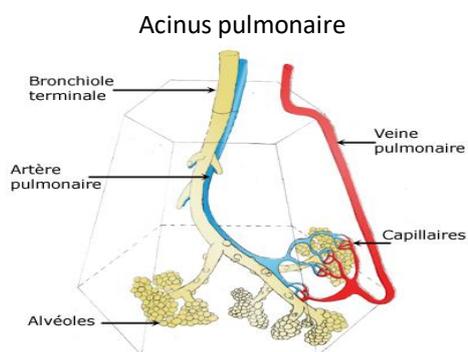
Nous allons voir à travers une revue de la littérature, la physiopathologie de la BPCO, ses conséquences respiratoires et systémiques. Nous verrons ensuite les traitements proposés aux patients atteints de BPCO et nous développerons la réhabilitation respiratoire puis plus particulièrement le réentraînement à l'effort avec une ventilation non invasive chez les patients insuffisants respiratoires obstructifs les plus sévèrement atteints.

Avant tout, un petit rappel succinct de l'anatomie pulmonaire est proposé en encadré 1 ci-dessous.

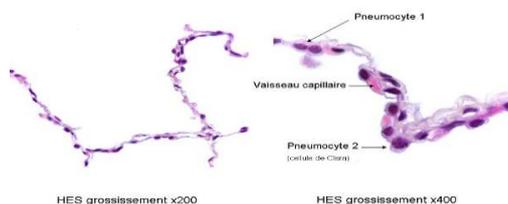
## Encadré 1: anatomie pulmonaire



L'écoulement de l'air dans les 16 premières divisions se fait par convection des gaz, après la 17<sup>ème</sup> division, les échanges gazeux sont possibles et l'écoulement s'opère par diffusion des gaz jusqu'à la partie terminale appelée acinus et contenant les sacs alvéolaires ainsi que les capillaires sanguins



L'alvéole pulmonaire



**Anatomie pulmonaire:** 2 poumons séparés par le médiastin. Le poumon droit constitué de 3 lobes, le poumon gauche constitué de 2 lobes.

Les voies aériennes supérieures amènent l'air via la trachée vers les différentes divisions bronchiques. Par dichotomie, chaque bronche donne naissance à 2 bronches de diamètres inférieurs et ce jusqu'à 23 divisions.

ZONE DE CONDUCTION	Trachée	0
		1
	arbre bronchique	2
	bronchioles	3
		4
	bronchioles terminales	↓
TRANS	bronchioles respiratoires	17
		18
		19
		20
ZONE RESP.	conduits alvéolaires	21
		22
	sacs alvéolaires	23

Afin d'assurer un maximum d'échange gazeux, il faut que les gaz puissent diffuser facilement de la paroi alvéolaire vers les capillaires sanguins. Pour cela, l'épithélium alvéolaire est extrêmement fin, de l'ordre de 0,1 à 0,2  $\mu\text{m}$ . Il est constitué à 90% de pneumocytes de type I.

Pour assurer une parfaite cohésion des alvéoles entre elles, leur surface est recouverte d'une substance tensio-active, le surfactant pulmonaire.

Enfin, l'interstitium intervalvéolaire permet de soutenir l'architecture des alvéoles. Il est constitué de tissu conjonctif lâche et surtout de tissu élastiques: l'élastine. Le poumon est donc, dans une certaine mesure, capable de s'étirer et de retourner à son état initial

# Revue de la bibliographie

## I. La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

Le terme de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) regroupe un ensemble de pathologies respiratoires : la bronchite chronique, l'emphysème et certaines formes d'asthme chronique.

Dans le monde, la BPCO est un problème de santé public majeur, en augmentation constante depuis plus de 25 ans : entre 1990 et 2015, sa prévalence a augmentée de plus de 44%, avec plus de 174.5 millions de malades (environ 105 millions d'homme pour 70 millions de femmes) soit 4 à 10% de la population mondiale adulte. Une étude récente estime à 3.2 millions le nombre de morts dus à la BPCO en 2015 dans le monde. C'est une progression de plus de 11% depuis 1990 en raison (entre autres facteurs) de la croissance et du vieillissement de la population (Soriano et al. 2017). En 2005, l'OMS classait la BPCO 5<sup>ème</sup> cause de mortalité par maladie dans le monde et prévoyait qu'elle se classe 3<sup>ème</sup> en 2020. En 2015 la BPCO se place déjà en 4<sup>ème</sup> position (WHO 2017) : néanmoins, la progression mondiale de cette maladie ne s'explique pas uniquement par le nombre croissant de fumeurs. L'implication du tabac dans le développement de la maladie est reconnue comme sa principale cause (80 à 90%), loin devant les autres causes que sont : la pollution (professionnelle, urbaine), un déficit en enzyme alpha-1-antitrypsine (cause d'emphysème) ou les conditions socio-économiques défavorables (Eisner et al. 2010). Depuis quelques années, dans certains pays en voie de développement et à forte population, la pollution atmosphérique et domestique à elles seules peuvent expliquer une forte hausse de l'incidence de la maladie (WHO 2017).

En France, en 2015, plus de 3.5 millions de personnes sont atteintes de maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose), soit 6 à 8 % de la population adulte. Elle est la 3<sup>e</sup> cause de mortalité en France avec 17.500 décès par an (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie, Mai 2017). Deux cent mille adultes âgés de plus de 25 ans ou plus sont au stade de l'insuffisance respiratoire chronique grave, 130.000 nécessitent une oxygénothérapie de longue durée. En 2010, les femmes constituaient 40 à 45 % des malades, mais en 2015 elles représentent 51% (1.5 millions d'hommes pour 1.6 millions de femmes)(Fuhrman and Delmas 2010; Burgel et al. 2018).

En termes d'impact humain et financier, la maladie conduit à une augmentation des morbidités considérables : la BPCO est responsable de 100 000 hospitalisations par an en France, soit 800 000 journées d'hospitalisation par an, induisant des coûts socio-économiques élevés. La BPCO et ses complications (suivi habituel du patient, exacerbations, hospitalisation) sont ainsi responsables de 54% des dépenses de santé. Le coût moyen par an est estimé à 4000 € pour la prise en charge d'un patient BPCO. Pour les patients les plus sévères les dépenses moyennes peuvent dépasser 6 000€ dont la moitié pour l'hospitalisation et 20% pour les médicaments (Fuhrman and Delmas 2010).

## **A. La maladie pulmonaire primitive**

Nous respirons en permanence et tout au long de notre vie des poussières, des particules inertes plus ou moins grosses. Ces particules ne doivent pas entrer dans notre organisme, il existe des systèmes de défense et filtration face à ces inhalations dans un premier temps dans les voies aériennes supérieures (poils, cils) puis tout le long des voies aériennes inférieures (cils et mucus). Nous inhalons aussi des virus et des bactéries contre lesquels le poumon est le premier moyen de défense par la libération de macrophages pour une réponse immunitaire adaptée. Lorsque les inhalations d'agents toxiques deviennent récurrentes, les moyens de protection sont dépassés, ces agents vont pénétrer dans le poumon et provoquer des dégâts.

La Broncho-pneumopathie chronique obstructive est une maladie respiratoire touchant les bronches et le poumon. Elle est définie comme "une maladie fréquente, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaire à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou des gaz nocifs" (GOLD : Vogelmeier et al. 2017). L'agression régulière de l'épithélium recouvrant la paroi des bronches conduit à sa dégradation anatomique et fonctionnelle. Le tabagisme aggrave l'altération naturelle, due au vieillissement de la fonction pulmonaire, et entraîne une précocité de l'invalidité respiratoire. La BPCO est une maladie qui évolue dans les premiers stades de manière silencieuse, elle débute par des toux et expectorations matinales souvent considérée comme "la bronchite du fumeur". Du fait de la faible symptomatologie de départ, elle est insuffisamment diagnostiquée et le retard de prise en charge peut être responsable d'une insuffisance respiratoire sévère limitant les capacités physiques nécessaires aux activités

de la vie quotidienne, de complications aiguës (exacerbation de la maladie) et de décès prématuré.

Physiologiquement, au repos, la respiration est active dans sa phase inspiratoire par la contraction du diaphragme. L'expiration en condition normale est un phénomène passif par relâchement du diaphragme, un retour élastique du poumon à sa position d'équilibre. Lorsque l'expiration est forcée, les muscles intercostaux et abdominaux permettent une augmentation importante des débits ventilatoires. L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR) permet de mettre en évidence l'obstruction bronchique qui limite les débits expiratoires lors d'une expiration forcée (voir encadré 2) et en particulier le Volume Expiré Maximal en 1 Seconde (VEMS). Le diagnostic de la maladie se fait lorsqu'on retrouve une diminution du rapport de Tiffeneau, qui est le rapport entre le VEMS et le volume pulmonaire mobilisé (capacité vitale forcée : CVF). Le rapport Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) définit la sévérité de la maladie et son pronostic selon trois critères (GOLD 2017). En effet, le VEMS est faiblement corrélé aux symptômes et à son impact sur la qualité de vie du patient. Il a donc été préconisé de tenir compte du nombre d'exacerbation annuelle ainsi que de dyspnée ressentie (stades mMRC) et de la qualité de vie selon le questionnaire COPD Assessment Test (CAT). [Figure 1].

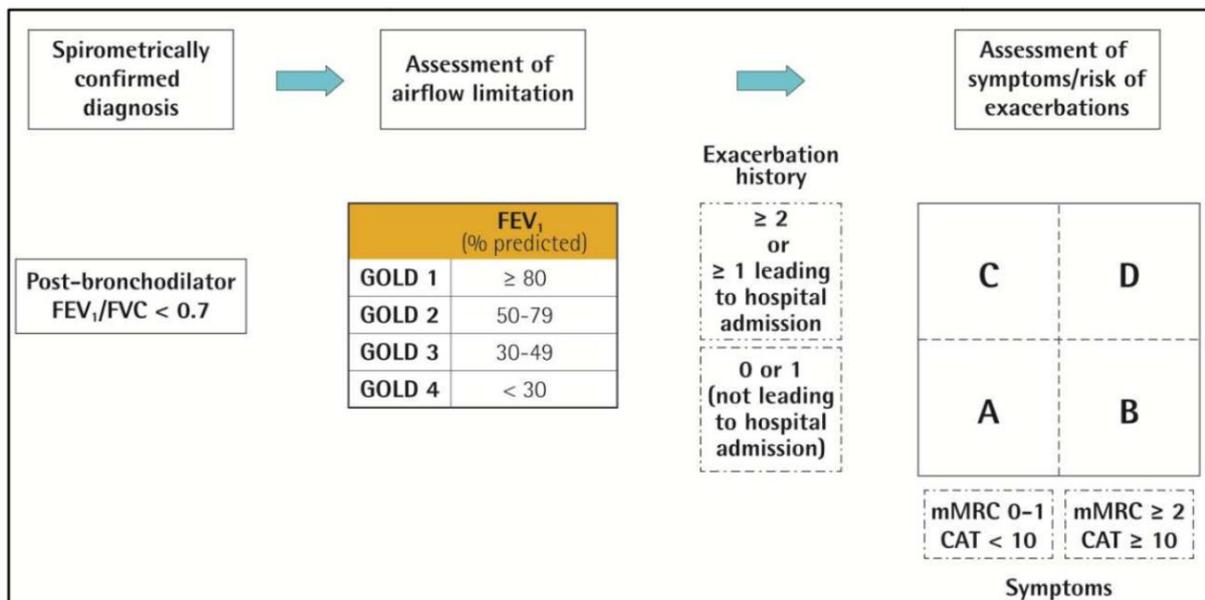
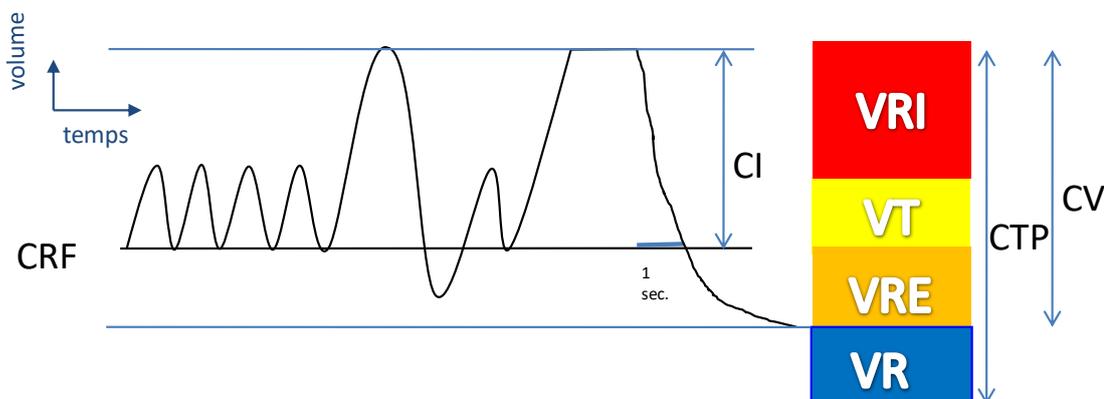
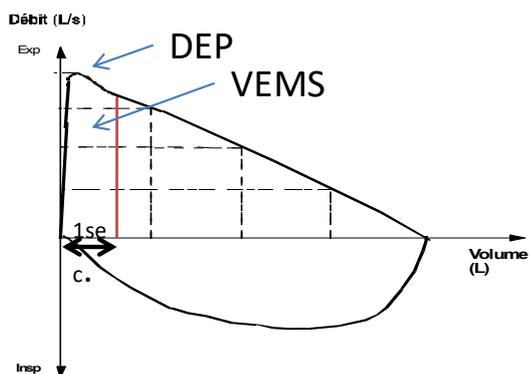


Figure 1 : Classification de la BPCO selon GOLD 2017 (Global initiative for chronique Obstructive Lung Disease)

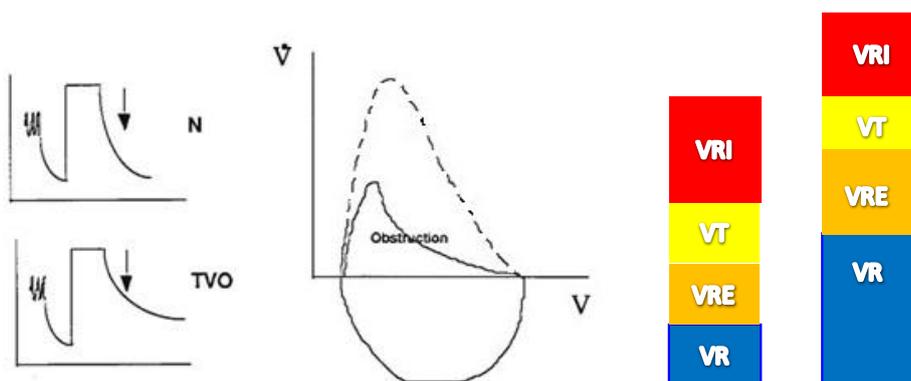
## Encadré 2: exploration fonctionnelle du sujet sain et du sujet BPCO



Spirogramme représentant les différents volumes pulmonaires chez un sujet sain:  
**CPT**: Capacité Pulmonaire Totale, **CRF**: Capacité Résiduelle Fonctionnelle, **CI**: Capacité Inspiratoire, **CV**: Capacité Vitale, **VRI**: Volume de Réserve Inspiratoire, **VT**: Volume Courant, **VRE**: Volume de Réserve Expiratoire, **VR**: Volume Résiduel.



Courbe débit/volume d'un sujet sain au cours d'une expiration forcée: **DEP**: Débit expiratoire de pointe, **VEMS**: Volume Expiré au Maximum en 1 Seconde



Spirogramme, Courbe débit/volume et volumes respiratoires chez un sujet atteint de BPCO: on note une diminution et un creusement de la courbe débit/volume alors que l'on retrouve des volumes pulmonaires plus importants

Ainsi deux patients ayant le même degré d'obstruction bronchique, par exemple un VEMS égale à 35% et un ressentie de la maladie identique avec un score de qualité de vie mesuré par le CAT de 15, seraient différenciés par leur nombre d'exacerbation dans l'année. Soit un classement GOLD 3 groupe D pour le patient qui a eu 2 exacerbations dans l'année et un classement GOLD 3 groupe B pour le patient n'ayant pas eu d'exacerbation.

Toutefois, de nombreuses études montrent que la diminution du VEMS a un impact sur la mortalité en général (Beaty et al. 1982; Krzyzanowski et al. 1986; Persson et al. 1986; Lange et al. 1991; Ki Moon Bang et al. 1993) et en particulier des patients BPCO (Nishimura et al. 2002; Oga et al. 2003; B. R. Celli et al. 2004) de l'ordre de 40% à 5ans chez les plus sévèrement atteints [figure 2].

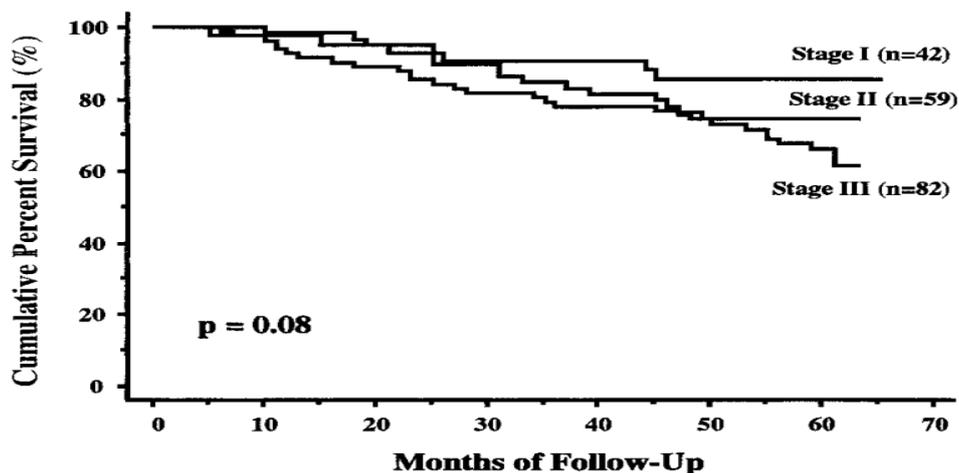


Figure 2: courbe de survie Kaplan-Meier à 5 ans selon la sévérité de la maladie (Nishimura et al. 2002)

### 1) Physiopathologie

Cette maladie est définie comme une "maladie chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens" (SPLF 2010). La BPCO est historiquement décrite comme une pathologie au croisement de trois maladies et dont la contribution relative varie d'un individu à l'autre (Soriano et al. 2017; William MacNee 1995) : la bronchite chronique, l'emphysème [figure 3] et certaines

formes d'asthme chronique [figure 4]. Alors que dans l'asthme, la limitation des débits expiratoires est réversible, dans la BPCO, la réponse inflammatoire anormale du poumon face aux substances nocives gazeuses rétrécit de manière durable le diamètre des voies aériennes, et y associe une destruction du parenchyme pulmonaire qui diminue le pouvoir de rétraction du poumon ainsi que des lésions des artères pulmonaires.

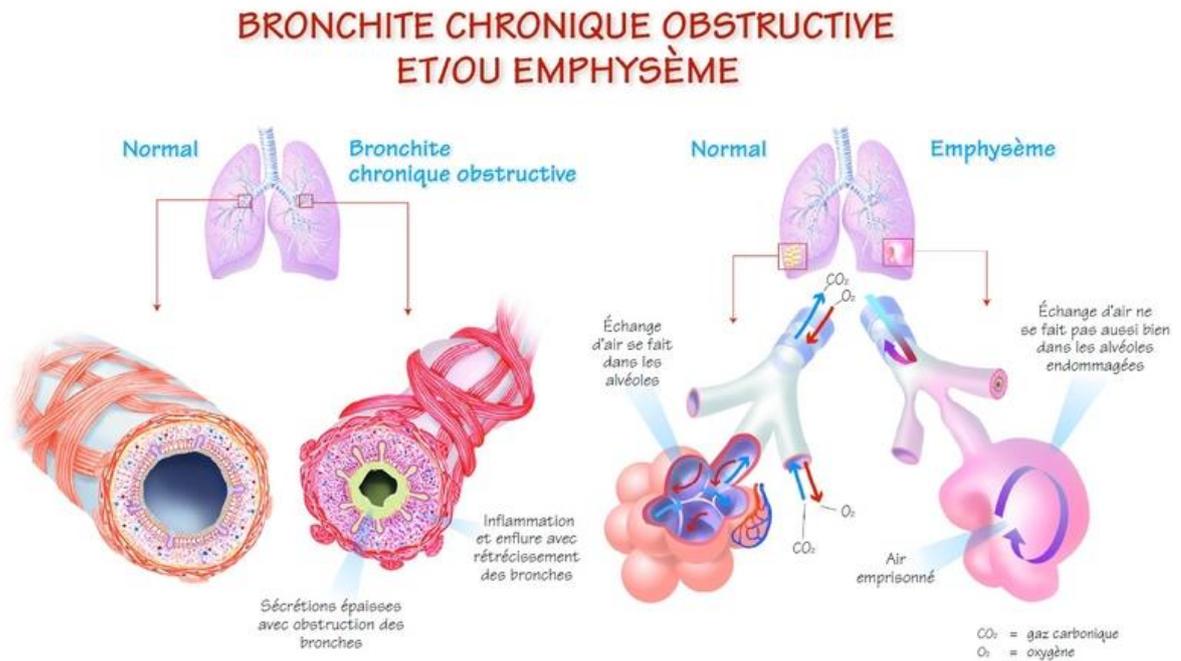


Figure 3: Schématisation de la Bronchite Chronique et de l'Emphysème. Image issue de : <https://www.livingwellwithcopd.com/fr/quest-ce-que-la-mpoc.html>

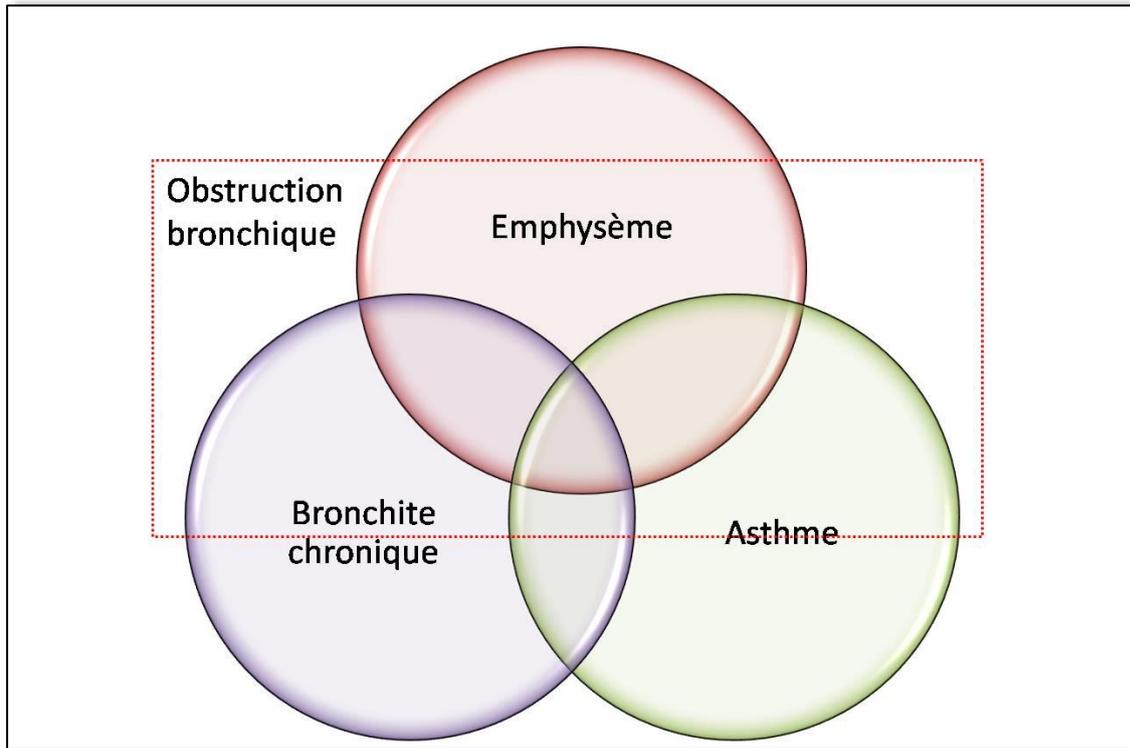


Figure 4: lien entre obstruction bronchique et maladie, adapté selon (William MacNee 1995)

Les atteintes des voies aériennes distales que sont les petites bronches et bronchioles < 2 mm, soit au-delà de la 8<sup>ème</sup> division bronchique (Hogg, Paré, and Hackett 2017) sont les plus caractéristiques de la maladie, et on observe un épaissement de toute la paroi bronchique due à :

- Une hypertrophie des muscles lisses de la paroi,
- Un infiltrat inflammatoire pariétal,
- Une hyperplasie glandulaire, associée à une occlusion de la lumière bronchique par les sécrétions,
- Une fibrose de la paroi bronchique.

L'infiltrat inflammatoire et la fibrose des petites voies aériennes sont associés à la sévérité de l'obstruction bronchique (Hogg et al. 2004). Les lésions du parenchyme pulmonaire sont consécutives à des atteintes emphysemateuses. L'emphysème est défini par « un élargissement permanent des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales, accompagné d'une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose évidente » (Housset 2003). Deux types d'emphysèmes ont été décrits, la forme la plus fréquente exprimée dans la BPCO est l'emphysème centro-lobulaire qui se distribue dans l'ensemble

du parenchyme pulmonaire mais est prédominant dans les lobes supérieurs. Il est caractérisé par une destruction «non harmonieuse» des bronchioles respiratoires et des canaux alvéolaires avec une persistance de la vascularisation d'où un effet shunt et un retentissement sur les gaz du sang. La seconde forme d'emphysème est l'emphysème panlobulaire qui détruit de manière «harmonieuse» l'unité fonctionnelle respiratoire qu'est l'Acinus (comprend l'alvéole et les capillaires pulmonaires). Il siège dans l'ensemble du poumon mais est plus sévère dans les lobes inférieurs. Dans cette forme, le tissu de soutien des bronchioles est détruit, ce qui conduit à une fermeture précoce des conduits respiratoires lors de l'expiration et entraîne une forte augmentation des espaces morts ne participant pas aux échanges gazeux. Dans les formes sévères, l'augmentation des espaces morts et la diminution des zones ne participant pas aux échanges gazeux mènent à une insuffisance respiratoire avec une augmentation de l'hypoxémie.

Enfin on peut observer des lésions sur les artères de petit calibre et les artérioles pulmonaires avec un épaississement de l'intima, l'apparition de muscle lisse de la média dans les artérioles non musculaires ainsi qu'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes CD8+ dans l'adventice (Lemarié 2005).

## **2) *Rôle de l'inflammation chronique***

L'inhalation de la fumée de cigarette agresse la paroi bronchique et stimule les cellules inflammatoires [figure 5]. Chez 10% des patients qui développent une obstruction bronchique, la maladie continue d'évoluer même après l'arrêt de la consommation de tabac suggérant une réponse à l'inflammation d'origine immunitaire et adaptative dans le tissu pulmonaire (lymphocytes T : CD4 et CD8+). La BPCO est donc caractérisée par une infiltration de la muqueuse bronchique par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et dans une moindre mesure d'éosinophiles (Hogg et al. 2004; Aubier et al. 2010; Eapen et al. 2017).

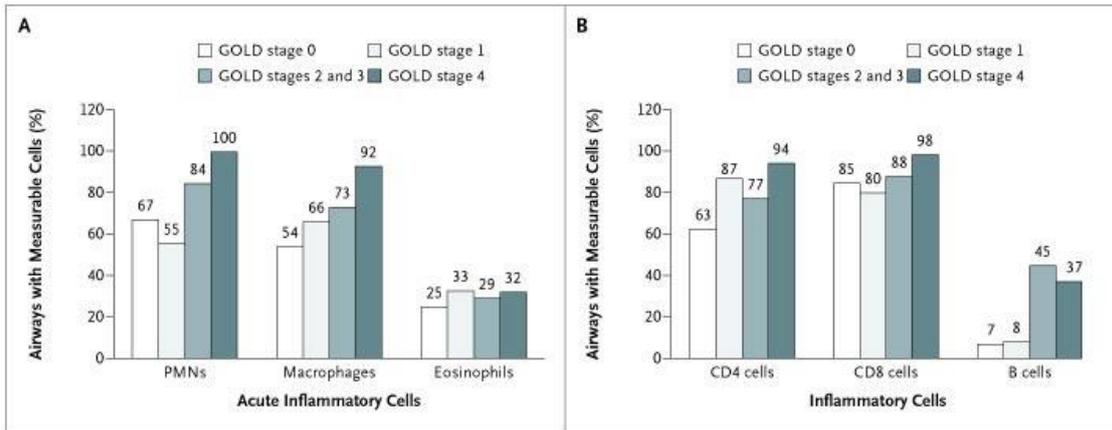


Figure 5 : présence de marqueurs de l'inflammation (A), de cellules inflammatoires (B) dans les voies aériennes et présentés dans les différents stades de la maladie. D'après (Hogg et al. 2004).

De nombreux auteurs montrent un lien entre la sévérité de la maladie et le nombre de cellules inflammatoires (Saetta et al. 1998; O'Shaughnessy et al. 1997; Hogg et al. 2004; Wouters 2005; Maltais et al. 2014). Les conséquences de cette inflammation induit une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique [figure 6], une augmentation du tonus musculaire lisse, une hypersécrétion des glandes séromuqueuses ainsi qu'une perte des structures élastiques. Ces marqueurs de l'inflammation se retrouvent également dans l'air expiré et dans les sécrétions bronchiques des patients BPCO (Biernacki 2003; Tufvesson 2013; Marginean et al. 2018). Cependant le phénomène inflammatoire ne se limite pas qu'aux poumons. En effet, les patients porteurs de BPCO ont bien souvent une sensibilité multi-viscérale à l'inflammation.

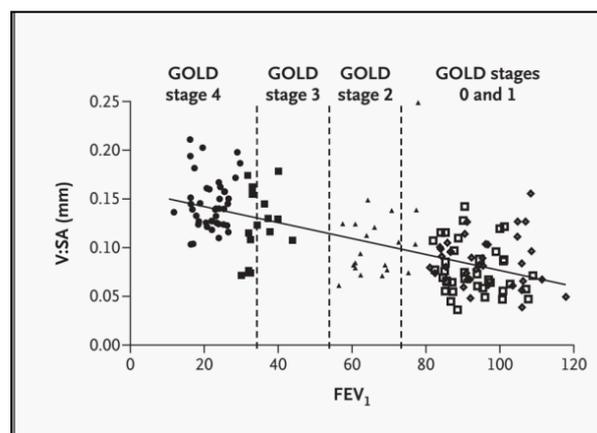


Figure 6 : relation entre la sévérité de la maladie (FEV<sub>1</sub>) et l'épaisseur de la paroi bronchique (V:SA). D'après (Hogg et al. 2004)

Ainsi, les marqueurs de l'inflammation TNF- $\alpha$  peuvent aussi être identifiés dans le plasma sanguin ainsi que d'autres médiateurs non spécifiques comme les protéines C réactives (CRP), les interleukines 6 et 8 (IL-6, IL-8) ou les fibrinogènes. La sévérité de cette inflammation systémique augmente avec l'âge du patient et lors des exacerbations (Donaldson et al. 2005). Le retentissement sur le corps en général est de plusieurs ordres (Hogg et al. 2004):

- Une dysfonction musculaire avec une lactatémie précoce, une diminution des enzymes du métabolisme oxydatif, ou un retard de la reconstitution des stocks de phosphocréatine. Cependant le déconditionnement peut être lui-même la cause de l'inflammation systémique (Aubier et al. 2010a). L'inflammation systémique et/ou locale pourrait jouer un rôle négatif important sur la synthèse protéique du muscle et sur la performance contractile du diaphragme (Vassilakopoulos et al. 2004).
- La vasoconstriction pulmonaire hypoxique, la dysfonction endothéliale et l'interleukine 6 jouent un rôle majeur dans la prévalence de l'Hyper Tension Artérielle Pulmonaire (HTAP) associée aux formes graves de la BPCO.
- En dehors des facteurs tels que l'inactivité ou la prise de corticoïdes, les marqueurs de l'inflammation systémique seraient impliqués dans la fréquence de l'ostéoporose chez le patient BPCO (Aubier et al. 2010b).

Cependant la relation entre l'inflammation systémique et pulmonaire n'est pas clairement établie, même si la présence de marqueurs spécifiques de l'inflammation pulmonaire sont retrouvés dans la circulation générale suggérant un point de départ pulmonaire de l'inflammation systémique (Aubier et al. 2010b). Certains auteurs suggèrent que les marqueurs inflammatoires présents dans la circulation systémique sont issus de médiateurs inflammatoires pulmonaires qui transitent par "débordement" ou "spill over" (Clini et al. 2013; Barnes 2010).

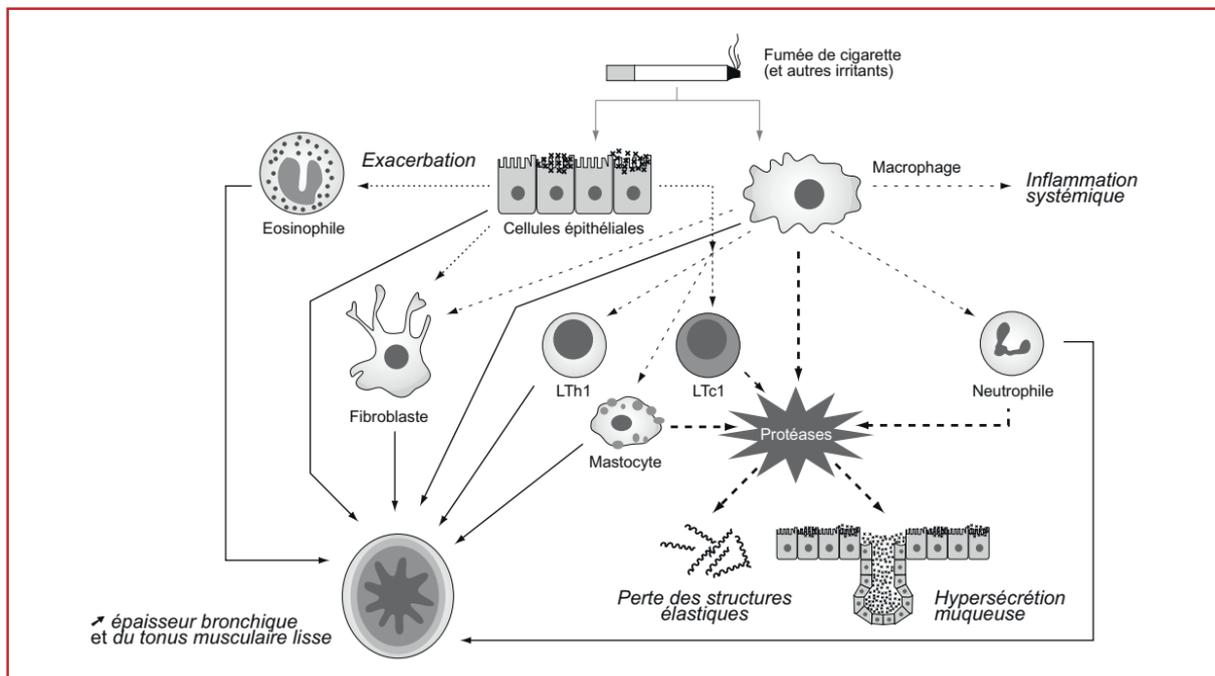


Figure 7 : rôle du tabac et autres agents irritants dans le développement de la maladie. D'après (Aubier et al. 2010a)

### 3) Rôle du stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des molécules importantes dans le corps et la production des ROS est un phénomène physiologique naturel lié à la vie aérobie où elles jouent entre autres un rôle dans la communication intercellulaire. Les radicaux libres, les ions oxygénés et les peroxydes peuvent être aussi apportés par des sources environnementales ou être d'origine endogène (produits par la respiration cellulaire). Leur concentration peut cependant croître significativement et endommager les structures cellulaires : on parle alors de stress oxydant. Les cellules ont les moyens de se défendre contre ce stress oxydant par la présence de petites molécules anti-oxydantes (vitamines C et E, glutathion et acide urique). Cependant, l'augmentation des apports exogènes comme le tabac, la pollution, l'alcool associés à des conditions endogènes

défavorables comme les infections, la présence de cellules inflammatoires, ou les dommages de l'épithélium, font que la concentration de ROS va au-delà de la capacité des défenses antioxydantes des cellules (MacNee 2005; Marginean et al. 2018) [figure 8].

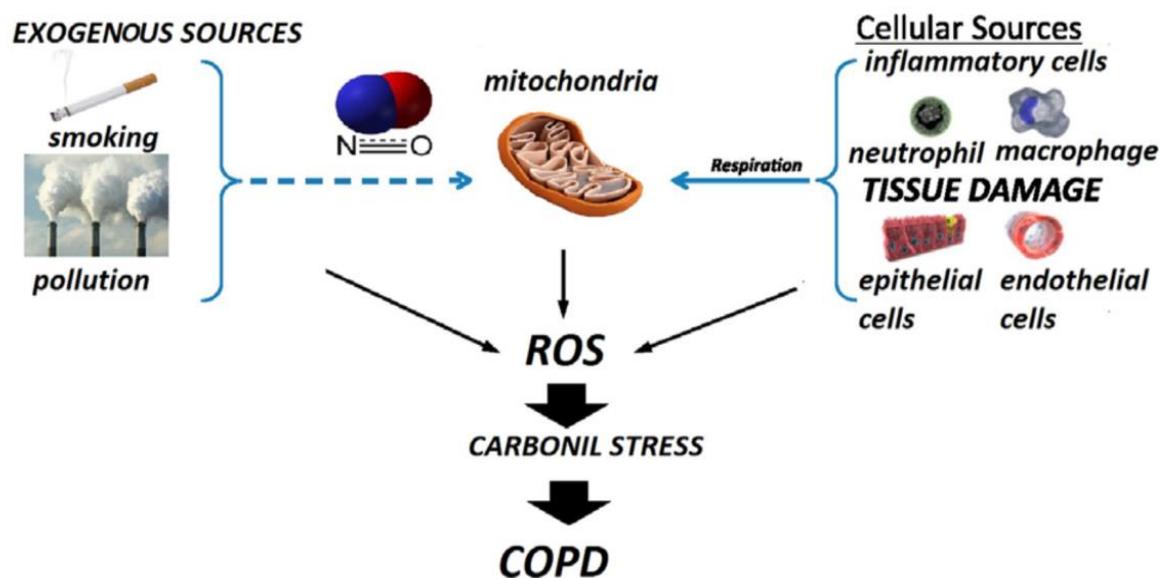


Figure 8 : Cause du développement des radicaux libres dans la BPCO (Marginean et al. 2018)

Le patient BPCO présente une balance oxydant / capacité anti-oxydante plus défavorable que les sujets sains (Couillard et al. 2003; Lin et al. 2010), ce qui contribue au processus de développement de la maladie. La persistance et l'intensité de la charge oxydative dans la BPCO peuvent induire une série de processus pathogènes commençant par l'inactivation des antiprotéases, l'augmentation de l'inflammation bronchique (en activant des facteurs de transcription sensibles aux antioxydants entraîne une cascade d'événements), une hyperplasie et hypersécrétion de mucus, une résistance aux corticostéroïdes, une dégénération cellulaire, l'activation des neutrophiles, des macrophages et des fibroblastes, l'accroissement anormal de la population de lymphocytes T dans les voies respiratoires, ainsi qu'une fibrose des petites voies respiratoires et une altération des capacités de division cellulaire, aboutissant à apoptose des cellules respiratoires (Domej et al. 2014; Hansel and Barnes 2009; MacNee 2001).

## **B. Conséquences ventilatoires**

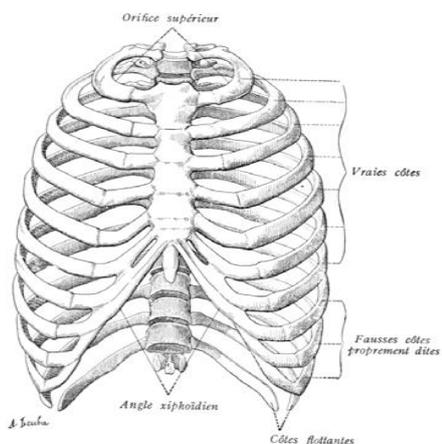
### ***1) Adaptation ventilatoire au repos***

Physiologiquement, au repos, l'inspiration est un phénomène actif assuré à plus de 50% par le diaphragme, sa contraction associée aux muscles intercostaux externes grâce à une relation étroite thoraco-pulmonaire, permet une expansion de la cage thoracique et donc une augmentation du volume pulmonaire. Ce n'est que par le relâchement de la contraction diaphragmatique associé à la capacité de rétraction élastique du poumon, que l'air va être chassée vers l'extérieur, l'expiration non forcée est donc un phénomène passif [Encadré 3].

Les phénomènes inflammatoires et d'agression des ROS combinés induisent des modifications structurelles permanentes des bronches. En effet, l'augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique, la fibrose des petites voies aériennes, l'augmentation du tonus musculaire lisse, conduisent à la diminution du diamètre des voies aériennes ce qui induit une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'air. La perte des structures élastiques produit une hyperinflation des alvéoles pulmonaires qui finissent par se rompre et fusionner avec les alvéoles avoisinantes et forment des espaces aériens plus grands.

Ces résistances à l'écoulement ne sont perçues que lors de la phase expiratoire. En effet l'énergie potentielle élastique du poumon est diminuée par la destruction des fibres élastiques, de sorte que l'expiration nécessite un effort musculaire supplémentaire avec le recrutement des muscles expirateurs (intercostaux internes et transverse de l'abdomen). De plus, si l'augmentation des résistances à l'écoulement et la diminution du calibre bronchique, chez un sujet sain, aide à accélérer le débit expiratoire et à expirer complètement. En situation pathologique, ces résistances et réduction du diamètre bronchique sont majorées et les voies aériennes vont se refermer avant que suffisamment d'air ne soit sorti : c'est le «point de fermeture critique» ou «point d'égale pression», atteint trop tôt, et une fraction d'air reste piégée dans les voies distales. Les patients BPCO présentent une impossibilité à expirer complètement l'air inspiré.

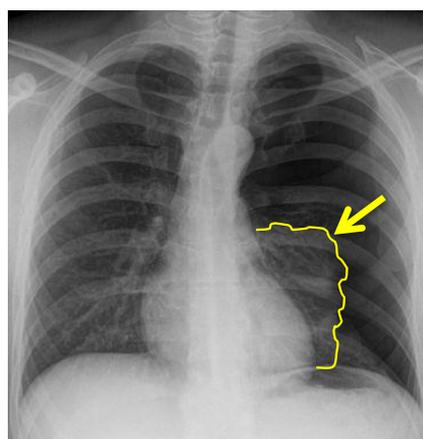
### Encadré 3 : relation thorax/poumon



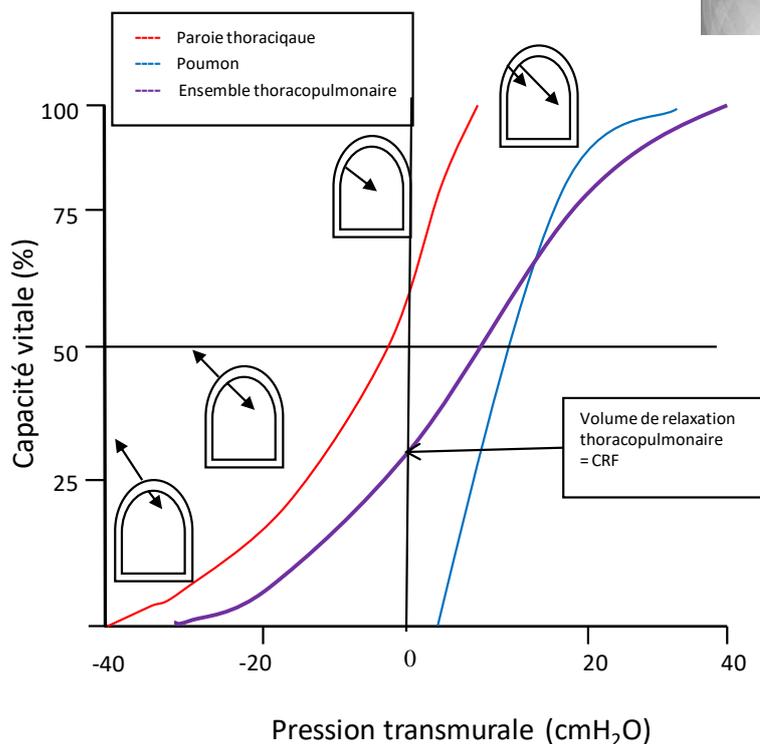
Les propriétés mécaniques de la cage thoracique sont liées à sa forme et aux articulations chondrosternales et costovertébrales. Les mouvements des côtes à l'inspiration se font vers le haut et l'avant dans la partie supérieure du thorax et vers le haut et le coté (en hanse de seau) dans sa parte inférieure.

Le thorax tend à l'expansion à faible volume pulmonaire et il a un fort pouvoir de rétraction à haut volume.

Avec le vieillissement le thorax se rigidifie et perd de ses capacités d'expansion et de rétraction.



Le poumon est comme « suspendu » à la cage thoracique, maintenu à l'aide de deux feuillets : les plèvres. Constitué de tissus élastiques, il a un fort pouvoir de rétraction. En cas de brèche entre les deux feuillets de la plèvre, le poumon « s'effondre » sur lui-même et se rétracte fortement (ici marqué en jaune). Les échanges gazeux dans ce poumon deviennent donc impossibles.



La relation pressions/volume de l'ensemble thoraco-pulmonaire montre qu'il existe un point de relaxation pulmonaire (à la CRF) où les forces de rétractions pulmonaires sont égales aux forces d'expansion thoracique.

- À faibles volumes pulmonaires, la cage thoracique a tendance à s'ouvrir alors que le poumon de rétracte faiblement.

- En fin d'expiration calme aucune force mise à part des forces élastiques n'est nécessaire pour maintenir l'ensemble thoraco-pulmonaire à ce volume.

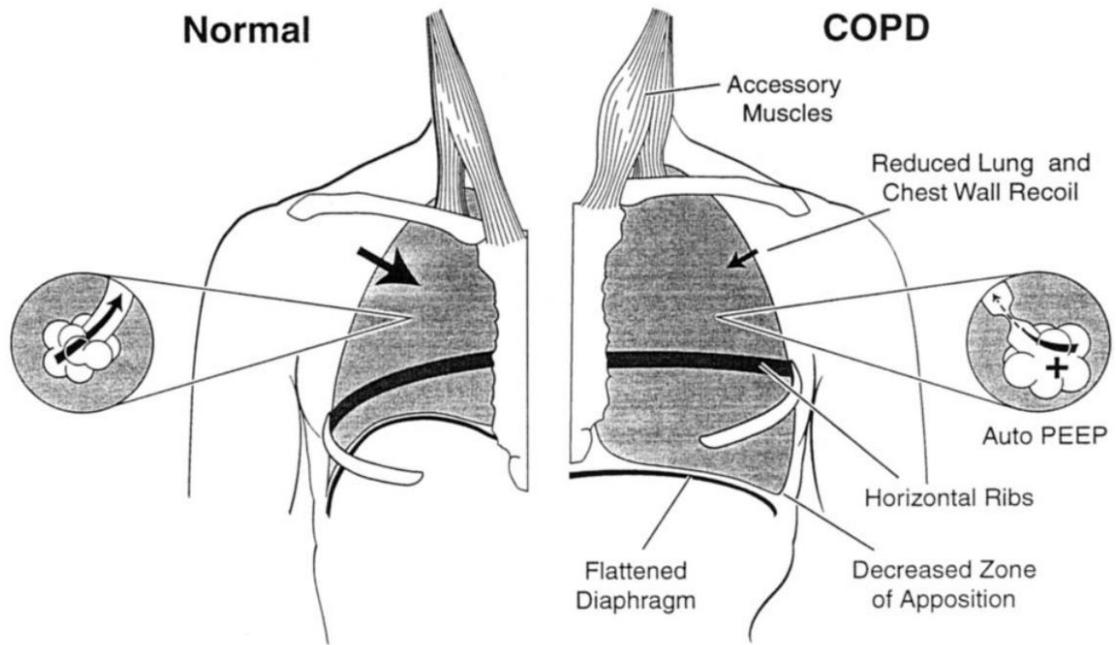
- Au cours de l'inspiration, le poumon se remplit d'air et l'ensemble thoraco-pulmonaire va augmenter sa force de rétraction.

- En fin d'inspiration les forces de rétraction vont permettre une expiration par un retour élastique de l'ensemble et ce jusqu'à la CRF.

Adapté d'après J.B. West in : *La physiologie respiratoire* (West 2012).

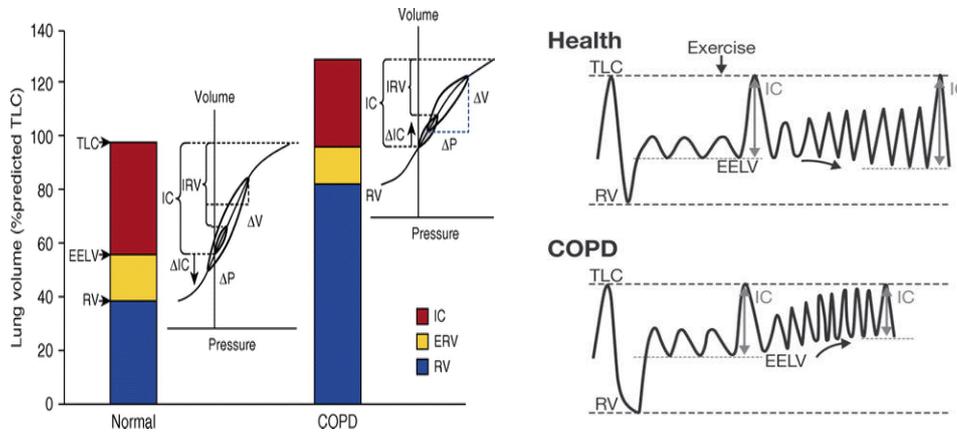
Les deux phénomènes conjoints ; destruction et fusion des alvéoles associées au piégeage d'air dans les zones pulmonaires distales, produisent à long terme une hyperinflation pulmonaire et il se crée alors un trapping aérien en aval des voies aériennes touchées. Cette augmentation des espaces aériens provoque à plus ou moins long terme une distension pulmonaire caractérisée par une augmentation du volume résiduel ne participant pas aux échanges gazeux et parfois de la capacité pulmonaire totale. Du fait de l'interaction poumon/thorax, l'augmentation permanente des volumes pulmonaires a un impact majeur sur le thorax. On retrouve donc dans les formes sévères, une augmentation des diamètres antéropostérieurs et transversaux de la cage thoracique avec une horizontalisation des côtes, une élévation des clavicules avec un rétrécissement du cou ainsi qu'un aplatissement du diaphragme [figure 9]. Ces modifications musculo-squelettiques vont à leur tour avoir un impact sur la mécanique ventilatoire.

La ventilation, par tous ces mécanismes, se retrouve complètement modifiée, la distension thoracique et l'obstruction vont provoquer chez la personne atteinte, une hyperinflation statique qui modifie la capacité d'adaptation ventilatoire. En effet, on retrouve souvent une augmentation de la CRF (capacité résiduelle fonctionnelle) qui, associée à l'impossibilité de mobiliser le volume de réserve expiratoire, fera que le volume courant nécessaire pour chaque cycle respiratoire empiètera sur le volume de réserve inspiratoire (D. E. O'Donnell 2006a). Au repos cette modification peut passer inaperçue, mais à l'effort, l'augmentation de la ventilation, consécutive à l'augmentation du métabolisme, devient limitée par l'expansion du volume courant, au détriment du volume de réserve inspiratoire, ce qui peut alors comprimer les zones moins atteintes (Reychler, Roeseler, and Delguste 2011). Le patient se retrouve alors dans une position très inconfortable où toute augmentation de commande ventilatoire ne s'accompagne plus d'augmentation du volume courant puisqu'il est déjà au maximum des possibilités de mobilisation. On parle alors d'hyperinflation dynamique (O'Donnell DE 2008), qui entraîne par ailleurs une augmentation des pressions intra-pulmonaires en fin d'expiration : on parle alors de pression expiratoire positive intrinsèque (PEP intrinsèque) qui accroît le travail respiratoire. Cette hyper-distension peut en partie expliquer l'augmentation de la dyspnée normalement perçue lors d'un effort (O'Donnell et al. 2017a) [encadré 4]. Ces phénomènes seront explorés plus précisément dans un chapitre sur l'adaptation ventilatoire à l'effort.



*Figure 9 : Modification de la paroi thoracique chez le patient BPCO : développement des muscles accessoires, réduction de l'élasticité pulmonaire et thoracique, PEP intrinsèque, horizontalisation des côtes, diminution de la zone d'apposition thoraco-abdominale et aplatissement du diaphragme (A Consensus Conference Report" - Chest 1999)*

**Encadré 4 : évolution des volumes et courbe débit/volume à l'effort chez le patient BPCO (O'Donnell et al. 2017b; B. D. Johnson et al. 1999)**

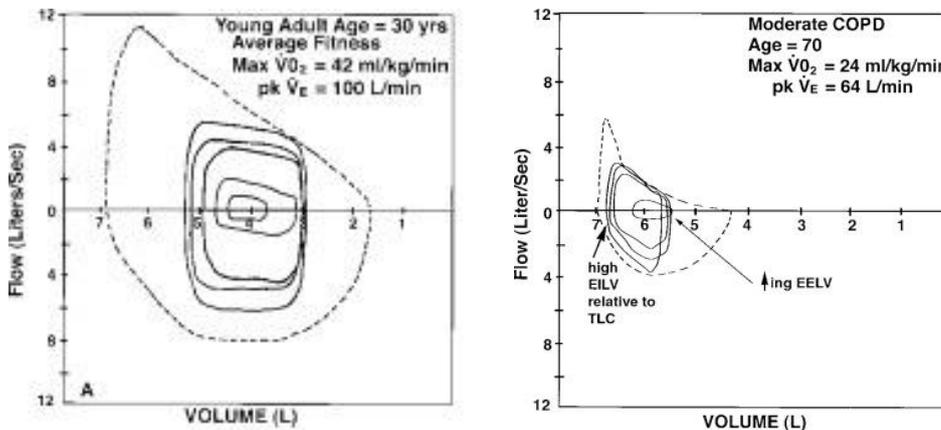


**Volumes pulmonaires au repos chez le patient BPCO et chez le sujet sain du même âge.**

Les courbes Pression – Volume (P – V) du système respiratoire sont représentées par les variations P – V des volumes courants au repos (zone remplie) et à l'exercice (zone ouverte).

Dans la BPCO, en raison de l'hyperinflation de repos et dynamique le volume courant à l'exercice empiète sur la courbe P – V supérieure et non linéaire de l'appareil respiratoire, où la charge élastique est accrue et où la ventilation se produit à plus haute pression, pour un volume mobilisé moindre. Dans la BPCO, le volume de réserve inspiratoire est diminué et la capacité d'augmenter davantage le volume courant est réduite.

EELV = volume pulmonaire en fin d'expiration; ERV= volume de réserve expiratoire; IC= capacité inspiratoire; IRV= volume de réserve inspiratoire; RV= volume résiduel; CCM= capacité pulmonaire totale; ΔIC= variation de IC exercice/repos; ΔP= variation de la pression pleurale pendant l'exercice; ΔV=changement du volume respiré à l'exercice. O'Donnell 2017



**Modification de la courbe débit/volume à l'exercice chez le sujet sain et le patient BPCO modéré.**

En raison de la limitation précoce des débits expiratoires, dès le début de l'effort, le volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) est maximal. Toute augmentation d'effort se traduit par une augmentation de la ventilation avec un décalage des volumes pulmonaires de fin d'inspiration proche des capacités pulmonaires totales. Plus l'hyperinflation dynamique est marquée, moins l'EELV peut augmenter et plus la ventilation maximale va être réduite. Johnson 1999

## 2) *Dyspnée*

La dyspnée est un des symptômes principaux de la BPCO. Cette sensation conduit progressivement à la limitation volontaire des efforts, puis une désadaptation à l'effort. Le patient se retrouve alors dans une spirale de déconditionnement [figure 10]. Cette spirale est aggravée par un ensemble de facteurs qui, en plus de l'atteinte respiratoire, va agir sur les muscles de la déambulation et en corollaire limiter les capacités d'effort.

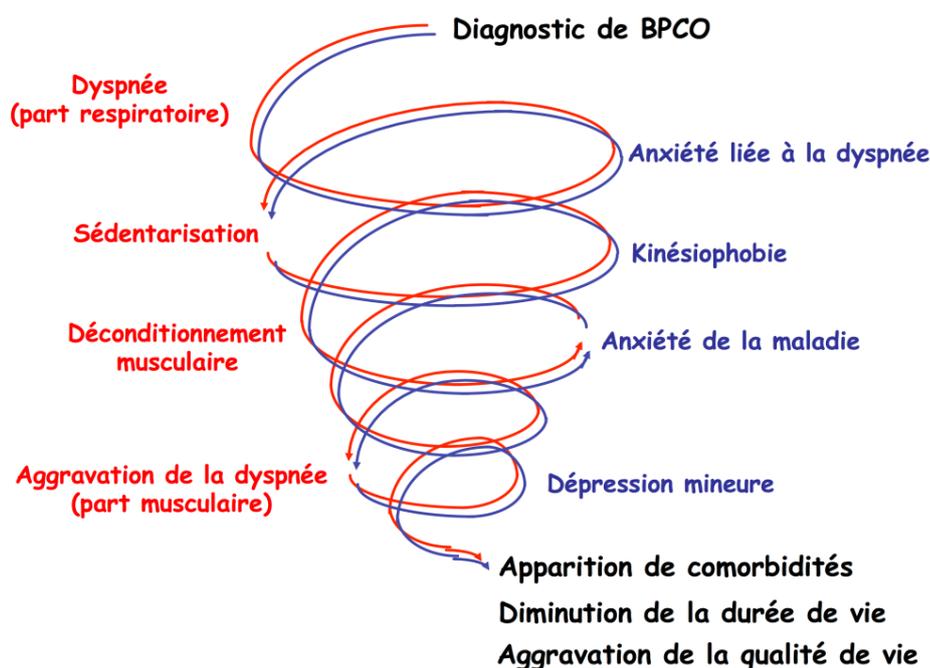


Figure 10 : La spirale du déconditionnement d'après Young, (1983); Préfaut et al., (1995).

Le Larousse, caractérise la dyspnée comme une "difficulté à respirer, s'accompagnant d'une sensation de gêne ou d'oppression" qui se traduit par un "essoufflement". La notion de gêne est importante pour différencier la dyspnée de l'essoufflement consécutif à un effort. Sa prise en charge dans le cadre de la BPCO nécessite de définir plus précisément cette sensation qui est qualitativement différemment perçue et qui varie en intensité au cours des activités des patients. Cette sensation proviendrait de plusieurs facteurs : psychologiques, physiologiques, environnementaux

ou sociaux et qui induiraient plusieurs adaptations physiologiques et comportementales (Parshall et al. 2012).

Ainsi selon l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, il faut tenir compte de trois dimensions principales de la dyspnée (Laveneziana 2015):

- "La dimension sensorielle-perceptuelle", qui est qualitative et quantitative, elle répond à la question : "à quoi ressemble la respiration". Par exemple: la réponse ventilatoire répond-t-elle à la demande, quelle est la sensation perçue (oppression thoracique ou besoin de faire rentrer plus d'air)?
- La dimension affective ou "à quel point la respiration est pénible" : ce sont les notions de désagrément et de conséquence de ce qui est perçu : la peur, l'anxiété, l'inconfort,...
- L'impact des symptômes sur la capacité fonctionnelle et le handicap engendré, donc l'implication de la dyspnée sur la qualité de vie.

Du fait de cette multitude de sensation, il est parfois difficile pour le patient de mettre un mot sur son ressenti. La relation entre ce que le patient ressent, comment il l'exprime et comment les soignants interprètent cette plainte est complexe et difficile à déchiffrer. Il est important de reconnaître correctement la dyspnée, afin d'optimiser et d'individualiser sa prise en charge.

En pratique courante, pour l'évaluation clinique du patient, deux outils sont particulièrement utilisés: les échelles évaluant l'impact de la dyspnée et les échelles unidimensionnelles de mesures directes.

- Dans les échelles évaluant l'impact de la dyspnée dans la vie courante, la plus utilisée est la "modified Medical Research Council" ou mMRC (BMJ 1960). Elle permet une évaluation fonctionnelle de la dyspnée: "quand apparaît-elle?"
  - "stade 0 = pas de dyspnée sauf en cas d'exercice soutenu",
  - "stade1= dyspnée lors de la marche rapide ou montant en pente douce",
  - "stade 2 = dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou s'arrêter en marchant à son rythme",
  - " stade 3 = dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après une centaine de mètres",
  - "stade 4 = dyspnée au moindre effort de la vie quotidienne".

- Les échelles de mesure directe permettent d'évaluer l'intensité de la dyspnée en réponse à un exercice ou un changement d'état. Deux échelles sont principalement utilisées : l'EVA est une échelle ordinale permettant de quantifier l'intensité de la dyspnée sur une réglette entre la situation "pas d'essoufflement" et "essoufflement maximal" ; l'échelle de Borg, plus particulièrement l'échelle de Borg modifiée est d'ordre catégorielle classifiant l'intensité de la dyspnée en fonction de l'état du patient. [figure 11]

Appréciation	Degré de perception de la dyspnée
0	absence totale de dyspnée
0.5	dyspnée à peine perceptible
1	très légère
2	légère
3	moyenne
4	assez sévère
5	sévère
6	
7	très sévère
8	
9	presque maximale
10	dyspnée maximale

Figure 11: Echelle modifiée de Borg. (Borg 1990)

### Mécanisme de la dyspnée

La dyspnée résulte d'un déséquilibre entre la commande centrale des groupes respiratoires (autonomes et volontaires) présents dans le tronc cérébral et la réponse apportée par les afférences respiratoires qui informent en retour le tronc cérébral de son aptitude à répondre (Peiffer 1999; Dangers et al. 2014; Laviolette et al. 2014; Morélot-Panzini et al. 2016). En effet une décharge corollaire (copie de l'information émise par les centres respiratoires moteurs) est projetée sur le cortex somesthésique et met en rapport les informations respiratoires centrales avec leur exécution réelle (O'Donnell et al. 2020). Un déséquilibre de ce rapport entraîne un traitement cognitivo-affectif (implication du cortex limbique) négatif se traduisant par une sensation désagréable de dyspnée [Figure 12]. Cette sensation affective interagit avec l'expérience vécue du patient mais aussi avec

son environnement par exemple se trouver dans une pièce fermée (Laviolette et al. 2014). Pour les patients atteints de BPCO, plusieurs facteurs entrent en jeu:

- Du fait de l'augmentation de la résistance des voies aériennes, des modifications structurelles de la cage thoracique associées à une distension pulmonaire par augmentation du volume résiduel, le travail respiratoire va être grandement augmenté au repos. Dès lors qu'il se rajoute une contrainte, par exemple lors d'un effort physique ou une hypoxémie, les muscles respiratoires ne pourront pas répondre correctement à la commande respiratoire et entraîneront une dyspnée. Ceci a été montré par O'Donnell et al. (2017b) qui suggère que la "restriction mécanique progressive de l'expansion du volume courant fait partie intégrante de la genèse de l'inconfort respiratoire en terme d'intensité et de qualité chez les patients atteints de BPCO au cours de l'exercice".
- Chez le patient BPCO déconditionné (Couillard 2005), le métabolisme anaérobie lactique va être précocement mis en jeu conduisant à une production accrue de  $\text{CO}_2$  libéré par les bicarbonates qui tamponnent les lactates. Ce  $\text{CO}_2$  va stimuler les centres nerveux et induire une hyperventilation, donc une dyspnée majorée (Casaburi 1987; Casaburi 1991; Wasserman 1982).

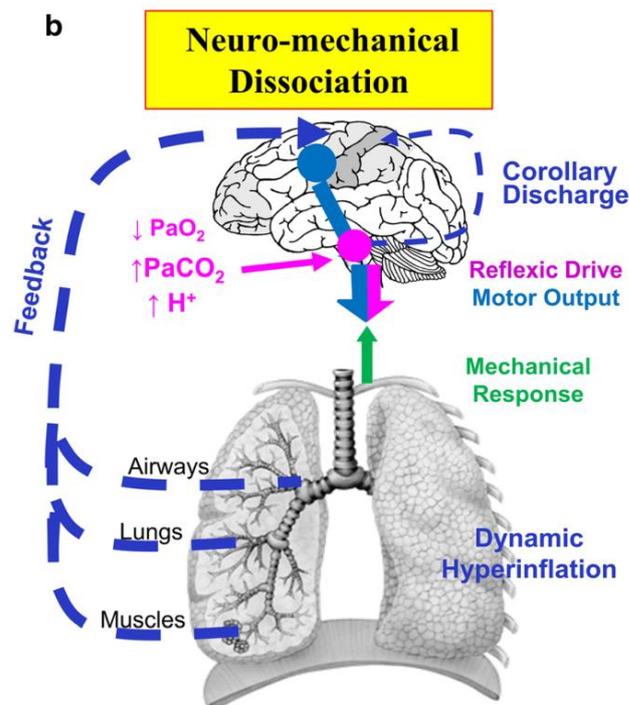


Figure 12 : Mécanismes d'intégration de la dyspnée chez le patient en hyperinflation dynamique selon O'Donnell et al. (2020).

L'importance de la dyspnée dans la prise en charge des patients BPCO, n'est pas à négliger : il a été montré que c'est un facteur prédictif puissant de mortalité. Il serait même plus important à 5 ans que le VEMS ou que la valeur de  $\dot{V}O_2$  (Nishimura et al. 2002; A. Couillard 2011). Une étude de Nishimura et al. (2002), portant sur 183 patients BPCO stables, a montré que les patients les plus dyspnéiques de stade IV et V de Fletcher (dyspnée lors de la marche à son propre rythme nécessitant un arrêt au bout de quelques minutes pour le stade IV et dyspnée au moindre effort ou trop essoufflé pour sortir du domicile pour le stade V (Fletcher et al. 1959)) ont, respectivement, un risque relatif de mortalité à 5 ans de 8,31 et 61,3 comparativement à un patient ayant une dyspnée de niveau II (dyspnée à la marche en pente légère ou à la montée d'un étage). Cette étude de Nishimura et al. (2002) montre aussi un lien étroit et significatif entre le niveau de dyspnée et la mortalité des patients BPCO à 5 ans [figure 13].

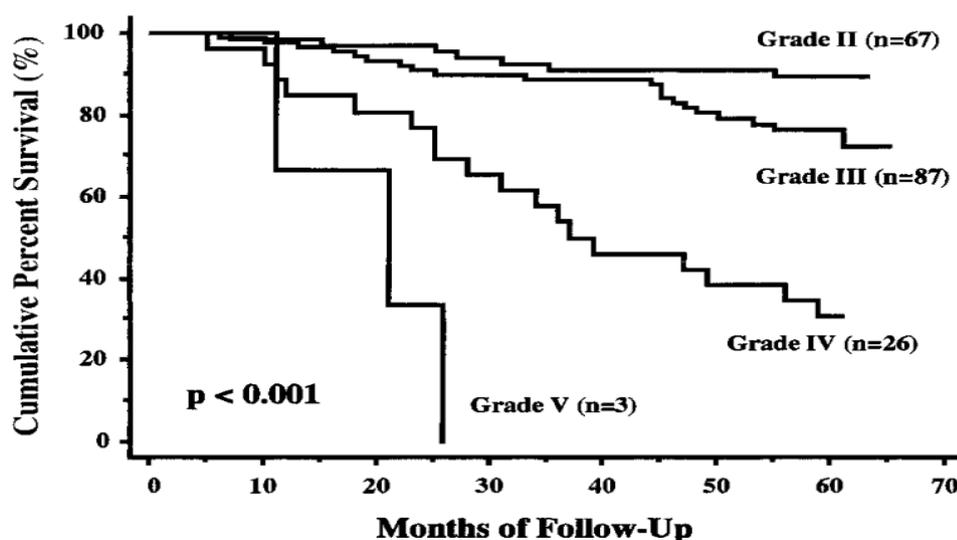


Figure 13: Survie à 5 ans des patients BPCO selon leur dyspnée évaluée par l'échelle de Fletcher d'après Nishimura et al. 2002.

### 3) Conséquences sur les échanges gazeux

La modification de l'arbre trachéo-bronchique chez certains patients BPCO conduit à une altération des échanges gazeux pulmonaires au repos. Le système respiratoire assure l'apport d'oxygène et l'élimination du dioxyde de carbone à la condition que les échanges se fassent de manière efficace. Pour cela, la ventilation alvéolaire et le débit sanguin doivent être correctement répartis dans le poumon. Il existe anatomiquement une répartition hétérogène de la ventilation et de la perfusion pulmonaire classiquement divisé en trois zones chez le sujet sain debout [figure 14] ce qui permet d'assurer une bonne oxygénation sanguine et une élimination du CO<sub>2</sub> efficace (West et al. 1964).

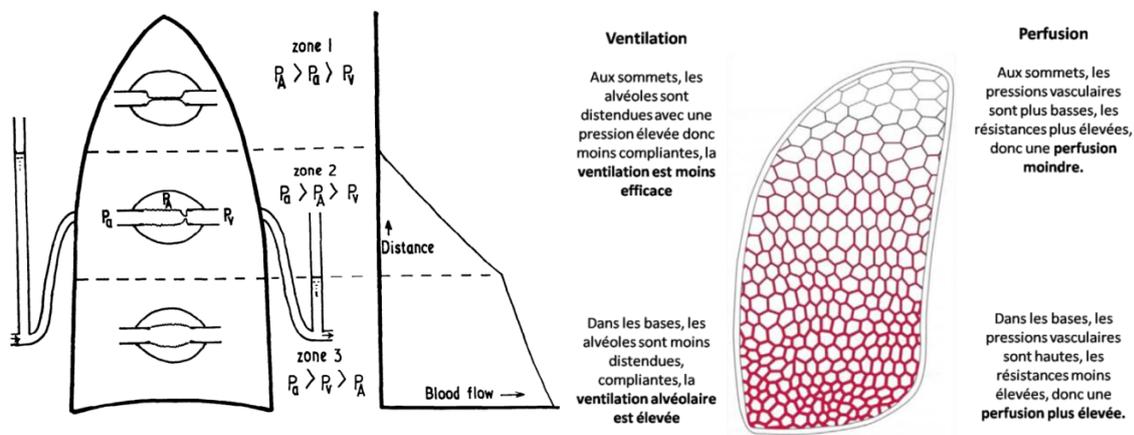


Figure 14 : zones de West : modélisation des rapports de ventilation et de perfusion dans le poumon sain.(West et al. 1964)

Or, dans la BPCO cinq mécanismes peuvent expliquer d'éventuelles anomalies du sang artériel : l'hypoventilation alvéolaire, les anomalies des capacités de diffusion de l'O<sub>2</sub>, la diminution de la pression inspirée en O<sub>2</sub> par la diminution de la capacité inspiratoire, l'augmentation du shunt anatomique et les inégalités des rapports de ventilation alvéolaire et de perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) (Petersson and Glenny 2014). Dans la BPCO, ce sont surtout les inégalités  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  qui ont un rôle dans la modification des gaz artériels (Similowski et al. 2004). Deux schémas se dessinent : soit les lésions de la paroi alvéolaire produisent des zones distendues et bien ventilées mais où la distension entraîne une diminution de la perfusion, conduisant à une diminution des échanges gazeux et donc une faible élimination du CO<sub>2</sub> source d'hypercapnie (cas des patients BPCO à dominante emphysémateux [graphique A de la figure 15]) ; soit l'inflammation et la production de

sécrétions créent des zones mal ventilées mais avec une perfusion conservée, conduisant à une baisse de l'oxygénation capillaire source d'hypoxémie (cas des patients BPCO de type Bronchite chronique [graphique B de la figure 15]).

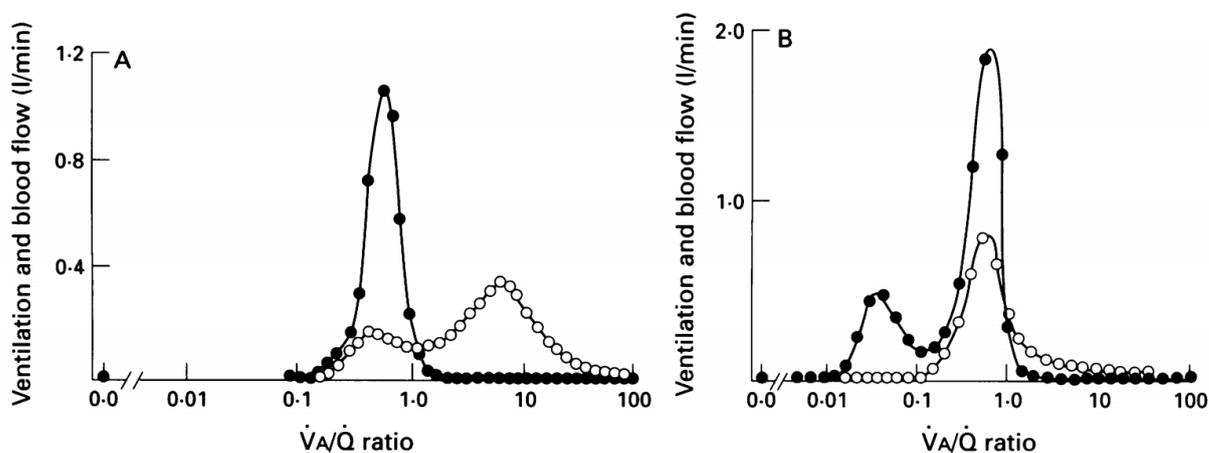


Figure 15 : représentant les différents rapports de ventilation (O)/perfusion (●) au sein du poumon chez deux patients BPCO (Agusti and Barbera 1994). La partie A représente deux zones caractéristiques, avec une partie bien perfusée et peu ventilée et une partie mieux ventilée mais pas perfusée. La partie B montre une zone perfusée mais non ventilée et une seconde zone bien perfusée et peu ventilée

## II. BPCO : Maladie musculaire secondaire

### A. Anomalies des muscles locomoteurs

Outre les manifestations respiratoires induites par les modifications structurelles de l'appareil respiratoire, la BPCO se caractérise aussi par une atteinte des muscles squelettiques. La sévérité de cette dysfonction musculaire est un facteur aggravant de la maladie respiratoire en favorisant la sédentarisation. Elle contribue à la spirale du déconditionnement en provoquant une fatigue musculaire conduisant à une intolérance à l'effort (Jakobsson et al. 1990; Gosselink et al. 1996; Bernard et al. 1998). Le retentissement sur la qualité de vie est alors évident (Locke et al. 2013) et il a été montré que cette atteinte musculaire avait aussi un impact sur l'espérance de vie des patients (Marquis et al. 2002; Swallow et al. 2007; Shrikrishna et al. 2012). Or cette atteinte musculaire, à la différence de l'atteinte pulmonaire, ne serait que partiellement

irréversible. Il est donc primordial de proposer une thérapeutique adaptée afin d'enrayer le déconditionnement physique des patients BPCO.

L'essentiel des travaux conduits l'ont été sur l'évaluation des membres inférieurs et en particulier le quadriceps. Ce muscle important par sa taille et ses besoins métaboliques est primordial pour le maintien de l'activité quotidienne des patients BPCO. Il prend donc une place centrale dans cette thèse, cependant il n'est pas le seul muscle concerné dans l'atteinte musculaire des patients BPCO et son interaction avec d'autres muscles, en particulier le diaphragme, sera aussi abordée.

### *1) Atrophie des muscles locomoteurs*

La perte de la masse musculaire est très largement reconnue chez le patient BPCO, si on prend comme référence l'indice de masse corporelle (IMC), on retrouve une plus grande prévalence de maigreur chez les patients BPCO avec des valeurs en deçà de 21 kg.m<sup>-2</sup>. Cette valeur correspondant à moins de 90% du poids de corps idéal, est communément utilisée comme limite dans la population de BPCO alors que la valeur de référence caractérisant la maigreur est de 18.5 kg.m<sup>-2</sup>. Il a été aussi montré que la prévalence de la maigreur, en particulier chez les femmes, augmente d'autant plus avec la sévérité de la maladie (Vestbo et al. 2006). Cependant, l'IMC ne représente pas la masse musculaire, et prend en compte aussi la masse grasse, la masse osseuse et la masse viscérale. Il est préférable d'utiliser un index définissant plus précisément la masse musculaire comme le "fat free mass index" (FFMI). En effet un FFMI inférieur à 16 kg.m<sup>-2</sup> pour les hommes et inférieur à 15 kg.m<sup>-2</sup> chez les femmes est retrouvé chez 35% des patients BPCO (Schols et al. 1993; Seymour et al. 2010; Vestbo et al. 2006). Il a été aussi montré une diminution de cet index chez 26% des patients BPCO ayant un BMI conservé (Vestbo et al. 2006) et que ce rapport était lié à un risque plus fort de mortalité (Schols et al. 2005).

Ces données sont en accord avec celles trouvées antérieurement : il avait déjà été montré que la perte de masse musculaire est particulièrement importante sur les quadriceps chez les patients BPCO (Bernard et al. 1998). Ce travail met en évidence l'existence d'une surface de section en coupe, réalisée par scanner, plus réduite chez le patient BPCO comparativement à un groupe de sujet du même âge. Plus tard, l'équipe de Marquis et al (2002) a montré que cette surface musculaire mis en rapport avec le VEMS

avait un impact sur la mortalité des patients BPCO. Ainsi, une surface de quadriceps en coupe transversale inférieure à  $70 \text{ cm}^2$  associé à un VEMS inférieur à 50% de la valeur prédite est associée à un risque 13 fois supérieur de décès à 5 ans [figure 16]. Cette étude clinique est confortée dans ses résultats par une étude observationnelle portant sur l'ensemble des patients BPCO admis à l'hôpital aux Etats-Unis en 2011 (174 808 hospitalisations), montrant que les patients présentant une perte de masse musculaire avaient un pronostic de survie plus faible (Attaway et al. 2020). Ceci montre bien la nécessité de maintenir la masse musculaire des quadriceps chez le patient BPCO. Enfin cette réduction de surface est proportionnelle à la diminution de production de force du quadriceps ainsi qu'à la tolérance à l'effort des patients (Bernard et al. 1998).

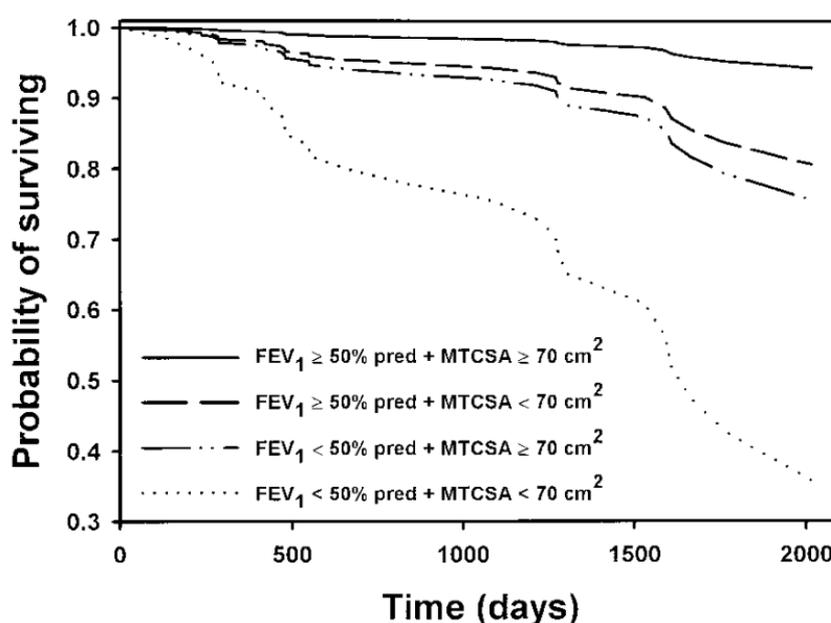


Figure 16 : Impact de la surface musculaire du quadriceps et du VEMS sur la mortalité du patient BPCO (Marquis et al. 2002)

## 2) Typologie des muscles locomoteurs

Outre la taille et le nombre de fibres, la fonction musculaire du quadriceps est liée aux types de fibres qui composent ce muscle. Il existe différents types de fibres musculaires : les fibres de type I ou fibres "lentes", qui de par la présence de nombreuses mitochondries, ont un potentiel oxydatif important et présentent une grande résistance à la fatigue; les fibres de type IIx ou fibres "rapides", ont un faible potentiel oxydatif et sont

peu résistantes à la fatigue, mais présentent une capacité de force importante ; les fibres "intermédiaires" de type IIa ont une capacité de contraction rapide et une résistance à la fatigue accrue par rapports aux fibres IIx rapides.

Chez le sujet sain, la proportion entre ces différentes compositions est relativement équilibrée (Gouzi et al. 2013) même s'il existe une forte variabilité inter-individuelle (Natanek et al. 2013) : les études retrouvent environ 49% de fibres de type I, 44% de fibres de type IIa et 3% de fibres de type IIx dans les quadriceps (Whittom et al. 1998; Maddocks et al. 2014). Chez les patients BPCO, il a été mis en évidence une modification de cette proportion dans le quadriceps. Dès les formes modérées de la maladie, une diminution des fibres de type I et une augmentation des fibres de type IIx ont été observées (Whittom et al. 1998; Satta et al. 1997; Gosker et al. 2007; Maddocks et al. 2014) mais sans lien avec le vieillissement normale du muscle associé à une diminution des fibres de type II (Caron et al. 2011). Dans leur étude sur 101 patient BPCO (de faiblement atteint à sévère) Maddocks et al. (2014) montrent une proportion de 28% de fibre de type I, 57% de fibres de type IIa et 12% de fibres IIx. Une étude de Natanek et al (2013) a même montré que s'il y avait une augmentation de la quantité de fibres de type IIx, celles-ci présentaient un diamètre plus petit chez le patient BPCO que chez le sujet sain. Même si leur proportion est plus élevée, ceci pourrait expliquer que la production de force du quadriceps soit plus faible chez les patients BPCO que dans la population saine.

Si le quadriceps est atteint par le changement de typologie musculaire en faveur des fibres rapides, il semble que les autres muscles squelettiques ne soient pas atteints par cette modification (i.e. les deltoïdes, les biceps brachiaux ou encore les fléchisseurs dorsaux de la cheville (Caron et al. 2011; Seymour et al. 2012)).

### 3) *Capillarisation*

Il a été trouvé une plus faible densité de capillaires sanguins dans les quadriceps des patients BPCO ainsi qu'un ratio fibre musculaire / capillaire plus faible que chez le sujet sain (Jobin et al. 1998) : cette observation, n'a néanmoins pas été rapportée par d'autres auteurs, Wittom et al. retrouvent bien un ratio capillaire/fibre musculaire plus faible, mais statistiquement non significative. Si la densité de capillaire au contact des fibres

musculaires est bien statistiquement plus faible chez les patients BPCO, lorsque celle-ci est rapporté à la surface en coupe de ces mêmes fibres musculaire, la densité est identique à celle des sujets sains (Whittom et al. 1998). Vogiatzis et al. n'ont retrouvé aucune différence de capillarisation du quadriceps des patients BPCO et ce dans tout les stades d'atteinte de la maladie pulmonaire (Vogiatzis et al. 2011). Cependant, si la capillarisation musculaire ne semble pas être présente chez tous les patients BPCO, la diminution de celle-ci pourrait être un facteur limitant de la performance chez les patients fatigues (Marillier et al. 2020). Les patients qui présentent une plus grande fatigue lors des efforts ont une plus basse densité capillaire que ceux qui n'en présentent pas (Saey et al. 2005).

#### 4) *Métabolisme musculaire*

En plus des changements de typologie des fibres musculaires, de la diminution de la surface des fibres musculaires et la chute de la capillarisation liée à cette perte de taille, de nombreuses anomalies d'ordre métabolique dans les muscles périphériques des patients BPCO sont observées. Il a été trouvé des diminutions de l'activité enzymatique oxydative, des altérations de la fonction mitochondriale ainsi que des anomalies énergétiques dans les muscles des membres inférieurs et dont la principale conséquence est une diminution des capacités musculaire (Picard et al. 2008; Maltais et al. 1996; Jakobsson et al 1995).

Au travers d'une analyse spécifique de la cellule musculaire, de nombreux auteurs ont montré une diminution de l'activité enzymatique oxydative dans les membres inférieurs chez le patient BPCO (Gosker et al. 2007; Puente-Maestu et al. 2009; Maltais et al. 1996; Picard et al. 2008; Gea et al. 2013). Il semble aussi que la synthèse de mitochondries soit réduite (Remels et al. 2007) et on retrouve une plus grande dégradation de celles-ci dans les muscles des patients BPCO (Guo et al. 2013; Konokhova et al. 2016). Or la mitochondrie joue un rôle central dans la production d'ATP par son activité oxydative. La réduction de la concentration mitochondriale, associée à une diminution des fibres musculaires de type I oxydative pourrait avoir comme conséquence une diminution de l'endurance musculaire (Taivassalo and Hussain 2016). La mitochondrie est également la principale source de ROS qui affecte la signalisation et le fonctionnement des cellules et est aussi à l'origine du déclenchement de l'apoptose des cellules musculaires. La dysfonction mitochondriale conduit à une dégradation

musculaire plus importante chez le patient BPCO impliquant une faible tolérance à l'exercice (Taivassalo and Hussain 2016).

Ces observations chez le patient BPCO ne permettent pas de statuer quant à une adaptation en rapport avec la diminution des activités physiques ou à une réponse secondaire à l'inflammation systémique et au stress oxydatif élevé induisant un processus de myopathie spécifique à la BPCO (Taivassalo and Hussain 2016; Marillier et al. 2020; Couillard and Prefaut 2005).

La figure ci-dessous reprend les principales causes et conséquences de la dysfonction musculaire du patient BPCO [figure 17].

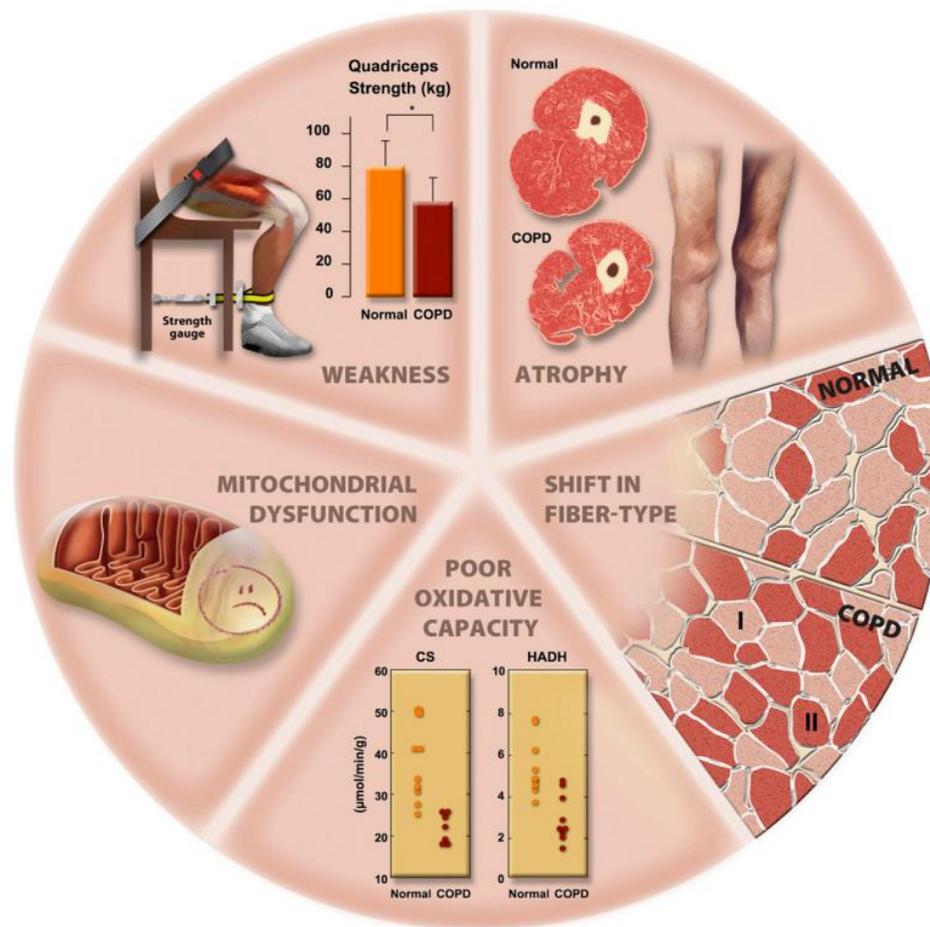


Figure 17: Altération structurelle et morphologique des muscles des membres inférieurs des patients BPCO (Maltais et al. 2014). CS = citrate synthase; HADH = 3-hydroxyacyl-CoA déhydrogénase.

## 5) *Faiblesse des muscles des membres inférieurs*

Les atteintes de la structure même des muscles locomoteurs, va conduire à des perturbations neuromusculaires qui vont jouer en particulier sur les régimes de contraction musculaire comme la production de force, l'endurance musculaire ainsi que la fatigue.

### (a) Force musculaire

La force musculaire est définie comme la quantité de force maximale générée par la contraction musculaire. Son évaluation est soumise à la définition du mode de contraction. On peut évaluer la force isométrique où le mouvement induit par la contraction musculaire est contrarié. La mesure de la force est évaluée par une jauge de force ou un dynamomètre. La force isotonique est mesurée par l'ajout de charges qui vont produire une résistance au mouvement. Enfin, la force isocinétique où la contraction va être limitée par une résistance variable imposant une vitesse angulaire constante. En pratique clinique, seule la force isométrique et la force isotonique sont mesurées de manière standardisée, car elle ne nécessite que peu de matériel [figure 18]. Cependant leur évaluation demande une coopération du patient, ce qui rend cette mesure peu fiable cliniquement. Afin de différencier la part volontaire de la contraction musculaire de la capacité intrinsèque du muscle, il est possible d'utiliser la stimulation du nerf fémoral (stimulation électrique ou magnétique). Cependant ces techniques sont coûteuses et peu utilisées en pratique courante.

Comme nous l'avons vu plus haut, l'amyotrophie musculaire, associée à la modification de la typologie conduit à une diminution de la force musculaire du quadriceps chez le patient BPCO. Une diminution de 25 à 30% de la force maximale volontaire du quadriceps a été mise en évidence au cours d'exercices isométriques ou isocinétiques (Maltais et al. 2014; Nyberg et al. 2015; De Brandt et al. 2018). La diminution de la force est accélérée chez le patient BPCO et n'est pas seulement liée à l'âge. Dans la population saine, la baisse de la force est de 1 à 2% par an alors que chez les patients BPCO, elle est de 4.3% (Hopkinson et al. 2007). Une relation entre la perte de force et la diminution du VEMS a aussi été mise en évidence suggérant un lien avec la progression de la maladie (Bernard et al. 1998; Seymour et al. 2010). Cependant, la

diminution de force chez les patients BPCO n'est pas retrouvée dans toutes les études (Maltais et al. 2014; Marillier et al. 2020), certains auteurs rapportant une force préservée lorsqu'elle est rapportée à la surface transversale du muscle ou à la masse musculaire (Hopkinson et al. 2007; Bernard et al. 1998; Couillard et al. 2003; Franssen et al. 2005) et l'étude de Debigaré et al. (2003) ne montre aucune altération *in-vitro*, de la propriété contractile des fibres musculaires du quadriceps. Enfin, cette perte de force n'est pas retrouvée dans tous les groupes musculaires, de nombreux auteurs rapportant une force des membres supérieurs préservée par rapport aux membres inférieurs (Maltais et al. 2014). Il est important d'évaluer la perte de force chez le patient BPCO, car il a été montré un lien fort entre la perte de force du quadriceps et la mortalité (Swallow et al. 2007), mais également que la force musculaire était un déterminant de la tolérance à l'exercice (Gosselink et al. 1996).

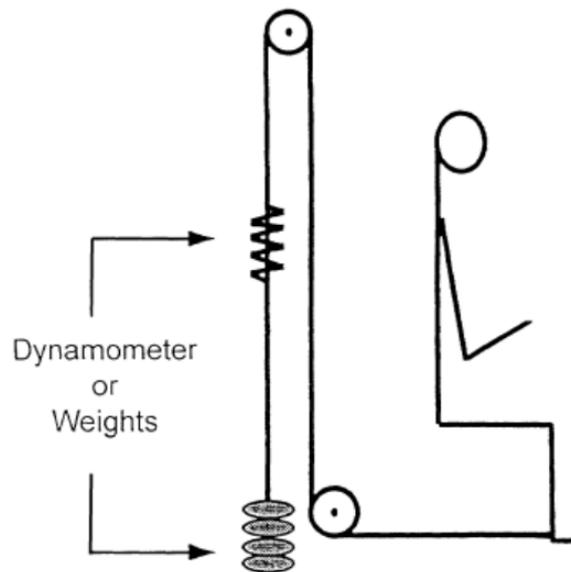


Figure 18: mesure de la force maximale volontaire isométrique ou isotonique sur banc d'après I. Serres et al. (1998).

(b) Endurance

Si la mesure de la force maximale des membres inférieurs est relativement simple à évaluer avec des protocoles standardisés, il existe une grande multitude de protocoles évaluant l'endurance musculaire des membres inférieurs qui rend cette mesure peu standardisée et sans valeur de référence. Selon les recommandations internationales de

l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS), un seul test pourrait être recommandé pour cette évaluation (Maltais et al. 2014): l'évaluation de l'endurance du quadriceps par la répétition d'extension de jambe contre une charge définie, à un rythme de 12 mouvements par minute initialement décrite par Serres et al. puis repris par l'équipe de Coronell et al. (Serres et al. 1998; Coronell et al. 2004)[Figure 18].

Chez le patient BPCO, il a été montré que l'endurance musculaire du quadriceps était plus systématiquement atteinte que la force. Du fait du grand nombre de méthode d'évaluation, la diminution de l'endurance est très variable (de -32% à -77% par rapport à un sujet sain) (Maltais et al. 2014), mais est constante et de même intensité chez l'homme ou chez la femme. Cette diminution d'endurance est présente dès les premiers signes de l'atteinte respiratoire (Van Den Borst et al. 2013), mais n'est que faiblement associée aux capacités physiques des patients (Gouzi et al. 2011; Coronell et al. 2004). Chez les patients les plus sévèrement atteints, la présence d'une hypoxémie chronique est en lien avec un faible temps d'endurance musculaire (Koechlin et al. 2005). La cause principale d'arrêt de l'exercice chez le patient BPCO, avant la limitation ventilatoire, est l'expression d'une fatigue musculaire. Il paraît donc important d'objectiver cette fatigue musculaire chez le patient BPCO ce qui peut apporter un complément d'explication à l'altération de l'endurance musculaire.

## 6) *Fatigue musculaire et fatigabilité*

La fatigue est définie par la réduction réversible de la production de force. C'est aussi un des premiers symptômes évoqués par les patients lors d'une activité physique. En pratique courante, elle est quantifiée par l'utilisation d'une échelle (EVA, Borg) et retraduit un impact sur la qualité de vie du patient BPCO. Pour évaluer le bénéfice de la prise en charge des patients, il est initialement important de mesurer précisément cette fatigue. Son évaluation doit donc faire entrer en jeu une mesure de la production de force ainsi que la reproductibilité de cette mesure. Or la production de force est dépendante de la motivation du patient et de sa volonté. Il est donc primordial de répondre à une question : "est ce que le patient ne veut pas ou ne peut pas ?" (SPLF Alvéole 2010)

L'utilisation de la stimulation magnétique du nerf fémoral permet de s'affranchir en partie de l'aspect volontaire de la contraction musculaire. Cette technique, indépendante

de la volonté du patient, permet un contrôle précis des conditions de mesure. Son principe est de provoquer, *via* le nerf moteur, une secousse musculaire unique appelée « twitch » qui peut être ou pas surimposée à la contraction maximale volontaire (CMV) (Swallow et al. 2007). Ainsi il est possible de potentialiser la contraction maximale volontaire. L'utilisation de cette technique a permis de mettre en évidence de façon plus rationnelle l'apparition de fatigabilité musculaire des patients BPCO modéré à sévère (Mador et al. 2000; Swallow et al. 2007). L'étude de Mador et al. montre qu'après un exercice épuisant sur cyclo-ergomètre, les patients BPCO présentent une diminution du pic de force du quadriceps par stimulation magnétique (TwQ) d'environ 80% par rapport à leur valeur initiale. Cette fatigue musculaire est définie comme la réduction de plus de 15% de TwQ. Par la stimulation magnétique répétitive du quadriceps, les patients BPCO atteignent une diminution importante du pic de force (-70% de la force maximale initiale) plus rapidement que les sujets sains. Cette décroissance est continuellement plus grande [figure 19 et 20] elle peut se prolonger jusqu'à une heure en post effort (Mador et al. 2000; Swallow et al. 2007). Par contre, la fatigue ne concernant que les muscles sollicités, l'origine de la diminution de performance musculaire pourrait donc être un facteur local (Mador et al. 2000). Une autre étude de Mador et al. montre que cette technique d'évaluation de la fatigue musculaire est plus sensible que l'évaluation par la contraction maximale volontaire utilisée seule : 81% des patients présentent une diminution >15% lors de TwQ en post-exercice contre seulement 48% des patients avec CMV (Mador et al. 2001).

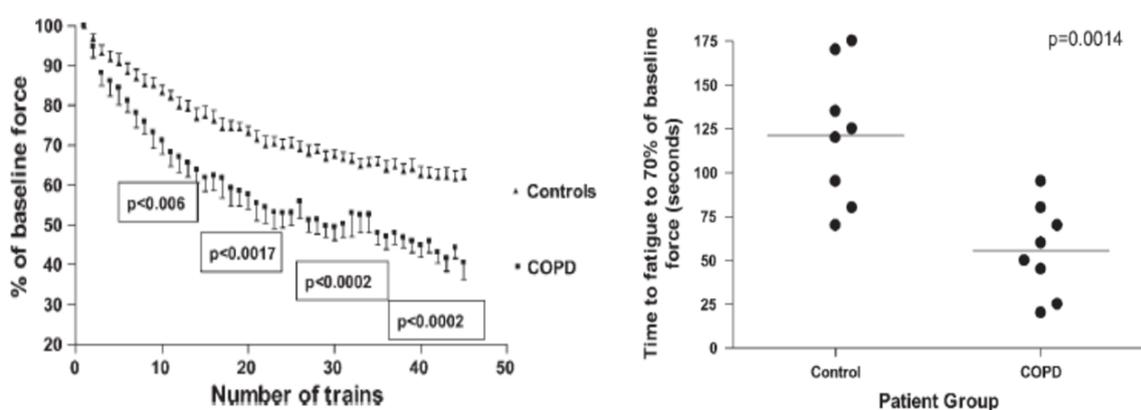


Figure 19 et 20 : temps mis pour obtenir une diminution du pic de force de 70% de la valeur initiale (à gauche) et évolution de la force du quadriceps au cours des 50 stimulations magnétiques (à droite) d'après (Swallow et al. 2007).

Cependant, tous les patients ne développent pas de fatigue : plusieurs auteurs retrouvent que un à 2 tiers seulement des patients BPCO la développe (Mador et al. 2000, 2003; Saey et al. 2003, 2005). On peut donc distinguer deux groupes chez les patients BPCO : les patients « fatigables » et les « non fatigables » [figure 21]. Dans une étude de Saey et al (Saey et al. 2005), les auteurs remarquent que les « fatigables » ont globalement une lactatémie supérieure aux « non fatigables » et un index de capillarisation du quadriceps plus faible. Ils montrent aussi que les patients « fatigables » ont une sensation de fatigue des jambes significativement supérieure au cours de l'exercice par rapport aux patients « non fatigables », alors qu'il n'y a pas de variation significative de leur dyspnée.

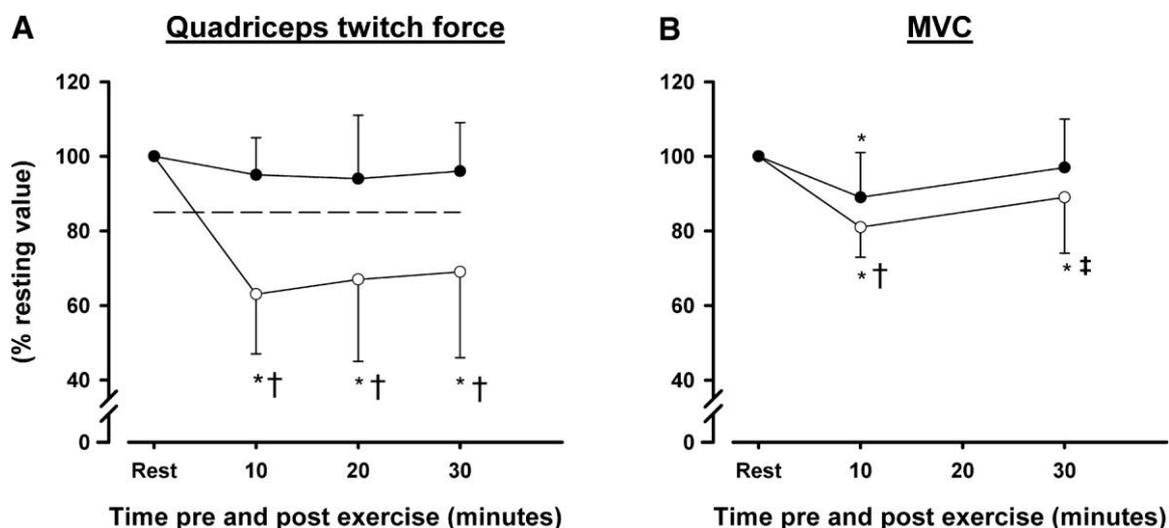


Figure 21 : diminution de la force du quadriceps par potentiels évoqués (A) ou par contraction maximale volontaire (B) chez les patients BPCO fatigables (ronds blancs) ou non fatigables (ronds noirs) (Saey et al. 2005)

D'autres équipes ont montré les effets d'une pré-fatigue du quadriceps par électrostimulation avant un test temps limite à charge constante (CWT), chez les sujets sains et les patients BPCO (Gagnon et al. 2009). Chez tous les sujets, les auteurs retrouvent une diminution du temps d'endurance lors de l'exercice avec pré-fatigue, mais ils notent aussi une augmentation significative de la ventilation, des sensations de fatigue et de dyspnée dans la population saine, alors qu'ils ne retrouvent pas chez les patients BPCO. Ceci indique que la cause de l'arrêt de l'exercice peut être due à l'état de fatigue du muscle lui-même pour les patients BPCO, d'autant plus que la condition de pré-fatigue

par stimulation électrique ne sollicite pas le système cardio-vasculaire, ni une adaptation métabolique. Les sujets sains ont une adaptation différente. Les auteurs retrouvent une valeur identique du rapport  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  entre l'exercice sans pré-fatigue et l'exercice pré-fatigué, ce qui suggère que l'augmentation de la ventilation observée dans l'état de pré-fatigue serait d'origine métabolique, peut-être en relation avec l'acidose, le lactate et l'accumulation de phosphate inorganique dans les muscles fatigués. Par contre, chez le patient BPCO, la fatigue périphérique induite par l'exercice peut être le facteur limitant qui empêche sa poursuite. Une étude de Saey et al. (2003) sur les patients BPCO fatigables, montre que les patients arrêtent l'exercice au même degré de fatigue du quadriceps, qu'ils aient eu un bronchodilatateur ou un placebo avant l'exercice.

Ces observations soutiennent l'affirmation selon laquelle la fatigue du quadriceps pendant l'exercice est étroitement régulée chez les patients atteints de BPCO. Elles sont également conformes à l'idée que le système nerveux central intègre les informations provenant des muscles périphériques pour déterminer la durée de l'exercice et le degré de fatigue musculaire (Amann et al. 2009, 2008). On appelle fatigue musculaire périphérique, celle ayant pour origine: une diminution de la transmission neuro-musculaire, de l'excitabilité du sarcolemme, du couplage excitation-contraction, de la contraction musculaire à proprement parler ou encore de la production d'énergie et une augmentation des métabolites produits. Il existe aussi une fatigue issue du cortex moteur du système nerveux centrale : appelée fatigue centrale (Noakes and Gibson 2004). Cette fatigue centrale est mise en évidence chez le sujet sain par des exercices des membres inférieurs, qui vont augmenter les signaux neuronaux des zones locomotrices du système nerveux central et qui vont être responsable en réponse, *via* le système nerveux autonome, d'une augmentation de la pression artérielle et de la redistribution du débit cardiaque (Rowell et al. 2011).

## **B. Anomalies musculaires diaphragmatiques**

### *1) Adaptation morphologique du diaphragme*

La BPCO induit des modifications pulmonaires importantes conduisant à une augmentation des résistances des voies aériennes et une modification de l'élasticité du

parenchyme pulmonaire. A long terme, il se produit une hyperinflation pulmonaire avec augmentation du volume résiduel. L'augmentation de ces espaces ne participant pas aux échanges et restant en permanence "piégé" dans le poumon va conduire à des déformations durables de la paroi thoracique, mais aussi du diaphragme. Lors de sa contraction, hors contexte pathologique, il descend, son centre vient se poser sur les viscères et les fibres musculaires insérées sur les côtes vont tracter vers le haut celles-ci créant une augmentation du diamètre transversal du thorax. Chez le patient BPCO, les augmentations de volumes pulmonaires statiques vont accroître durablement le diamètre thoracique et abaisser le centre diaphragmatique [figure 22]. La course diaphragmatique est alors plus courte, son aplatissement va horizontaliser les fibres musculaires ce qui modifie son efficacité. La contraction devenant expiratoire par traction vers l'intérieur des basses côtes (signe de Hoover) ce qui diminue le diamètre du thorax lors de l'inspiration (Cassart et al. 1997). Les études montrent un raccourcissement du diaphragme chez le patient BPCO par rapport à un sujet sain : de 40% à la CRF (Sharp et al. 1974) et de 27% en expiration forcée au volume résiduel (Rochester and Braun 1985).

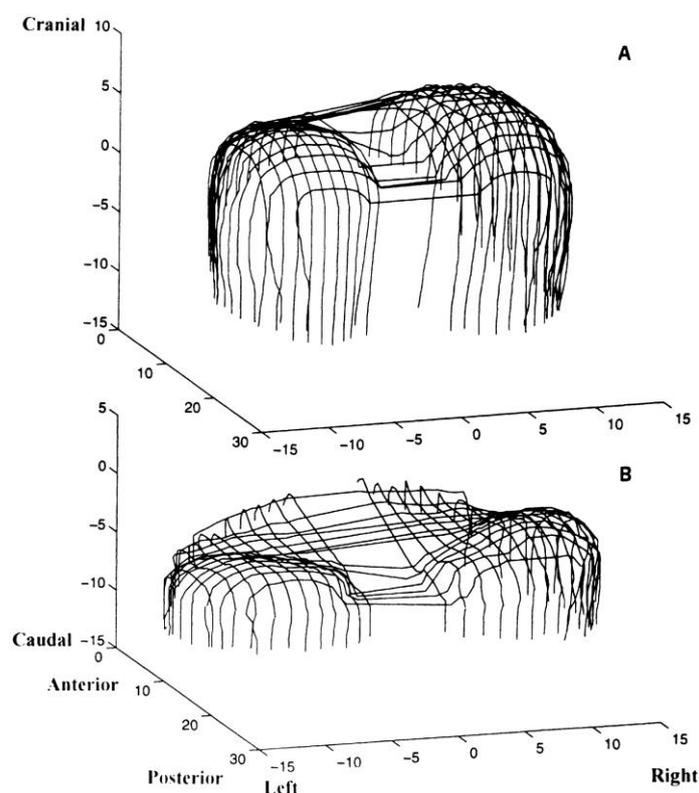


Figure 22 : Modélisation en 3 dimensions du diaphragme à la CRF, en haut chez un sujet sain, en bas sur un patient BPCO. D'après (Cassart et al. 1997).

## 2) *Atrophie musculaire*

La perte de masse musculaire squelettique concerne aussi le diaphragme : il a été rapporté des modifications de surfaces transversales des fibres musculaires ainsi que de la teneur en myosine (Caron et al. 2011). Une réduction de 40 à 60 % de la surface de tous les types de fibres musculaires a été observé dans les formes les plus graves d'emphysème par rapport à un sujet sain (Levine et al. 1997). Ces modifications s'observent déjà dans les formes les moins graves d'altération de la fonction respiratoire et s'accroissent en fonction de la dégradation du VEMS (Ottenheim et al. 2007; Levine et al. 1997). Il est difficile de confirmer si ces observations sont bien le reflet d'une diminution de la masse totale du diaphragme compte tenu de la difficulté à le quantifier chez l'Homme (Arora and Rochester 1987; Caron et al. 2011). D'autant plus que dans la BPCO, de nombreux facteurs adaptatifs agissant spécifiquement sur le diaphragme (effets se rapprochant de l'entraînement) le rendent moins sensible que les autres muscles squelettiques aux modifications induites par la pathologie respiratoire (Maltais et al. 2000; Barreiro et al. 2015).

## 3) *Typologie musculaire*

Chez le sujet sain, la proportion de fibres musculaires du diaphragme est d'environ 44% de fibres de type I, 39% de fibres de type IIa et 17% de fibres à contraction rapide (Levine et al. 1997). Chez les patients BPCO avec une hyperinflation statique, alors que le quadriceps voit sa proportion de fibre de type I diminuer, le diaphragme présente une relation inverse avec une augmentation des fibres de type I (Levine et al. 1997; Nguyen et al. 2000; Clanton and Levine 2009a). Le diaphragme est le premier muscle impacté par les modifications structurelles de la paroi thoracique, la distribution des fibres est modifiée plus tôt et peut refléter une adaptation chronique à l'effort plus précoce qui serait liée à l'augmentation de la charge respiratoire induite par l'évolution de la maladie.

#### **4) *Capillarisation et Métabolisme***

Le diaphragme est un muscle qui travaille en permanence sans repos, le flux sanguin qui lui est dédié lors des efforts maximaux est de deux à 4 fois supérieur à celui que peuvent recevoir les membres inférieurs et la capillarisation est en conséquence. La position des capillaires étant située en surface du muscle avec un fort réseau anastomosique, la contraction du diaphragme ne contrarie pas le débit sanguin (McKenzie, et al. 2009). La densité des mitochondries, la capacité oxydative des fibres musculaires et la consommation maximale d'oxygène du diaphragme sont de deux à 6 fois supérieures à celles des membres inférieurs (McKenzie and Bellemare 1995). L'adaptation du diaphragme à la maladie pulmonaire va plutôt dans le sens inverse de l'adaptation des muscles locomoteurs avec une augmentation de la densité mitochondriale, inversement proportionnelle au degré d'obstruction bronchique (Orozco-Levi et al. 1999). Le muscle s'adapterait également en préservant la capacité oxydative mais en réduisant la capacité glycolitique (Sanchez et al. 1984).

#### **5) *Faiblesse musculaire : Force et endurance***

Le diaphragme étant relativement plus court chez le patient BPCO distendu, les fibres musculaires sont placées dans une situation raccourcie donc plutôt défavorable à la production de force (Bellemare and Grassino 1983). Certains auteurs ont montré une diminution des forces produites par le diaphragme lors de la stimulation magnétique (Polkey et al. 1996) se traduisant par une diminution de la pression inspiratoire maximale chez ces patients en hyperinflation statique (Bellemare and Grassino 1983). Cette diminution de force conduit une diminution des capacités à maintenir un effort musculaire respiratoire dans des conditions d'exercice intense (Clanton and Levine 2009b). Par contre, il a été également montré que la force produite par la contraction du diaphragme à un volume pulmonaire donné chez les patients emphysémateux serait supérieure à celle du sujet sain (Similowski et al. 1991). Cette augmentation de force suggère un phénomène d'adaptation musculaire par raccourcissement des sarcomères. Ce phénomène adaptatif serait toutefois partiellement limité par l'incapacité des fibres musculaires à produire une contraction en état pré-raccourcie (Clanton and Levine 2009b).

En terme d'endurance musculaire, l'augmentation du nombre de mitochondries, de la proportion de fibres musculaires de type I et la forte densité capillaire rendraient le diaphragme plus endurant chez le patient BPCO que chez le sujet sain (Newell, McKenzie, and Gandevia 1989; Polkey et al. 1997; Mador et al. 2000). Il serait par contre plus susceptible à la fatigue chez le patient BPCO, car il fonctionnerait à une charge plus importante que chez le sujet sain en raison de l'augmentation des distensions pulmonaires (Similowski et al. 2004; Orozco-Levi 2003).

### 6) Diaphragme et fatigabilité musculaire

Les travaux de Bigland-Ritchie (1984) ont montré que le diaphragme avait une réserve avant l'apparition de fatigue qui était très importante, mais que chez le patient BPCO, ce seuil était plus précoce que chez le sujet sain [figure 23]. Une étude de St Croix et al. (2000) a mis en avant, qu'en stimulant suffisamment le diaphragme tout en diminuant la perfusion sanguine de celui-ci, l'activité nerveuse sympathique des membres inférieurs était augmentée.

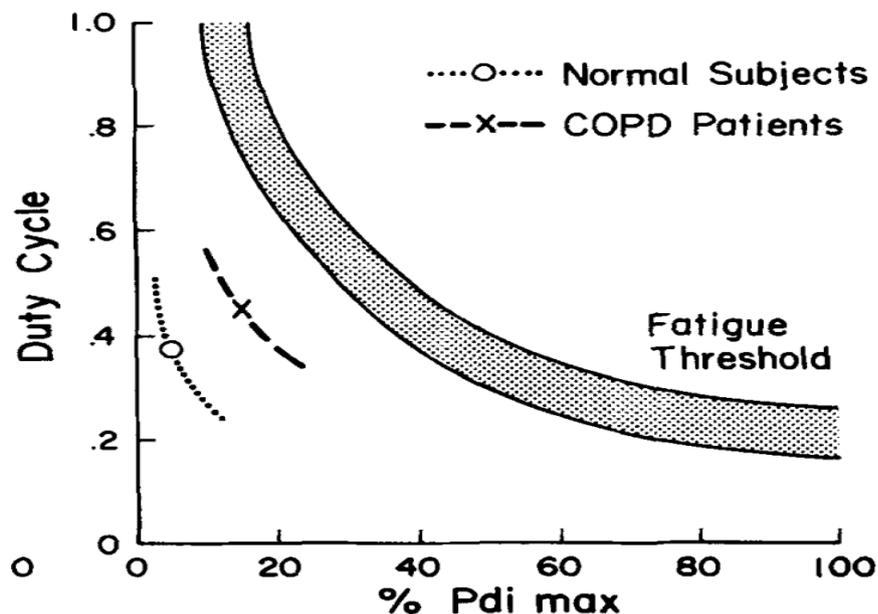


Figure 23: seuil de fatigue diaphragmatique exprimé en % de la pression transdiaphragmatique maximale (%Pdi max) et du cycle inspiratoire (duty cycle). d'après (Bigland-Ritchie and Woods 1984)

Par la suite, les travaux de l'équipe de Dempsey ont permis de vérifier cette hypothèse et ont montré que lors d'efforts maximaux ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ), l'augmentation du travail des muscles respiratoires chez le sujet sain inciterait à privilégier le débit sanguin vers le diaphragme au détriment des muscles locomoteurs, et compromettrait de ce fait la perfusion de ces muscles (Harms et al. 1997). Ils proposent lors d'un effort épuisant sur cyclo-ergomètre de diminuer la charge du travail inspiratoire avec une ventilation à assistance proportionnelle (PAV) ou de l'augmenter à l'aide d'une résistance inspiratoire (Romer et al. 2006). Les résultats montrent que la force du quadriceps est mieux préservée lors d'un effort avec une aide inspiratoire *versus* le même exercice sans aide inspiratoire. Inversement, si on ajoute une résistance inspiratoire lors des efforts, la fatigue du quadriceps est plus importante (Romer et al. 2006).

Une synthèse de ces travaux a été proposée par Dempsey et al. (2006) sur le lien entre fatigue périphérique et commande motrice centrale : la contraction musculaire stimulerait les métaborécepteurs et influencerait la commande centrale. Ce métaboréflexe, induit par la fatigue des muscles inspiratoires, va stimuler les voies supra spinales *via* les afférences phréniques et va entraîner, par l'augmentation des efférences sympathiques, une vasoconstriction des muscles locomoteurs. A terme ce métaboréflexe aboutit à une diminution du transport d'oxygène dans les muscles des jambes, une augmentation de la fatigue ressentie et une intensification de la perception de l'effort [figure 24]. Les auteurs suggèrent donc que le travail accru des muscles respiratoires, chez le patient BPCO, pourrait être un déterminant de la fatigue périphérique et de la performance.

## RESPIRATORY MUSCLE METABOREFLEX

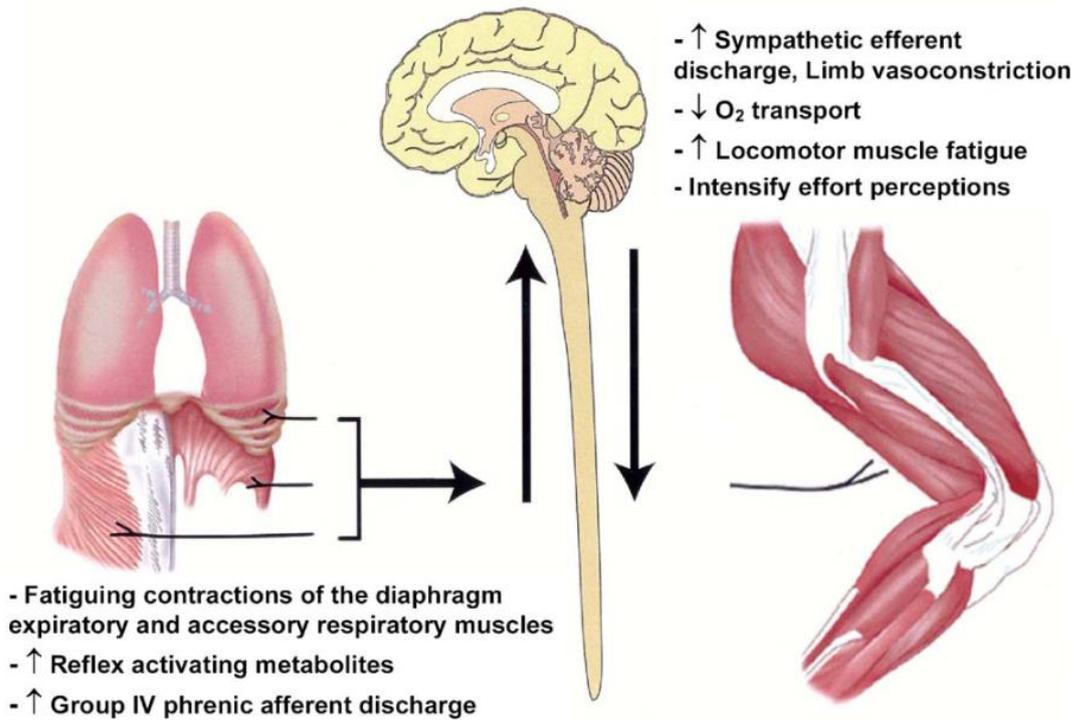


Figure 24: schéma du métaboréflexe initié par les muscles respiratoires d'après (Dempsey et al. 2006).

### C. Etiologie des anomalies musculaires

Comme évoqué précédemment, de nombreux facteurs qui interviennent dans la dégradation de la fonction respiratoire ont aussi une action délétère sur la fonction musculaire périphérique. Nombre de ces facteurs peuvent expliquer que la perte de force musculaire, par exemple, soit deux à quatre fois plus rapide chez le patient BPCO que chez le sujet sain (Hopkinson et al. 2007). Dans la BPCO, la prévalence de perte de masse musculaire est estimée à 20% pour les patients stables et jusqu'à 50% pour les patients exacerbateurs (Vermeeren et al. 1997; Schols et al. 2014). Cette perte de poids a un impact direct sur la qualité de vie des patients.

Les liens de causalité entre **malnutrition et BPCO** ne sont pas si évidents. Elle peut être à la fois la cause et la conséquence, il a été rapporté que les patients souffrant d'anorexie présentaient une diminution des capacités de diffusion pulmonaire ainsi qu'une diminution de la force des muscles respiratoires. Il a été aussi montré que les patients

ayant une atteinte respiratoire plus sévère étaient plus dénutris et que cela avait une conséquence sur la tolérance à l'exercice (Collins et al. 2019; Engelen et al. 1999). La malnutrition des patients BPCO est en partie le résultat d'un déséquilibre entre apport et dépense énergétiques : la dépense énergétique étant augmentée au repos par un travail respiratoire moins efficace, et donc 15 à 20% plus coûteux, que pour une personne saine (Hugli et al. 1996). A l'effort, le changement de typologie musculaire augmente encore cette dépense d'énergie, les fibres de type II étant plus consommatrices que les fibres de type I (voir chapitre sur les anomalies musculaires). Il semblerait également que les apports soient diminués du fait d'une satiété précoce, d'une dyspnée post-prandiale, de la fatigue et de la perte d'appétit (Schols et al. 1991; Vermeeren et al. 1997).

Le lien entre malnutrition et dysfonction musculaire est évident, il pourrait être la conséquence des phénomènes **inflammatoires** qui contrarieraient la synthèse protéique (Vassilakopoulos et al. 2004), mais est essentiellement causé par une dégradation accrue des protéines musculaires (Langen et al. 2013), voire même une autophagie (Guo et al. 2013). Cette dysfonction musculaire touche l'ensemble des muscles squelettiques, y compris le diaphragme, des patients BPCO.

Dès les premiers stades de la maladie, les patients présentent une perte de poids, une altération de la fonction musculaire squelettique et des performances physiques en raison d'une perte de fibres musculaires oxydatives de type I et de leur capacité oxydative (perte du phénotype oxydatif musculaire). L'évolution dans la maladie conduit à une dysfonction grave du muscle squelettique, une atrophie musculaire, une sarcopénie et un statut catabolique délétère (Rahman et al. 1996; Barreiro 2014). **Le vieillissement** de cette population majeure encore l'effet de perte de masse musculaire par une diminution de la résistance au stress et à l'inflammation.

Il existerait un lien entre **l'inflammation** systémique et l'atrophie musculaire (Glass 2005). La production de cellules cytokines cibles, va diminuer la synthèse protéique du muscle, accélérer l'apoptose (Siu 2009) et générer une autophagie (Harris 2011). L'inflammation systémique et/ou locale pourrait également jouer un rôle négatif sur la performance contractile du diaphragme (Vassilakopoulos et al. 2004). Les dernières données de la littérature émettent un doute sur le rôle de l'inflammation musculaire en tant qu'événement-clé dans le développement des dysfonctions musculaires des patients BPCO (Marillier et al. 2020; Maltais et al. 2014). Toutes les études ne retrouvent pas

d'inflammation dans les quadriceps des patients (Montes de Oca et al. 2005; Rabinovich et al. 2003; Rysør et al. 2018), même en cas avéré d'atrophie musculaire (Debigaré et al. 2008; Barreiro et al. 2008), ou lors des exacerbations où des poussées inflammatoires sont attendues (Crul et al. 2010).

Les patients BPCO au stade de l'insuffisance respiratoire chronique présentent une diminution de la pression partielle en oxygène artérielle, cette **hypoxémie** a une influence négative sur le muscle, que ce soit en situation aiguë ou chronique. L'hypoxie tissulaire résultant de l'hypoxémie est associée à l'augmentation de l'inflammation systémique qui est un facteur important de la perte de masse non grasse. La diminution du débit sanguin induit par l'exercice (Dempsey et al. 2006) conduit à une hypoxie musculaire qui va aggraver le **stress oxydant** lors de la réponse inflammatoire chez le patient BPCO. Ce phénomène aggrave également la susceptibilité des muscles squelettiques à la fatigue par une altération de l'apport et de l'utilisation de l'oxygène (Amann et al. 2010a; F Maltais et al. 2001; Marillier et al. 2020). De plus, la fatigabilité des muscles abdominaux et diaphragmatique est directement influencée par l'hypoxémie (Verges, Bachasson, and Wuyam 2010).

Chez les patients les plus sévères, comme nous l'avons vu plus haut, l'obstruction bronchique limite l'expiration complète et donc l'évacuation du CO<sub>2</sub>. Quand l'hypoventilation alvéolaire s'installe, la PaCO<sub>2</sub> augmente. Or la présence de CO<sub>2</sub> dans les cellules diminue le pH des tissus créant une acidose qui va altérer le couple synthèse/dégradation des protéines musculaires (Maltaiset al 2014). **L'hypercapnie** chronique aurait un effet négatif sur la structure musculaire.

Le traitement par corticothérapie utilisé ponctuellement pour diminuer l'inflammation bronchique n'aurait pas d'effet négatif sur la fonction musculaire des BPCO (Hopkinson et al. 2004). Par contre, son utilisation répétée ou continue augmenterait l'atrophie et la faiblesse musculaire (Decramer et al. 1994; Decramer, De Bock, and Dom 1996) en attaquant préférentiellement les fibres de type II rapides. L'utilisation chronique des corticostéroïdes pourrait donc conduire à une myopathie induite par les stéroïdes et qui toucherait les muscles des membres inférieurs et les muscles respiratoires (Decramer et al. 1994).

La diminution du temps d'activité a également un impact sur la condition physique des patients BPCO, moins actifs dans leurs activités de la vie quotidienne que les

personnes saines du même âge (Bossenbroek et al. 2011; Albarrati et al. 2020). La diminution du temps d'activité physique pendant de nombreuses années, qui est le meilleur moyen d'éviter l'apparition des symptômes (et qui fait que cette maladie peut évoluer à "bas bruit" pendant très longtemps), conduit à la perte de capacités musculaires (Van Buul et al. 2017). Cette **désaffection musculaire** est une des principales causes de développement d'anomalies musculaires structurelles et fonctionnelles (Maltais et al. 2014; Jaitovich and Barreiro 2018). Dans la BPCO, on peut noter que certaines désadaptations musculaires (faiblesse musculaire, atrophie musculaire globale, diminution de la surface de section transversale des fibres musculaires, perte de fibres musculaires de type I, réduction de l'activité enzymatique oxydative ou encore réduction du rapport capillarité/fibres) se retrouvent également dans la population saine déconditionnée. Cependant ces altérations ne sont que très partiellement réversibles chez le patient BPCO après une période d'entraînement, alors qu'elles sont presque constamment réversibles chez le sujet adulte sain. Certaines anomalies musculaires, comme l'augmentation du stress oxydant pendant l'exercice, ou l'altération de chaînes du phénotype musculaire (Maltais et al. 1999; Couillard et al. 2003; Marillier et al. 2020), ne sont observées que chez le patient BPCO (A Couillard and Prefaut 2005), conduisant à évoquer une myopathie spécifique à la maladie (A Couillard and Prefaut 2005; M. I. Polkey and Rabe 2009; Michael I. Polkey and Moxham 2011; Wagner 2006). Cette hypothèse est encore très débattue actuellement, en avançant l'argument d'une impossibilité du patient BPCO à atteindre une intensité suffisante pendant un temps adéquat lors du réentraînement à l'effort qui conduirait à restaurer la structure et la fonction musculaire normale (Maltais et al. 2014).

Les étiologies possibles de la dysfonction musculaire ont été résumées dans un tableau publié dans un communiqué commun de l'ATS et de l'ERS sur la dysfonction musculaire des membres inférieurs dans la BPCO [figure 25].

étiologie	mécanismes impliqués
	<b>facteurs de faiblesse et l'atrophie musculaire</b>
Inutilisation	Faiblesse, atrophie, changement de distribution des fibres musculaires et altérations métaboliques
Inflammation	Initie une cascade de protéolyse musculaire
Stress oxydatif	Initie une cascade de protéolyse musculaire, réduction de l'endurance musculaire, carbonylation possible impliqué dans l'intolérance à l'exercice

Hypoxémie	Diminue la synthèse de protéine musculaire, activation de la dégradation musculaire
Hypercapnie	Acidose intracellulaire, altération de la synthèse et dégradation protéique
Faibles niveaux d'hormones anabolisantes et facteurs de croissance	Réduction de la synthèse de protéine musculaire
Dégradation du bilan énergétique	Réduction de la synthèse de protéine musculaire
Corticothérapie	Réduction de la synthèse de protéine musculaire et augmentation de la protéolyse
Déficit en vitamine D	Faiblesse musculaire, atrophie des fibres de type II

---



---

**Facteurs favorisant la fatigue musculaire**

Fatigue centrale, feedback des membres inférieurs	Réduction de la puissance motrice des muscles
Réduction l'apport d'oxygène	Changement du métabolisme musculaire en faveur de la glycolyse favorisant l'accumulation de métabolites d'origine musculaire
Altération du métabolisme musculaire (réduction de l'activité des enzymes oxydatives et de la fonction mitochondriale)	Utilisation préférentielle de la filière glycolytique et accumulation de métabolites d'origine musculaire

---

*Figure 25 : Etiologie possible de l'atrophie, de la faiblesse musculaire et de la fatigabilité traduit de (Maltais et al. 2014).*

## D. Conséquences

Comme cela a été rappelé au cours de ce chapitre sur les anomalies musculaires, les atteintes de la fonction motrice chez le patient BPCO conduisent à une incapacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. L'atteinte musculaire a un impact sur la mortalité: la diminution de la surface en coupe du quadriceps, la chute de l'indice de masse maigre et la réduction de la force musculaire sont fortement liées à l'augmentation de la mortalité [figure 26].

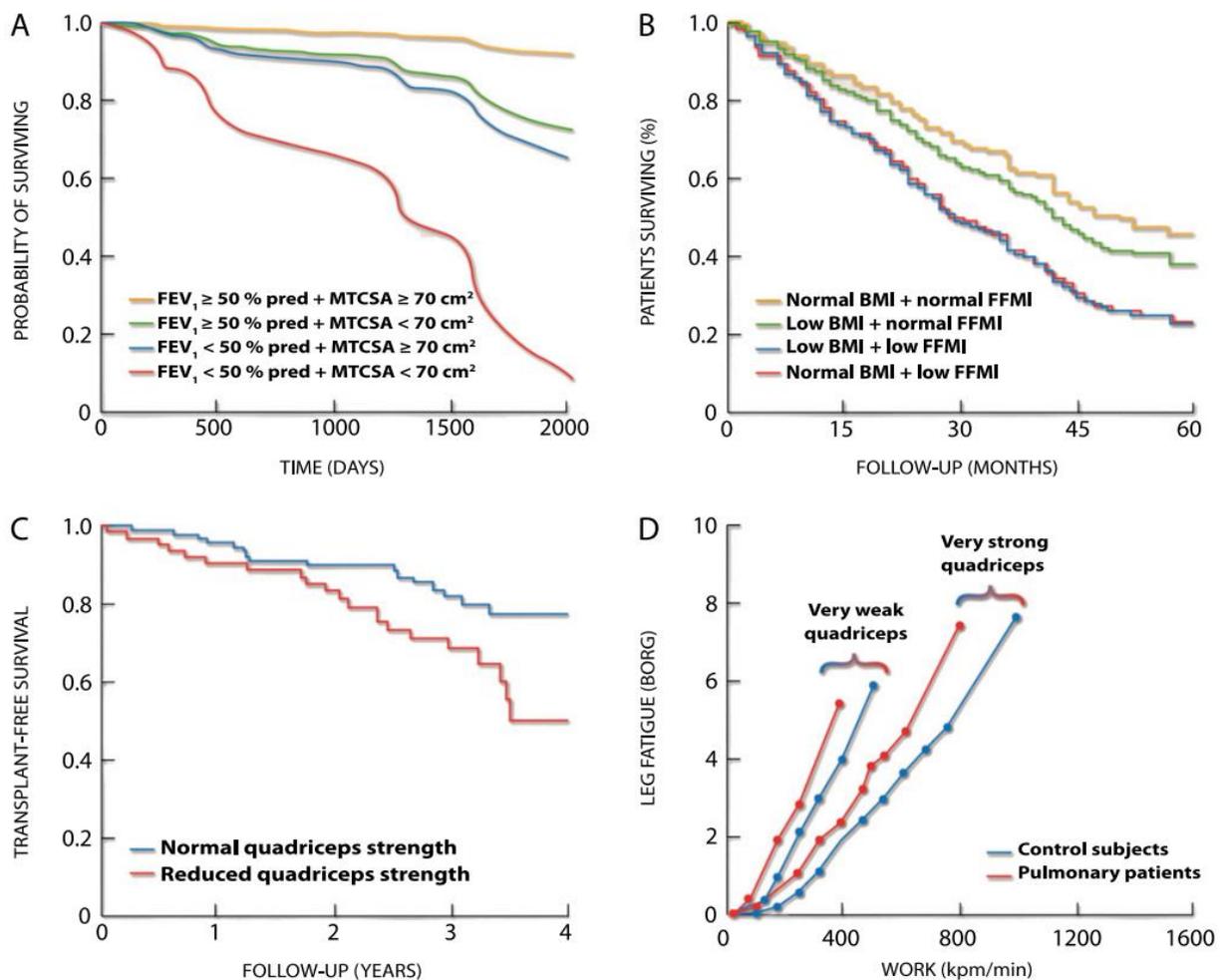


Figure 26 A: prédiction de la mortalité en fonction de la surface en coupe du quadriceps (MTCSA) d'après (Marquis et al. 2002), B: prédiction de mortalité en fonction de la masse maigre (FFMI) d'après (Schols et al. 2005). C: prédiction de la mortalité en fonction de la force du quadriceps d'après (Elisabeth B Swallow et al. 2007). D: la force comme principale contributeur de la capacité d'exercice d'après (Hamilton et al. 1995). Graphiques tirés de Maltais et al. ATS/ERS statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014).

L'importance de l'atteinte musculaire et de la diminution des capacités physiques qui en résulte sont telles qu'un index composite a été développé pour évaluer le risque d'hospitalisation et de mortalité du patient BPCO. L'index de BODE (Body-Obstruction-Dyspnée-Exercice) est une échelle multidimensionnelle qui catégorise les patients et permet de prédire le risque d'hospitalisation (Celli et al. 2004; Ong, Earnest, and Lu 2005). Il prend aussi bien en compte l'atteinte respiratoire que l'atteinte musculaire ainsi que leurs conséquences sur l'activité physique et les symptômes ressentis, le VEMS en

pourcentage prédit, la distance de marche en mètre, le score de dyspnée mMRC et l'indice de masse corporel auxquels sont attribués une valeur [figure 27].

Variable	Points on BODE Index			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% of predicted)†	≥65	50–64	36–49	≤35
Distance walked in 6 min (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
MMRC dyspnea scale‡	0–1	2	3	4
Body-mass index§	>21	≤21		

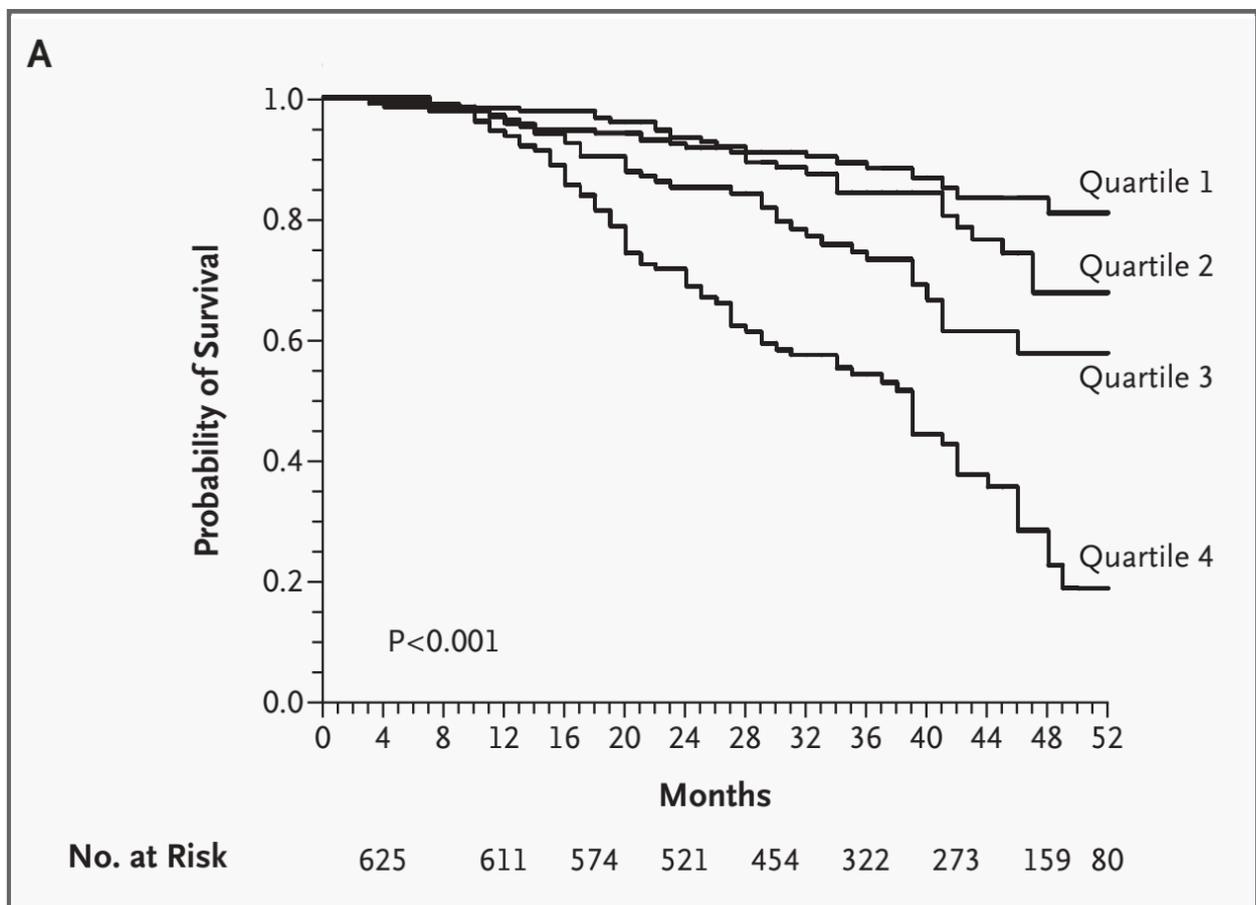


Figure 27: index de BODE et classification du risque de décès en fonction du score obtenu d'après (Celli et al. 2004).

Le premier quartile est un score entre 0 et 2 points, le deuxième quartile pour un score entre 3 et 4 points, le troisième quartile pour un score entre 5 et 6 points et le quatrième quartile pour un score de 7 à 10 points.

- **Conséquences psychologiques**

Outre les conséquences physiques directes, comme l'arrêt précoce de l'exercice et la sensation d'inconfort respiratoire, la dyspnée va conduire doucement vers une diminution importante des capacités d'exercice. Ceci va se traduire par une difficulté à réaliser des activités plus intenses (montée d'escaliers, marche en côte, marche rapide), mais va aussi conduire à une diminution des activités de la vie quotidienne telles que faire les courses, le ménage ou la vaisselle. Ainsi, la dyspnée aura un impact important dans la représentation que l'on a de soi et de son rôle dans la société. Le déconditionnement physique et l'inactivité qui en découle conduit souvent à un isolement social et à une diminution de la qualité de vie (Thomas et al. 2013). Nous retrouvons donc un risque important dans cette population de développer de l'anxiété ou de la dépression.

Cet aspect social n'explique pas à lui seul la prévalence de dépression, d'anxiété voire de troubles cognitifs chez les patients atteints de BPCO. En effet le tabac, l'hypoxémie, ou l'inflammation chronique auraient aussi un impact sur les comorbidités psychiatriques et cognitives de ces patients (Pelgrim et al. 2019).

Le rôle de l'inflammation sur la dépression, l'anxiété et les troubles cognitifs est de plus en plus décrit (Allison and Ditor 2014; Miller 2009; Miller and Raison 2016). L'étude de Al-shair et al. (2011) a montré une corrélation entre les niveaux de TNF- $\alpha$  et la dépression chez le patient BPCO (Al-shair et al. 2011). Les scores de fonction cognitive sont inversement corrélés aux taux de CRP et de fibrinogène chez ces patients. (Crişan et al. 2014).

Il est reconnu que l'hypoxémie, éventuellement associée à une hypercapnie induit de la confusion et un ralentissement mental (Mikkelsen et al. 2004; Tuder et al. 2007). L'hypoxémie au niveau du cerveau, qui augmente aussi l'effet du stress oxydatif et de l'inflammation systémique (Andelid et al. 2015; Eagan et al. 2010), va altérer la matière blanche et les cellules endothéliales ce qui se traduit par des déficiences cognitives voire une démence précoce (Majid and Nadeem 2017).

Le tabac a aussi un rôle dans le développement de la dépression et de l'anxiété. En effet certains auteurs ont montré que les patients BPCO fumeurs actifs étaient plus susceptibles de développer une dépression et être anxieux par rapport aux BPCO non

fumeurs (Armannsdottir and Jonsdottir 2014; Goodwin et al.2008; Luger et al. 2014) avec de surcroît une relation croisée entre tabac et dépression (Mathew et al. 2017). Enfin, fumer ou être exposé à la fumée de cigarette est un facteur de risque d'être atteint de la maladie d'Alzheimer et de déclin cognitive (Anstey et al. 2007; Cataldo et al. 2010; Chen et al. 2013; Llewellyn et al. 2009).

**Les atteintes musculaires conduisent à une diminution des capacités physiques des patients BPCO. Cette atteinte musculaire a un impact à relativement court termes sur les facteurs de morbi/mortalité de ces patients. La diminution des capacités physiques entraîne également des conséquences psychologiques avec une augmentation de l'anxiété et la dépression. La prise en charge des patients BCO devra faire en sorte de "casser" ces phénomènes. L'entraînement ne permet que partiellement une amélioration des capacités musculaires, la cause entre une myopathie spécifique à la BPCO et une impossibilité à entraîner avec suffisamment d'intensité n'est pas clairement établie.**

**Il parait donc important de proposer un réentraînement à l'effort adapté afin de stimuler les processus d'adaptation physiologiques.**

## **E. Adaptations à l'exercice :**

### **1) Capacité maximale aérobie**

Comme nous l'avons vu précédemment, en sus des troubles de la ventilation, les dysfonctions musculaires des patients BPCO agissent sur les capacités d'effort. Les patients ont un niveau d'activité plus faible, une dyspnée précoce ainsi que des troubles de l'hématose. L'ensemble de ces atteintes est responsable d'un plus faible niveau de consommation maximale d'O<sub>2</sub> ( $\dot{V}O_2$ ) des patients BPCO par rapport à des personnes saines du même âge. Cette valeur d'environ 18 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> vers 60 ans est inférieure de 40% chez le patient BPCO par rapport aux valeurs normales au même âge (J. Helgerud et al. 2010). L'augmentation du coût respiratoire et la diminution du débit d'oxygène au niveau des muscles périphériques (Aliverti and Macklem 2001; Dolmage and Goldstein

2006) vont limiter le temps d'activité musculaire et ce d'autant plus que l'intensité est élevée (Maltais et al. 1997; O'Donnell 2002). Lors d'un exercice incrémental le coût du travail respiratoire est faible; environ 10% de  $\dot{V}O_2$  max chez un sujet sain (Aaron et al. 1992). Cependant chez le patient BPCO il a été montré que le travail respiratoire est augmenté, de 42% lors du temps inspiratoire et de 246% lors du temps expiratoire (Amann et al. 2010). Plusieurs auteurs ont notés l'importance de la capacité à l'exercice comme prédicteur de mortalité du patient BPCO (Anthonisen et al. 1986; Gerardi et al. 1996). Oga et al. (2003) ont analysés la mortalité chez 150 patients BPCO suivis en ambulatoire pendant 5 ans : leurs données montrent que la relation entre le pic de  $\dot{V}O_2$  et la mortalité a la meilleure corrélation par rapport aux autres mesures [figure 28] (dans leur étude, VEMS, âge, IMC, DLCO et questionnaire de qualité de vie St George).

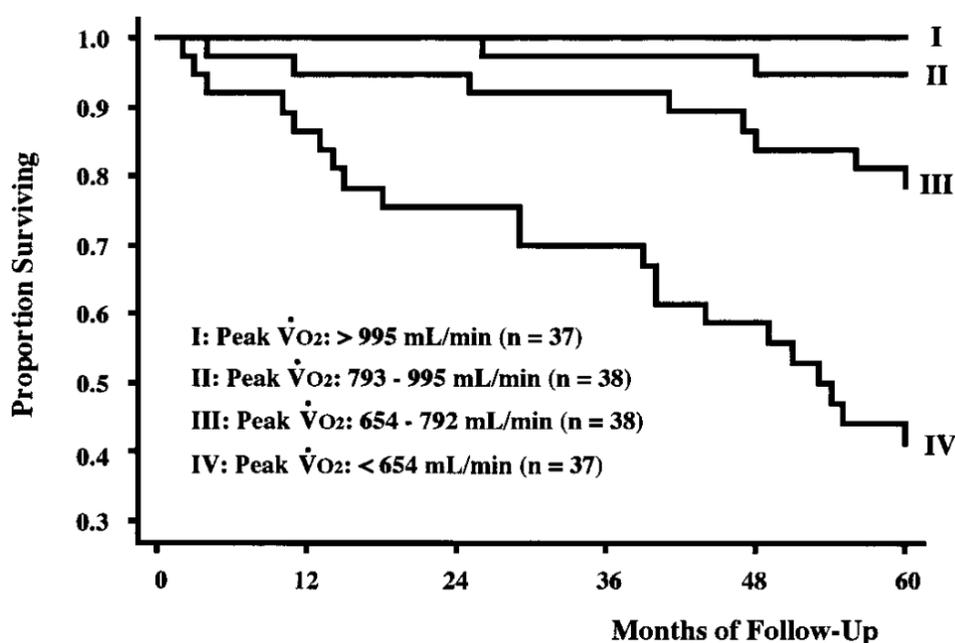


Figure 28 : courbe de survie en fonction du pic de  $VO_2$  d'après Oga et al. (2003).

## 2) Adaptations ventilatoires à l'exercice:

Au repos, chez le patient BPCO, l'augmentation des résistances des voies aériennes, la diminution du calibre bronchique et le trapping aérien conduisent à un temps expiratoire rallongé. Chez beaucoup de patient, ce temps expiratoire est souvent insuffisant et empêche le retour du poumon à son volume de relaxation (CRF ou EELV).

Comme nous l'avons abordé précédemment, ce phénomène crée un volume pulmonaire de fin d'expiration plus important que chez le sujet sain, appelé hyperinflation pulmonaire au repos et qui s'accompagne d'une augmentation des pressions pulmonaires de fin d'expiration, la PEP intrinsèque ou PEPi (parfois appelé injustement auto-PEP). Cette hyperinflation est majorée à l'effort. Le débit ventilatoire expiré ( $\dot{V}E$ ) est dirigé par la production du  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ), conséquence de l'augmentation du métabolisme durant l'exercice (Whipp et al. 1984). Or la vidange pulmonaire étant ralentie dans la BPCO, la ventilation se fait alors à haute vitesse (tachypnée) et à petits volumes courants (VT) avec une expiration incomplète et un piégeage d'air plus important ne participant pas aux échanges gazeux (augmentation des espaces morts = VD). Ce phénomène temporaire est appelé hyperinflation dynamique [figure 29](D. E. O'Donnell 2006b).

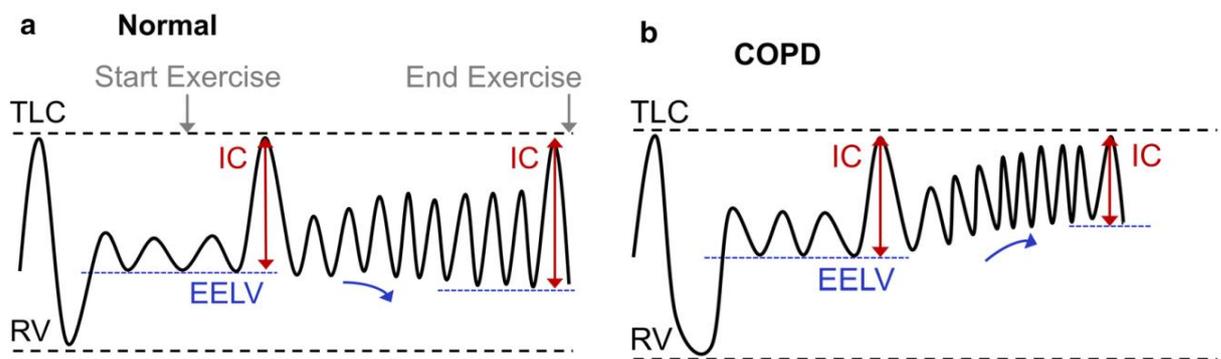


Figure 29: évolution de la ventilation à l'effort chez le sujet sain (a) et chez le patient BPCO (b). EELV: volume pulmonaire de fin d'expiration, TLC: capacité pulmonaire totale, RV: volume de réserve, IC, capacité inspiratoire.(D. E. O'Donnell 2006b)

Lors des efforts importants, les patients BPCO ont donc une respiration proche de leur capacité pulmonaire totale. Ceci est majoré par les déformations de la cage thoracique qui accompagnent l'hyperinflation statique et placent les muscles inspiratoires en position raccourcie. Les muscles sont en incapacité fonctionnelle alors qu'ils doivent faire face à une tension élastique et un seuil inspiratoire augmentés (pour surmonter la PEPi) (O'Donnell et al. 2020). Cette incapacité d'adaptation supplémentaire a un impact sur la capacité d'adaptation ventilatoire à l'effort. Le rapport  $VD/VT$ , qui détermine la fraction de ventilation ne participant pas aux échanges, est augmenté à l'effort du fait de l'incapacité physiologique du patient BPCO à augmenter son volume inspiratoire (Neder et al. 2017). Plus ce rapport  $VD/VT$  est élevé, plus le rapport  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  est élevé également alors plus la ventilation est inefficace (Whipp and Ward 1982). Certains

auteurs ont montré que des valeurs hautes de  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  chez les patients BPCO modérés étaient corrélées à la diminution du coefficient de diffusion du CO (DLCO) (Elbehairy et al. 2015; Jones et al. 2017). Ceci peut évoquer que le DLCO peut être un facteur prédictif de l'inefficacité ventilatoire dans la BPCO (Neder et al. 2017).

La différence entre le volume pulmonaire en fin d'inspiration et la capacité pulmonaire totale (c'est-à-dire la réserve inspiratoire) dicte en grande partie la relation entre la commande neurale inspiratoire et la réponse associée de la mécanique musculaire du système respiratoire, ce qui définit le degré de dyspnée ressenti tout au long de l'exercice. En d'autres termes, la diminution dynamique du volume de réserve inspiratoire fournit des informations sur l'étendue de la dissociation neuro-ventilatoire du système respiratoire et est fortement corrélée à l'intensité de la dyspnée (O'Donnell et al. 2020). Plus l'hyperinflation statique au repos est importante au départ et plus le temps d'exercice est court avant que le volume courant n'atteigne un plateau et que la dyspnée ne s'accroisse brusquement. Elle conduit alors à une augmentation de la commande respiratoire non suivie d'une augmentation des volumes courants et donc une dissociation neuro-ventilatoire sévère (O'Donnell 2006a). Certains auteurs ne parlent plus d'augmentation du coût respiratoire mais "d'effort inspiratoire non satisfait" (Laveneziana et al. 2011).

Il a été montré que ce rapport  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  élevé était associé à une sensation de dyspnée plus importante et une tolérance à l'effort diminuée (Neder et al. 2015). Ces deux faits, augmentation de la dyspnée et diminution de la tolérance à l'effort, sont prédominants chez les patients ayant des anomalies de la distribution de la ventilation (Davis et al. 2016).

### 3) *Hyperinflation dynamique et débit cardiaque à l'effort*

Les poumons et le cœur ont une étroite dépendance tant au niveau physiologique que d'un point de vue physique. Ils sont logés tous deux dans un espace fermé délimité par la cage thoracique. Dans les BPCO évoluées, la distension pulmonaire puis l'hyperinflation dynamique vont augmenter la pression intra-thoracique conduisant à une diminution du remplissage diastolique cardiaque ainsi qu'une altération du débit cardiaque par une diminution de la pré-charge (Shrikrishna and Hopkinson 2012; Stark-

Leyva et al. 2004; Alter et al. 2018). La diminution du débit cardiaque peut conduire à une diminution de la saturation en oxygène du sang veineux qui va accentuer le déséquilibre ventilation/perfusion du poumon (Shrikrishna and Hopkinson 2012). Le pouls d'oxygène, rapport entre la consommation d'oxygène et la fréquence cardiaque ( $\dot{V}O_2/Fc$ ) et qui reflète le volume d'éjection systolique va être limité chez le patient BPCO (Montes De Oca et al. 1996), cette limitation a un impact direct sur la capacité d'exercice des patients BPCO présentant une distension pulmonaire importante (Montes De Oca, Rassulo, and Celli 1996; Barr et al. 2010; Wu et al. 2019). Il semblerait qu'il existe une correspondance linéaire entre le degré d'obstruction bronchique et les diminutions du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique ainsi que du volume de remplissage cardiaque gauche, sans modification de la fraction d'éjection systolique (Barr et al. 2010).

Il a été observé sur un modèle canin d'insuffisance cardiaque que la diminution du travail des muscles respiratoires à l'aide d'une ventilation, permettrait d'augmenter le volume d'éjection systolique et améliorerait le débit sanguin des membres inférieurs lors d'effort de faible intensité (Dempsey et al. 2006).

**En plus des atteintes bronchiques, les déformations thoraciques ajoutées aux atteintes musculaires du diaphragme vont conduire à une diminution de la capacité à générer une force importante et à une fatigabilité du diaphragme, conduisant à une diminution de la pression maximale inspiratoire.**

**En conséquence, lors des efforts, les patients BPCO se retrouvent dans l'impossibilité d'augmenter leurs volumes de ventilation. Pour subvenir aux besoins en oxygène, la stratégie est donc d'augmenter la fréquence respiratoire, mais leur débit expiratoire étant limité par l'obstruction bronchique, le temps expiratoire devient trop court pour vidanger correctement les poumons. Le CO<sub>2</sub> reste piégé dans les poumons, la PEPi augmente, le coût du travail respiratoire augmente ainsi que la consommation d'oxygène qui en découle. Ceci entraînant une augmentation anarchique de la ventilation et conduisant à un arrêt prématuré de l'exercice.**

### **III. Traitements**

Le traitement de la BPCO est axé sur le maintien de la fonction pulmonaire et l'amélioration des symptômes. L'atteinte de la fonction pulmonaire étant définitive dans cette maladie, l'espoir d'une guérison *ad integrum* est impossible. La prise en charge va donc être dépendante du degré d'atteinte avec une gradation du traitement dont la finalité sera l'amélioration des symptômes, prévenir les exacerbations, ralentir la diminution de l'obstruction bronchique et améliorer la qualité de vie.

#### **A. Arrêt du tabac**

Le premier traitement permettant d'éviter la progression de la maladie est l'arrêt de la consommation de tabac ou de l'exposition aux toxiques. Il s'agit d'une priorité pour ralentir le déclin du VEMS.

#### **B. Traitements médicamenteux**

La Société de Pneumologie de Langue française a proposé en 2017 un algorithme précis dans la prise en charge pharmacologique dont la majeure partie des traitements sont inhalés [figure 30]. Ces traitements inhalés sont répartis en broncho-dilatateurs et en corticoïdes inhalés (ICS) (Zysman et al. 2016). Les broncho-dilatateurs sont de courte durée d'action en cas de gêne respiratoire intermittente. Si le patient présente une atteinte plus sévère avec une dyspnée permanente, des broncho-dilatateurs longue durée d'action sont prescrits comme traitement de fond. Ils sont répartis en deux classes, les  $\beta$ 2-mimétiques longue durée d'action (LABA) et les anti-cholinergiques longue durée d'action (LAMA), utilisés soit séparément soit en association. Les corticoïdes inhalés sont indiqués en cas de dyspnée permanente ou lors d'exacerbation.

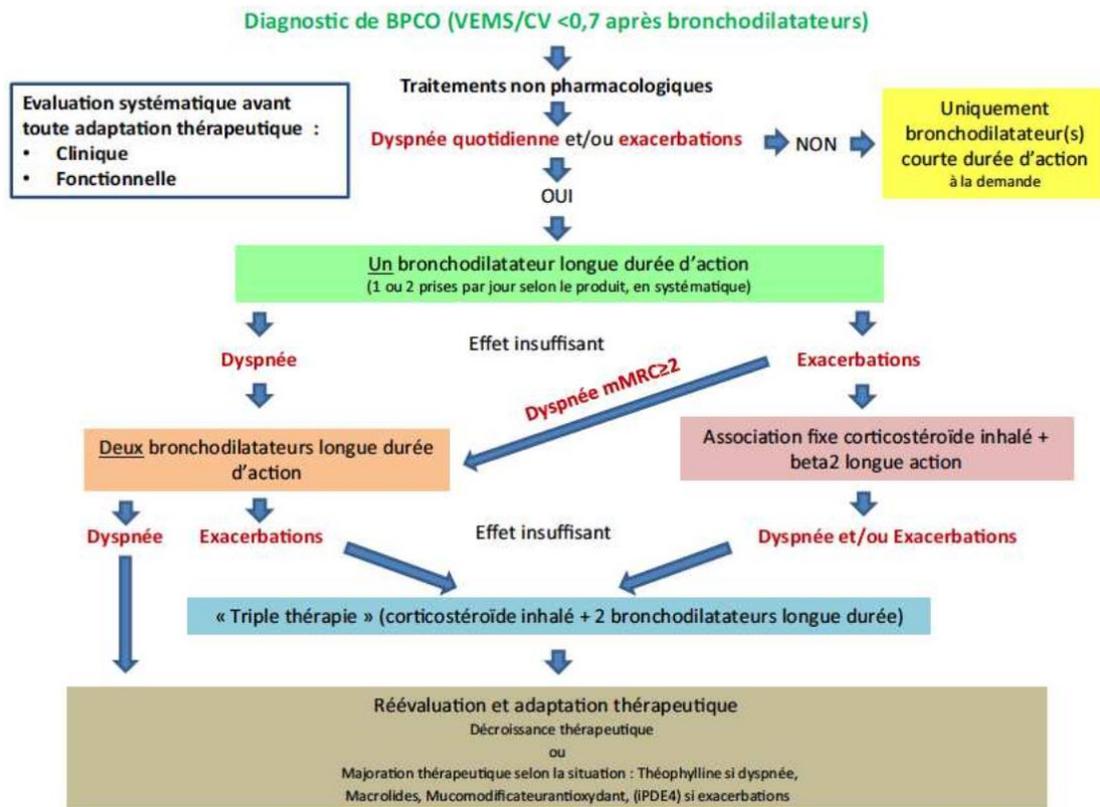


Figure 30: algorithme décisionnel pour le traitement pharmacologique de la BPCO (Zysman et al. 2016).

Les vaccinations antigrippales et anti-pneumococcique hivernale sont aussi recommandées dans cette population fragile afin de limiter les risques d'exacerbation et de surmortalité.

### C. Oxygénothérapie

Les patients dont l'hypoxémie s'aggrave de manière chronique, avec une  $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$  peuvent bénéficier d'une prescription d'oxygène au repos à domicile et lors de la marche. L'oxygène peut également être prescrit en cas d'hypoxémie moindre ( $< 59\text{mmHg}$ ) mais associée à des signes d'hypertension artérielle pulmonaire ou une polyglobulie. Cette oxygénothérapie à long terme est prescrite pour un temps donné quotidiennement et à un débit suffisant. Le débit d'oxygène nécessaire est déterminé pour une valeur au repos afin de conserver une saturation en oxygène entre 88 et 92% (Austin et al. 2010). Elle est également titrée pour un débit à l'effort. L'effet principal de

l'oxygénothérapie à long terme est d'augmenter l'oxygénation tissulaire (Semenza 2011) par un apport supplémentaire exogène, ce qui améliore la survie des patient BPCO hypoxémiques (Kim et al. 2008).

Lors des efforts physiques, l'administration d'oxygène n'est pas régie par les mêmes règles. Plusieurs phénomènes entrent en jeu, tout d'abord une compétition entre l'augmentation de la demande sanguine des muscles respiratoires et celle des muscles locomoteurs (Vogiatzis et al. 2010) auxquels s'ajoute une augmentation des résistances vasculaires périphériques (Wagner 2008). Ces phénomènes peuvent induire une hypoxie tissulaire des muscles locomoteurs sans apparente hypoxémie artérielle (Marillier et al. 2020). L'apport d'oxygène lors des efforts physiques pourrait accentuer le métabolisme énergétique des muscles (Wuyam et al. 1992; Chiappa et al. 2009), et augmenter le taux d'oxygène tissulaire lors des exercices chez le patient BPCO permettant potentiellement d'améliorer la performance (O'Donnell et al. 2001; Maltais et al. 2001). Les effets de la supplémentation en oxygène lors des efforts seront discutés dans le chapitre sur la réhabilitation respiratoire.

#### **D. VNI**

La place de la ventilation non-invasive (VNI) dans la BCO a été dans un premier temps décrite dans le cas d'exacerbation aiguë des patients BPCO présentant une hypoventilation alvéolaire avec augmentation importante de la pression partielle en CO<sub>2</sub> dans le sang artériel (PaCO<sub>2</sub>). La VNI permet une assistance respiratoire mécanique au moyen d'une interface non invasive comme un masque ou une pipette à la différence d'une interface invasive lors d'une intubation ou d'une trachéotomie. Son principe d'action est d'aider l'inspiration et optimiser l'expiration par une pression positive. Le patient est connecté à un ventilateur via un masque et un tuyau sans contact direct avec l'air ambiant : de ce fait l'ensemble des pressions agissant sur le patient sont contrôlées par le respirateur. Il est possible avec les respirateurs de gérer tous les paramètres de confort et de sécurité favorisant une respiration efficace. Les premiers réglages à paramétrer sont l'aide inspiratoire (AI) et la pression expiratoire positive (PEP), qui conditionnent l'efficacité de la ventilation. Les autres paramètres vont affiner cette efficacité et améliorer le confort de la ventilation afin de favoriser sa tolérance. Les principaux réglages après l'AI et la PEP sont:

- le temps inspiratoire ( $T_i$  ou  $T_{imax}$ ),
- la durée de montée en pression ou pente,
- le trigger inspiratoire, sensibilité de l'appareil à détecter une demande inspiratoire,
- le cyclage ou trigger expiratoire qui permet la détection de la fin d'inspiration,
- la fréquence respiratoire (FR) de sécurité.

Lorsque les paramètres sont bien adaptés au patient, la VNI va permettre une réduction des efforts respiratoires et améliorer les échanges gazeux se traduisant par une augmentation de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel ( $PaO_2$ ) et une diminution de la  $PaCO_2$ .

Si la VNI présente un intérêt certain dans la prise en charge des patients hospitalisés avec exacerbation aiguë de la BPCO (Brochard et al. 1995; Kramer et al. 1995), elle a eu du mal à trouver sa place sur l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients sous ventilation au long court (Cuvelier et al. 2005; Casanova et al. 2000). Dans leur revue de littérature, Cuvelier et al. (2005) concluent que la ventilation à domicile du patient BPCO n'est à envisager qu'en cas d'échec de l'oxygénothérapie de longue durée ou chez le patient exerceur fréquent avec hypercapnie, mais que l'hypercapnie diurne ( $>55$  mmHg) seule n'est pas suffisante pour indiquer ce traitement. Une étude plus récente de Köhnlein et al. (2014) dans le *Lancet Respiratory Medicine* retrouve une diminution du taux de mortalité chez les patients BPCO hypercapniques stables traités par VNI (mortalité de 12% contre 33% à un an dans le groupe contrôle,  $p=0.0004$ ). Cependant, les patients hospitalisés pour hypercapnie ont un taux de récurrence important (Chu et al. 2004) ce qui est un facteur négatif. En effet, une étude de Struik et al. (2014) ne montre pas d'amélioration du taux de survie ou du taux de réadmission chez les patients hypercapniques ayant été ventilés lors d'une hospitalisation pour une exacerbation respiratoire aiguë.

Une des explications possibles de cet échec de la ventilation sur la survie du patient, peut être liée aux conséquences physiques de l'exacerbation. Les patients hospitalisés pour exacerbation ont une diminution de leurs temps d'activité physique debout (Pitta et al. 2006). Cette diminution qui dure jusqu'à un mois après leur hospitalisation est en faveur d'une augmentation du taux de ré-hospitalisation dans l'année. Plus le nombre d'exacerbation est important, plus le déclin du temps d'activité physique est important et a

un impact sur la qualité de vie des patients (Alahmari et al. 2014; Thierry Troosters and Demeyer 2015; Demeyer et al. 2018). Une étude de Duiverman et al. (2011) d'un suivi sur 2 ans de 66 patients hypercapniques stables, a proposé une association de réhabilitation respiratoire et VNI nocturne versus une réhabilitation seule. Après 2 ans, les patients ayant eu une VNI nocturne en plus de la réhabilitation respiratoire, comparativement au groupe ayant eu une réhabilitation seule, présentent une amélioration significative de leur qualité de vie, de leur état d'anxiété et de dépression, de leur distance de marche au test de marche de 6 minutes, de leur dyspnée et de leur temps d'activité physique. Malgré une amélioration de leurs gaz artériels (meilleur PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub> plus basse) et une diminution du déclin de la fonction pulmonaire (meilleur VEMS), les auteurs ne retrouvent néanmoins pas de diminution de la fréquence d'exacerbation.

Le bénéfice de la VNI au cours de la réhabilitation respiratoire étant le sujet principal de ce travail sera abordé dans un prochain chapitre.

#### **D. Réhabilitation Respiratoire**

La place de la réhabilitation respiratoire dans la prise en charge de la BPCO est aussi incontournable que celle des traitements pharmacologiques. Ces effets sur la symptomatologie, la qualité de vie des patients et leur survie en font la pierre angulaire de la prise en charge des patients BPCO. Pourtant il reste encore des questions sur les modalités d'exercices, sur les intensités d'efforts et sur les aides à apporter pour les patients les plus sévèrement atteints. Dans le chapitre suivant nous aborderons ces questions et en particulier l'intérêt de la ventilation non invasive lors des efforts physiques.

#### **IV. Réentraînement à l'effort et réhabilitation respiratoire**

Parmi les traitements proposés, la réhabilitation respiratoire devient incontournable dès lors que le patient présente une dyspnée ou une intolérance à l'effort malgré un traitement médicamenteux optimisé. Un rapport commun de l'European Respiratory

Society et de l'American Respiratory Society la définissent 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 comportements visant à améliorer la santé 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 » (Spruit et al. 2013). L'objectif de cette réhabilitation est principalement de favoriser la qualité de vie des patients par une augmentation des capacités d'effort et une diminution des symptômes (Ries et al. 2007). Son efficacité dans la prise en charge du patient BPCO, sur l'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, est incontournable. Dans sa dernière revue de littérature sur ce sujet, la revue Cochrane, forte de ses 65 études randomisées contrôlées et 3822 patients inclus dans la méta-analyse, conclut que toute nouvelle étude comparant une prise en charge en soin conventionnel contre une réhabilitation respiratoire n'apporterait pas de controverse (McCarthy et al. 2015). Par l'amélioration des capacités fonctionnelles, cette prise en charge permet aussi de diminuer les coûts de la maladie en réduisant le nombre d'exacerbations et la durée d'hospitalisation(“Recommandations de La SPLF” 2010). Sa mise en place peut même être proposée après une exacerbation aiguë, ce qui pourrait selon certains auteurs, réduire le risque de réadmission et de mortalité (Puhan et al. 2016).

La réhabilitation respiratoire est un programme de soin pluri-disciplinaire qui comporte au moins deux fondements centrés sur le patient : une éducation thérapeutique et un réentraînement à l'effort.

Si le réentraînement à l'effort est la partie centrale de la réhabilitation, l'éducation thérapeutique va aider le patient à acquérir et consolider des compétences particulières, lui permettant de mieux comprendre sa maladie et de mieux la vivre. Elle concerne donc une multitude d'approche et de contenu, l'objectif étant de rendre le patient acteur de sa prise en charge. Elle vise donc à modifier durablement la vision du soin pour que le patient sache détecter les débuts d'une exacerbation, qu'il connaisse les effets de son traitement et le gérer, qu'il soit capable d'adapter ses mouvements en fonction des exigences de mobilité face à l'environnement qui le cerne, ou encore à accepter ou modifier la place qu'il tient dans la société (par exemple, adapter un poste de travail pour conserver un emploi, prendre conscience de ses capacités dans une structure familiale, associative ou professionnelle, ...). Plutôt qu'une approche pluridisciplinaire, faisant intervenir plusieurs acteurs de santé dans leur discipline propre (diététicienne, médecin,

psychologue, infirmière, kinésithérapeute, ergothérapeute, ...), une prise en charge interdisciplinaire apporterait un bénéfice plus important pour le patient ainsi que pour l'équipe soignante (de la Tribonnière and Gagnayre 2013).

Le réentraînement à l'effort est la pierre angulaire de la réhabilitation (Ries et al. 2007; McCarthy et al. 2015), et son programme est basé sur une évaluation précise des capacités physiques du patient. Il est donc nécessaire de mesurer les capacités fonctionnelles et cardio-respiratoires. L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) permet de mesurer ces capacités, d'évaluer les risques cardiaques (pathologie cardiaque instable non encore découverte) et aide à établir les intensités cibles de l'entraînement physique. Cette épreuve d'effort (détaillée dans le chapitre "matériels et méthodes") permet de mesurer la puissance maximale du patient, mais aussi de mesurer le seuil ventilatoire et la fréquence cardiaque au seuil qui servira de base pour l'élaboration du programme de réentraînement.

Au vue de l'hétérogénéité des atteintes musculaires périphériques, le programme devra être orienté vers l'entraînement, de la force à faible et à haute intensité, de l'endurance et doit concerner les membres inférieurs mais aussi supérieurs (Ries et al. 2007; McCarthy et al. 2015; Spruit et al. 2013). Le nombre de séances nécessaire afin d'obtenir un effet substantiel est estimé à 24 (Beauchamp et al. 2011). La durée du programme est d'environ huit semaines pour une réhabilitation en ambulatoire, à raison de 3 séances hebdomadaires. Pour une réhabilitation en hospitalisation, elle est d'environ cinq semaines à raison de 5 séances hebdomadaires (Spruit et al. 2013).

L'objectif principal de ce réentraînement à l'effort est de réduire la symptomatologie des patients BPCO et de réduire l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient (Spruit et al. 2013). D'un point de vue ventilatoire, les exercices vont augmenter les volumes inspiratoires et diminuer l'hyperinflation dynamique, conduisant à une diminution de la dyspnée (Casaburi and Zuwallack 2009). Sur la fonction musculaire, l'entraînement permet de reculer le seuil d'apparition de la fatigue et donc augmenter la tolérance à l'effort. Certains auteurs rapportent que l'entraînement physique est plus efficace que d'autres thérapeutiques, tels que l'oxygénothérapie ou la prise de bronchodilatateurs, pour améliorer le temps d'effort [figure 31] (Meek et al. 1999). En réponse à la spirale du déconditionnement, la réhabilitation respiratoire va briser ce processus et tenter d'améliorer la qualité de vie des patients [figure 32]

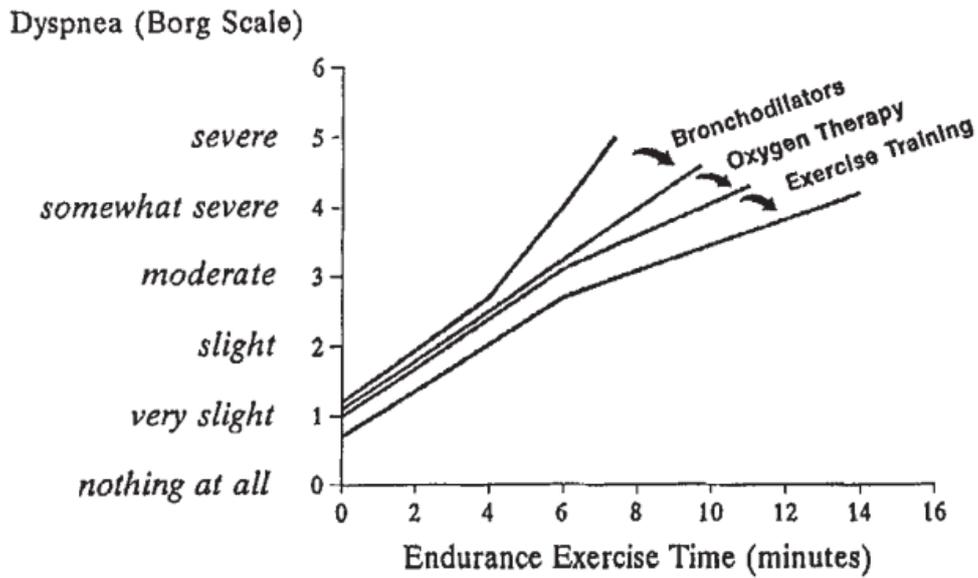


Figure 31: Représentation hypothétique des bénéfices des différentes interventions jouant sur la dyspnée. (Meek et al. 1999)

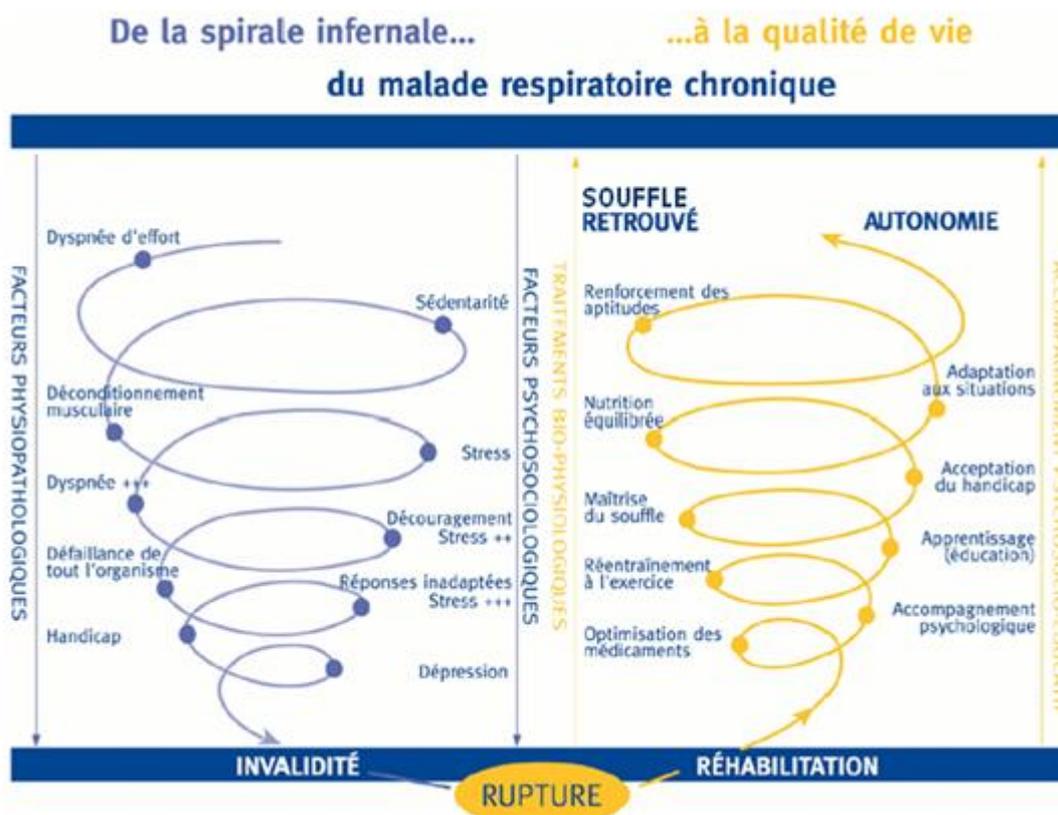


Figure 32 : spirale du déconditionnement et reconditionnement par la réhabilitation du patient BPCO (figure issue de la clinique du souffle "la solane" [www.cliniquedusouffle.com]).

Si le nombre de séances nécessaires pour induire une adaptation suffisante semblent faire l'objet d'un consensus (Beauchamp et al. 2011), la durée totale de la réhabilitation, les intensités d'efforts à produire sont toujours le sujet d'étude. Il est reconnu que l'intensité d'entraînement est un facteur majeur pour améliorer l'endurance, non seulement pour les patients mais également pour la santé publique (Helgerud et al. 2010). Dans la pathologie respiratoire, les efforts à hautes intensités (>85% de la fréquence cardiaque maximale) soutenues sur un temps long est difficile à obtenir (Maltais et al. 1997; O'Donnell 2002), de nombreuses études essaient de trouver des stratégies afin de proposer aux patient un entraînement efficace adapté à leurs symptômes. Nous verrons les modalités de prise en charge sans aides externes, l'entraînement avec oxygène et avec héliox, l'effet de l'électrostimulation et du réentraînement des muscles respiratoires et enfin le bénéfice de l'entraînement avec une assistance respiratoire.

#### **A. Modalités "classiques"**

Le réentraînement à l'effort des patients BPCO est semblable à tout entraînement sportif, basé en particulier sur le principe de surcompensation. Cette notion développée d'après les travaux de Claude Bernard (Vandewalle 2000), a comme principe que "toute activité fonctionnelle sera toujours accompagnée de processus de destruction et de récupération". La surcompensation agit en réponse à un stimulus suffisamment intense (une surcharge de travail musculaire) afin de produire une défense adaptée et même sur-adaptée [figure 33]. L'effet de cette surcompensation se perd dans le temps si la surcharge n'est pas reproduite, ainsi au bout de quelques jours, si une nouvelle séance n'est pas réalisée, le bénéfice de la séance est perdu. Il faut donc reproduire régulièrement la surcharge de travail afin de profiter du rebond et améliorer les capacités physiques [figure 34].

Classiquement, le travail en endurance est préconisé, l'intensité d'entraînement est établie par le seuil d'adaptation ventilatoire (SV1) obtenu lors de l'épreuve d'effort (EFX). Un effort continue, pendant 30 à 40 minutes, à la puissance correspondant à ce seuil permet une amélioration de l'endurance (Casaburi et al. 1991; Carter et al. 1988; Carter, Coast, and Idell 1992; Maltais et al. 1996).

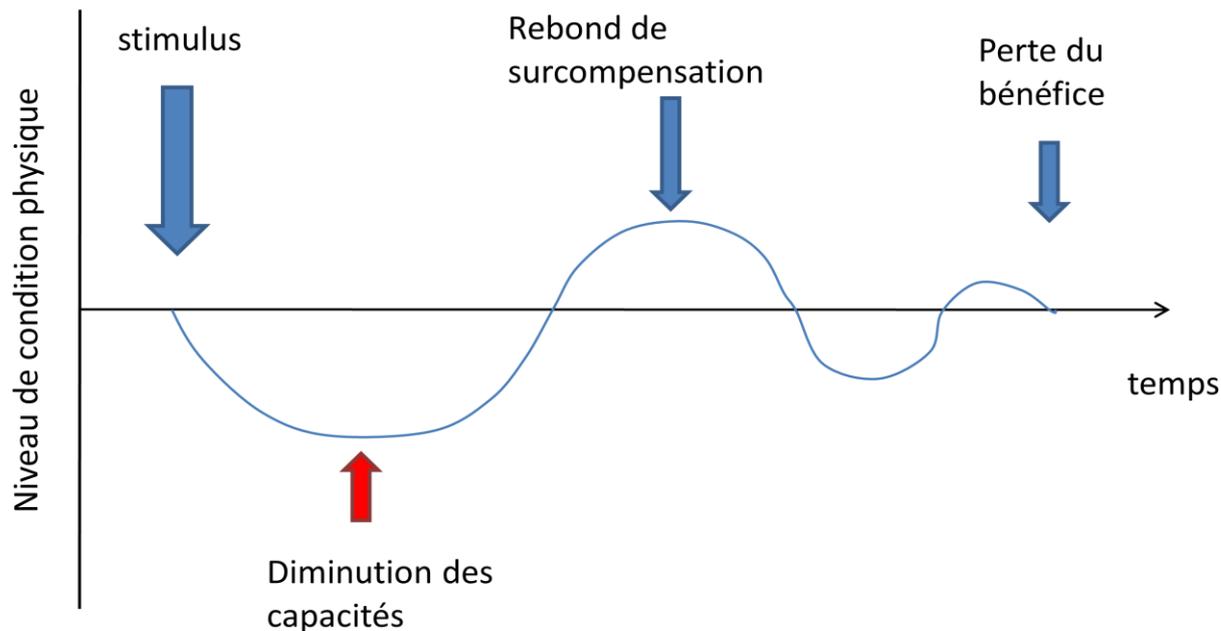


Figure 33 : schéma du principe de surcompensation appliqué à la condition physique

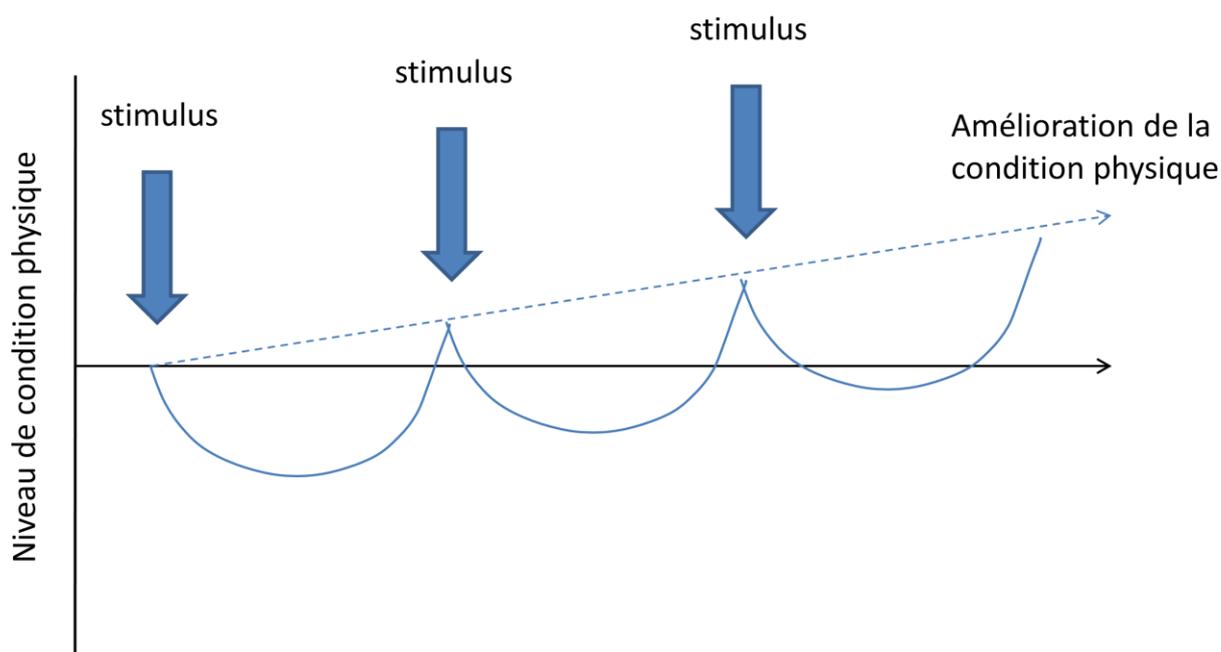


Figure 34 : effet de la répétition d'entraînement sur la condition physique expliqué par le principe de surcompensation.

Les données sur le bénéfice de l'entraînement en endurance dans la BPCO sont incontestables (McCarthy et al. 2015). Des questions subsistent toutefois sur les intensités d'entraînement. Les recommandations internationales indiquent que l'entraînement en endurance à faible ou à haute intensité des membres inférieurs apportent toutes deux un

bénéfice clinique (Ries et al. 2007) (haut niveau de recommandation). Elles indiquent également qu'un entraînement à plus haute intensité apporterait plus de bénéfices physiologiques qu'un entraînement de faible intensité (niveau de recommandation modéré). L'intensité lors des efforts semblerait être un point important pour l'amélioration de l'endurance (Helgerud et al. 2010). Casaburi et al. (1991) ont montré qu'un entraînement à haute intensité (autour de 80% de la puissance maximale) chez des patients BPCO modérés, serait plus efficace qu'un entraînement à faible intensité (autour de 50% de la puissance maximale). Pour un même exercice, en fin de programme de réhabilitation, les patients BPCO entraînés à hautes intensités présentent une moindre acidose et une moindre ventilation minute que les patients entraînés à faible intensité. Helgerud et al. (2007) ont montré qu'un entraînement à haute intensité permettait également d'améliorer la  $\dot{V}O_2$ max chez le sujet sain. L'intérêt de l'entraînement à haute intensité est d'autant plus important, qu'il semblerait que les patients qui présentent une plus grande fatigue seraient ceux qui bénéficieraient le plus des effets de la réhabilitation (Burtin et al. 2012). Dans leur étude, Chris Burtin et al. (2012) ont évalué, avant et après réhabilitation, la perte de force musculaire du quadriceps suite à un effort sur tapis roulant à 75% de la vitesse de marche trouvée lors du Test de marche de 6 minutes ou sur cycloergomètre avec une charge de 60-70% de la charge maximale. Ils remarquent que les patients qui présentent le plus de fatigue du quadriceps après un effort sont ceux qui ont eu la plus grande progression sur leur test de marche de 6 minutes et sur leur qualité de vie.

Pour les patients les plus sévères, une revue de la littérature récente montre que l'entraînement physique améliore bien la tolérance à l'exercice et la qualité de vie chez les patients BPCO les plus sévères (Paneroni et al. 2017), mais indiquent toutefois qu'en vue du faible nombre d'études de qualité (10 études incluses) et du grand nombre de protocoles d'entraînement différents d'autres études sont nécessaires. Suivre un entraînement continu pendant 30 minutes, à haute intensité, semble être impossible pour une majorité des patients atteints de BPCO sévères (Casaburi et al. 1997; Maltais et al. 1997). L'entraînement intermittent ou interval training pourrait être une stratégie alternative à l'entraînement continu (Vogiatzis, Nanas, and Roussos 2002). L'interval training est une succession de phases courtes (de 30 secondes à 2 minutes) d'effort à haute intensité (de 90% à 100% de la puissance maximale) suivi de phases équivalentes de repos actif (30 secondes à 2 minutes), (Åstrand et al. 1960; Christensen et al. 1960). chez le patient

BPCO, ce type d'entraînement permet d'obtenir les mêmes bénéfices en terme de qualité de vie et de gain de puissance, qu'un entraînement continue deux fois moins intense mais avec le double de temps d'effort (Vogiatzis et al. 2002). Récemment, une étude de Louvaris et al. (2020) a montré qu'un exercice intermittent apportait plus d'amélioration qu'un effort continu de même intensité moyenne : sur douze patients BPCO modéré, réalisant alternativement un exercice continu à 75% de Pmax et un exercice intermittent (30 secondes à 100% de Pmax et 30 secondes à 50% de Pmax), ils retrouvent un temps d'exercice significativement plus long dans le groupe intermittent (Louvaris et al. 2020). Il semblerait également que le travail intermittent limiterait l'apparition d'une hyperinflation dynamique, préserverait l'oxygénation musculaire et réduirait l'acidose lactique (Louvaris et al. 2020).

Le réentraînement en force des muscles des membres inférieurs et supérieurs est également recommandé lors du reconditionnement à l'effort des patients (Ries et al. 2007), il permet d'améliorer la force et la masse musculaire (haut niveau de recommandation) (Mador et al. 2004; Spruit et al. 2002; Bernard et al. 1999; Casaburi et al. 2004).

Enfin, les efforts proposés pendant la réhabilitation peuvent être réalisés sur cycloergomètre ou sur tapis roulant. Le tapis roulant à l'avantage d'être plus fonctionnel que le vélo. Sur un vélo il est plus aisé de contrôler la puissance de travail, le poids de corps n'entrant pas en jeu et permet d'autre part de proposer des intensités d'effort très faibles voire quasiment nulles. Il a été rapporté que ces deux modalités n'étaient pas perçues de la même manière par les patients, les efforts sur tapis roulant produiraient un inconfort et une fatigue plus importante que le vélo, alors que celui-ci serait plus dyspnéisant (Man et al. 2003; Pepin et al. 2005; Gagnon et al. 2013).

## **B. Les adjuvants au réentraînement**

### ***1) Electrostimulation***

La neuro-électrostimulation musculaire (NMES) plus communément appelée électrostimulation est une technique utilisant les courants électriques excitomoteurs, appliqués à la surface de la peau via une électrode de contact. Le courant arrivant au

niveau de l'électrode va dépolariser les fibres nerveuses situées en dessous et créer un potentiel d'action. L'objectif étant la stimulation musculaire, l'électrode doit être placée proche du point moteur d'un muscle pour que le potentiel d'action soit transmis au motoneurone et produise une contraction musculaire. L'électrostimulation permet une contraction musculaire localisée en s'affranchissant de la volonté du patient et d'une sollicitation physiologique importante.

Ajoutée aux soins courants, l'électrostimulation aide à prévenir l'apparition d'une faiblesse musculaire chez les patients admis en soins intensifs sans toutefois prévenir l'atrophie musculaire (Maffiuletti et al. 2013). Son utilisation dans la prise en charge des patients BPCO permettrait de diminuer l'impact de la maladie sur le système musculaire. Une étude de Maddocks et al. (2016) chez des patients BPCO modérés, a évalué l'efficacité de 42 sessions de NMES contre un groupe ayant reçu un traitement placebo. Ils retrouvent une amélioration significative de la distance de marche au test de marche de 6 minutes par rapport au groupe contrôle. Cette amélioration pouvant être liée à une augmentation de la masse et de la fonction musculaire (Maddocks et al. 2016). Une méta-analyse la même année, confirme que l'utilisation de l'électrostimulation apparaît efficace pour améliorer la force musculaire et la capacité à l'exercice chez les patients BPCO modérés à sévères (Chen et al. 2016). Une amélioration de la fonction musculaire et de la tolérance à l'exercice a été montrée par Neder et al (2002) suite à un entraînement à domicile par NMES. Une revue de la Cochrane indique que l'électrostimulation appliquée seule, permettrait d'augmenter le temps d'exercices avant apparition de symptômes lors des efforts sous maximaux et de diminuer la fatigue des membres inférieurs après effort (Hill et al. 2018). Une méta-analyse très récente (Wu et al. 2020) indique que la NMES permet bien de diminuer les symptômes (dyspnée et fatigue des jambes) et permettrait également d'améliorer la qualité de vie des patients BPCO (évaluée par le questionnaire London Chest Activity of Daily Living). Elle indique aussi que l'électrostimulation n'était pas une alternative efficace au réentraînement à l'effort (Wu et al. 2020).

Son efficacité au cours de la réhabilitation respiratoire n'est pas encore certaine. L'ajout de sessions de NMES pendant la réhabilitation pulmonaire permettrait une amélioration significative de la force du quadriceps, de la distance de marche au test de 6 minutes (Vivodtzev et al. 2006; Dang et al. 2011), la dyspnée dans les activités de la vie quotidienne (Vivodtzev et al. 2006) et apporterait un bénéfice sur la qualité de vie (Dang et al. 2011) par rapport à un groupe réalisant une réhabilitation seule. Une étude plus récente de Bonnevie et al. (2018) ne retrouve pas d'amélioration du groupe NMES +

réhabilitation sur la distance de marche lors du test de 6 minutes par rapport au groupe réhabilitation seule. La revue de littérature de la Cochrane conclue que l'électrostimulation apporte un bénéfice à la réhabilitation respiratoire sur la distance de marche lors du test de 6 minutes mais qu'elle n'en apporte pas sur l'amélioration de la force du quadriceps (Hill et al. 2018). Chez les patients les plus sévèrement atteints, l'ajout d'une NMES permettrait d'améliorer les capacités fonctionnelles permettant de passer à une étape supérieure (par exemple passer du fauteuil à debout) et de proposer un entraînement plus intense (Hill et al. 2018).

## 2) *Entraînement des muscles respiratoires*

De la même manière que l'entraînement à l'effort des muscles périphériques, l'entraînement des muscles inspiratoires peut se réaliser sur les deux composantes que sont la force et l'endurance.

Le réentraînement en endurance est réalisé en hyperpnée normocapnique. L'hyperpnée est une hyperventilation qui en condition normale conduirait à une hypocapnie délétère, il est donc nécessaire de maintenir le taux de CO<sub>2</sub> constant. A notre connaissance, en pratique courante, seul le Spirotiger® permet de ré-inhaler une partie du CO<sub>2</sub> expiré pour maintenir une normocapnie lors des efforts d'hyperventilation. Les effets du réentraînement en endurance chez le patient BPCO serait l'amélioration de la performance du muscle inspiratoire et de la qualité de vie par l'augmentation de la capacité d'exercice (Koppers et al. 2006; Bernardi et al. 2010).

Le réentraînement en force est réalisé avec deux systèmes : un système inspiratoire résistif à débit limité et un système de charge par valve à seuil. Seul ce dernier système est recommandé dans l'entraînement en résistance des muscles inspiratoires (Hill et al. 2010). Selon les recommandations des sociétés savantes (SPLF 2010), pour les patients BPCO présentant une diminution objective de la force des muscles inspiratoires (Pimax <60 cmH<sub>2</sub>O), il est préconisé d'inclure un réentraînement des muscles inspiratoires lors d'une réhabilitation respiratoire. L'entraînement doit être réalisé contre une résistance à au moins 30% de la Pimax.

L'entraînement des muscles inspiratoires en addition à un programme de réhabilitation respiratoire permet d'augmenter la force et l'endurance des muscles inspiratoires, mais permet également d'améliorer les capacités d'exercice plus que ne le

ferait l'entraînement classique seul (Larson et al. 1988; Lötters et al. 2002; Nici et al. 2006) et ce seulement chez le patient présentant une faiblesse des muscles respiratoires (Nici et al. 2006). Une étude de Petrovic et al. (2012) a montré que l'entraînement des muscles inspiratoire permettrait de diminuer l'hyperinflation et par ce biais, diminuer la dyspnée (Petrovic et al. 2012). Or une méta-analyse récente ne permet pas de confirmer que ce type d'entraînement aurait un bénéfice supplémentaire sur la dyspnée par rapport à une réhabilitation respiratoire seule (Beaumont et al. 2018).

### **C. Les modalités "optimisées"**

#### **1) *Effet de l'oxygène et de l'Héliox***

Chez les patients BPCO hypoxémiques au repos, l'ajout d'oxygène lors des efforts afin de conserver une saturation sanguine entre 88% et 92% n'est pas sujet à controverse. Lors des efforts, comme nous l'avons évoqué plus tôt, plusieurs phénomènes interviennent ; une compétition entre l'augmentation de la demande sanguine des muscles respiratoires et celle des muscles locomoteurs (Vogiatzis et al. 2010) et une augmentation des résistances vasculaires périphériques (Wagner 2008). Ces phénomènes pouvant induire une hypoxie tissulaire des muscles locomoteurs sans apparente hypoxémie artérielle (Marillier et al. 2020). L'apport d'oxygène lors des efforts physiques semblerait améliorer le métabolisme énergétique des muscles (Wuyam et al. 1992; Chiappa et al. 2009). Une augmentation du taux d'oxygène lors des exercices chez le patient BPCO réduirait la fatigabilité d'environ 30 à 40% (Amann et al. 2010), augmenterait la performance en réduisant la ventilation minute, l'hyperinflation dynamique et la sensation de dyspnée (O'Donnell et al. 2001; Maltais et al. 2001; Woodcock, Gross, and Geddes 1981). Les effets de la supplémentation en oxygène au cours des séances de réentraînement afin d'améliorer les bénéfices de la réhabilitation sont équivoques (Ries et al. 2007; Maltais et al. 2014). Certaines études menées n'ont pas montré de bénéfices supplémentaires de l'oxygène sur les paramètres d'évaluation de la réhabilitation respiratoire : qualité de vie, pic de VO<sub>2</sub>, distance de marche au test de 6 minutes, dyspnée ou puissance maximale (Rooyackers et al. 1997; Garrod, Paul, and Wedzicha 2000; Wadell, Henriksson-Larsén, and Lundgren 2001; Somfay et al. 2002). D'autres études

montrent que l'ajout d'oxygène chez des patients BPCO non hypoxémiques peut augmenter le temps d'effort et la puissance de travail lors des séances (Emtner et al. 2003; Neunhäuserer et al. 2016) et apporterait un bénéfice supplémentaire lors de la réhabilitation respiratoire sur l'endurance à la marche (Dyer et al. 2012). Une récente méta-analyse conclut que l'ajout d'oxygène durant la réhabilitation respiratoire n'améliore pas la capacité d'effort, la dyspnée ou la qualité de vie (Liu and Gong 2019) concordant avec les revues de littérature et les recommandations internationales moins récentes (Ries et al. 2007; Nonoyama et al. 2007; Nici et al. 2006; Maltais et al. 2014). Très peu d'études utilisant les récentes modalités d'oxygénothérapie par oxygène humidifié à haut débit (HFOT), ne semblent pas donner de résultats concluant sur l'amélioration des capacités d'effort (Tung et al. 2020; Prieur et al. 2019, 2020).

D'autres modes d'administration de l'oxygène semblent donner des résultats encourageants, le couplage de l'oxygène avec de l'hélium, appelé héliox. L'hélium est un gaz moins dense que l'oxygène et lorsqu'il est couplé à celui-ci, modifie le comportement du flux de gaz dans les voies aériennes. Un mélange d'hélium à 79% et d'oxygène à 21% est six fois moins dense que le mélange azote oxygène, il diminuerait le travail respiratoire de 54% par rapport à l'air, ce qui aurait un impact sur la dyspnée dans les pathologies obstructives (Barach 1934,1936). Plusieurs auteurs ont montré que l'héliox normoxique ( $O_2 = 21\%$ ), comparé à l'air ambiant, permettait une meilleure distribution du flux sanguin vers les muscles respiratoires et vers les quadriceps lors d'effort sous maximaux (Chiappa et al. 2009; Vogiatzis et al. 2011). Par contre ces effets se perdent lors des efforts maximaux et supra-maximaux (Vogiatzis et al. 2011). L'héliox normoxique lors des efforts permettrait de diminuer le travail respiratoire et améliorer l'apport d'oxygène aux muscles locomoteurs (Chiappa et al. 2009; Amann et al. 2010; Vogiatzis et al. 2011) mais également d'augmenter la ventilation minute, de limiter l'hyperinflation dynamique et la dyspnée (Palange et al. 2004; Chiappa et al. 2009). L'hélium facilite le transport des gaz, certaines études ont proposé des exercices helium hyperoxique (He plus 30 à 40% d'oxygène). Cet assemblage comparé à un exercice réalisé en air ambiant permet d'augmenter les capacités à l'exercice (Marciniuk et al. 2007) et de diminuer le travail respiratoire (Amann et al. 2010). Deux études comparant l'hélium hyperoxique au cours d'une réhabilitation pulmonaire chez des patients normoxiques retrouvent des résultats discordants (Scorsone et al. 2010; Eves et al. 2009). En pratique courante, l'utilisation de l'helium hyperoxique lors de la réhabilitation pulmonaire n'est pas à recommander (Spruit et al. 2013).

## 2) *Effets de la ventilation non invasive*

Nous avons vu précédemment la place de la VNI dans la prise en charge des patients BPCO hypoxémiques ou en exacerbation de symptômes avec hypercapnie. Les travaux de Brochard et al. (1989, 1990) sur le patient intubé et sur le sevrage ventilatoire post-exacerbation ont montré que l'application d'une aide inspiratoire permettait de diminuer le travail respiratoire suggérant une diminution de la fatigue diaphragmatique (Brochard et al. 1989). Elle permet également d'améliorer les échanges gazeux contribuant à réduire l'impact de la maladie sur la qualité de vie (Cuvelier, Molano, and Muir 2005; Casanova et al. 2000; Brochard et al. 1990) et à améliorer la survie des patients (Köhnlein et al. 2014; Murphy et al. 2017).

Différents modes ventilatoires sont utilisés lors des études sur la VNI, des modes d'assistance volumétrique ou barométrique. Le mode le plus fréquemment utilisé en pratique courante dans la pathologie obstructive est le mode barométrique avec aide inspiratoire en ventilation spontanée (AI-VS). Il permet de fixer une pression d'assistance inspiratoire (AI), une pression expiratoire positive (PEP) et des temps inspiratoires et expiratoires maximaux. Une fois ces paramètres fixés, ils ne se modifient pas au cours du temps ou en fonction des besoins immédiats du patient, à l'inverse de la ventilation à assistance proportionnelle (ou proportional assist ventilation, PAV). Ce dernier mode de ventilation est généralement utilisé en soins intensifs ou pour les protocoles de recherche en raison d'une méthodologie de mise en place trop contraignante pour une utilisation en soins courants (Ambrosino and Rossi 2002). Cette forme d'assistance est synchronisée à l'effort du patient, après avoir réglé un débit d'aide et un volume d'assistance qui vont réduire respectivement la résistance et la charge élastique pulmonaire, le ventilateur va fournir une pression d'assistance en fonction de l'effort que fournit le patient.

L'utilisation isolée d'une pression expiratoire positive (PEP, ou continuous positive airway pressure, CPAP) n'est pas à proprement parler un mode de ventilation et ne sera pas développé. Une méta-analyse très récente conclue que la CPAP ne prévient pas l'apparition de l'hyperinflation dynamique pendant l'exercice, et pourrait même réduire les capacités à l'exercice des membres inférieurs des patients BPCO (Cardoso et al. 2020).

### 3) *Effet de la VNI en aiguë*

#### (a) **Travail respiratoire et échanges gazeux**

Quel que soit la ventilation minute du patient BPCO, il présente un travail inspiratoire supérieur au sujet sain. Amann et al. (2010) ont montré que le travail inspiratoire, mesuré par la variation de pression œsophagienne multiplié par la fréquence respiratoire, était 42% plus haut chez le patient BPCO [figure 35]. Maltais et al. (1995) ont montré que l'application d'une VNI au cours d'un exercice à charge constante d'environ 50% de Pmax chez les patients BPCO permettait de diminuer les efforts inspiratoires par la diminution des pressions œsophagiennes et transdiaphragmatiques, tout en permettant une augmentation des volumes et débits respiratoires (Maltais, Reissmann, and Gottfried 1995) [figure 35]. Les travaux de Polese et al. (2000) ont permis de montrer que le travail respiratoire au repos pouvait être diminué chez le patient BPCO hypercapnique avec l'application d'une assistance respiratoire par PAV. Dans leur étude, ces auteurs montrent que le volume et le débit d'assistance permettent de réduire de 70% le travail élastique pulmonaire et de 30% la charge résistive. Ces résultats se traduisent par une diminution d'environ 30% des pressions pleurales et diaphragmatiques ainsi qu'une diminution de l'activité électrique du diaphragme de 70% par rapport à une respiration spontanée en air ambiant (Polese et al. 2000). Dans leur étude, ils montrent également une amélioration des échanges gazeux.

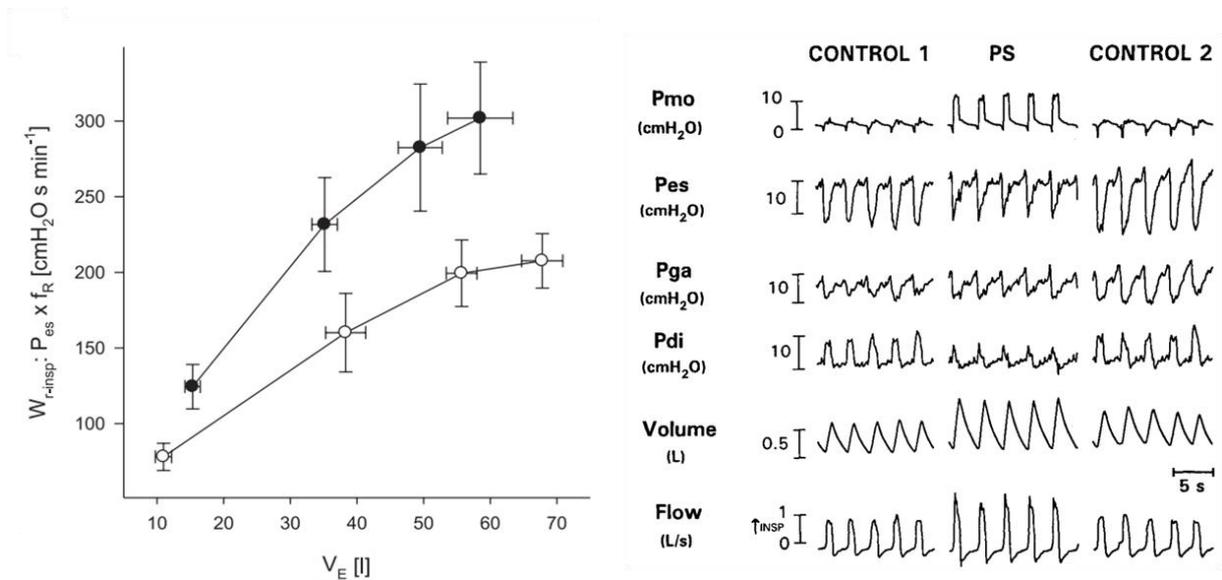


Figure 35 : A gauche : travail inspiratoire mesuré par les variations de pressions œsophagiennes multiplié par la fréquence respiratoire en fonction de la ventilation minute chez le sujet sain (points blancs) et chez le patient BPCO (points noirs) d'après (Amann et al. 2010). A droite : effet d'une VNI (PS) lors d'un effort montrant une diminution des pressions œsophagiennes (Pes) et transdiaphragmatiques (Pdi) et une augmentation des volumes et débits (flow) respiratoires; d'après (Maltais et al 1995).

Chez le sujet sain, une diminution du travail respiratoire par PAV a également été montrée par une étude de Babcock et al. (2002). Suite à un exercice épuisant à 80-85% de  $VO_2$ max en ventilation spontanée, le diaphragme présente une diminution de sa force de contraction suite à une stimulation magnétique du nerf phrénique. Le même exercice réalisé avec une PAV est associé à une moindre fatigue diaphragmatique avec une moindre baisse de la force de contraction du diaphragme, à une diminution du travail respiratoire de 40 à 50% et à une diminution de la consommation d'oxygène de 10-15% (Babcock et al. 2002) [figure 36].

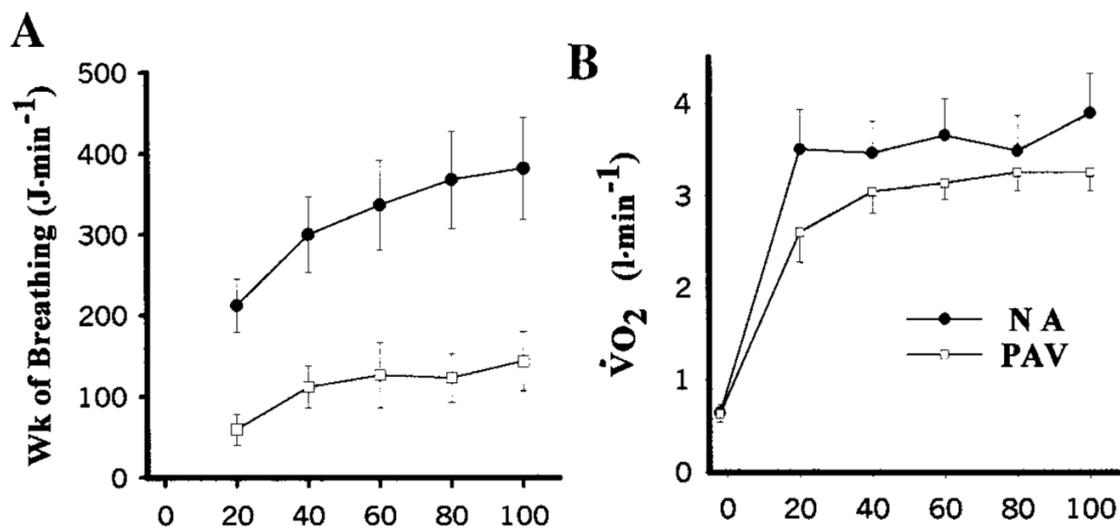


Figure 36: coût moyen du travail respiratoire (A) et consommation moyenne d'oxygène (B) en fonction du pourcentage de temps d'effort, sans assistance (NA points noirs) et avec une PAV (points blancs), d'après (Babcock et al. 2002).

Chez le patient BPCO, une étude de Amann et al. (2010) montre qu'au cours d'un exercice, les efforts inspiratoires sont significativement plus bas lorsque celui-ci est réalisé avec une Ventilation assistée proportionnelle comparativement au même exercice réalisé avec de l'héliox hyperoxique, de l'héliox normoxique, de l'oxygène ou en air ambiant ; l'application d'une PAV pendant un exercice permettait de diminuer significativement le coût du travail inspiratoire de 55% et du travail expiratoire de 22% [figure 37]. Les auteurs rapportent également une moindre diminution de la saturation en oxygène lors de l'exercice avec PAV comparativement à un exercice en air ambiant ou avec héliox normoxique (Amann et al. 2010). L'application d'une ventilation permet également de diminuer les symptômes, avec une diminution de la dyspnée et de la fatigue des membres inférieurs.

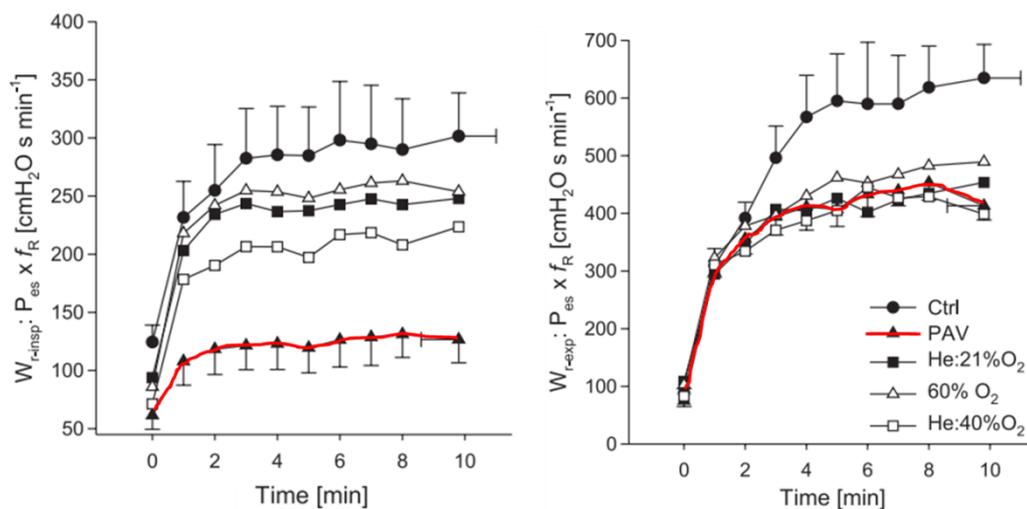


Figure 37 : Diminution du travail inspiratoire (à gauche) et du travail expiratoire (à droite) avec l'application d'une ventilation (trait rouge), d'oxygène ou d'héliox lors d'un exercice à charge constante d'après (Amann et al. 2010).

Il a également été montré qu'à l'effort, l'application d'une VNI chez des patients BPCO "désatureurs " à l'exercice, permet une amélioration hémodynamique centrale, ainsi qu'une meilleur oxygénation cérébrale par l'augmentation du débit sanguin cérébral (Rodrigues et al. 2013).

### (b) Hyperinflation dynamique, travail cardiaque et oxygénation musculaire

L'application de la VNI lors des exercices a permis de montrer qu'elle a un impact sur la dyspnée, sur la diminution des efforts inspiratoires et sur les capacités à l'exercice (Keilty et al. 1994; Maltais, Reissmann, and Gottfried 1995). Elle permet également de maintenir un exercice produisant une forte production de lactate plus longtemps (Polkey et al. 2000).

Hussain et al. (2011) ont comparé lors de trois tests sur vélo à charge constante réalisés dans un ordre aléatoire, 3 conditions ventilatoires 1) 30% d'oxygène, 2) 30% d'oxygène et 70% d'hélium et 3) 30% d'oxygène et une VNI. Ils observent une diminution de l'hyperinflation dynamique dans les deux situations Hélio et VNI concomitantes avec un

temps d'endurance significativement plus long. Ils observent également que la diminution de l'hyperinflation dynamique avec la VNI serait due essentiellement à une diminution de la ventilation minute (Hussain et al. 2011)[figure 38]. L'adjonction de l'Héliox avec une VNI a été proposée par Allan et al. (2009), ils montrent que l'Héliox couplé à la VNI augmente plus le temps d'effort que l'Héliox seul ou la VNI seule.

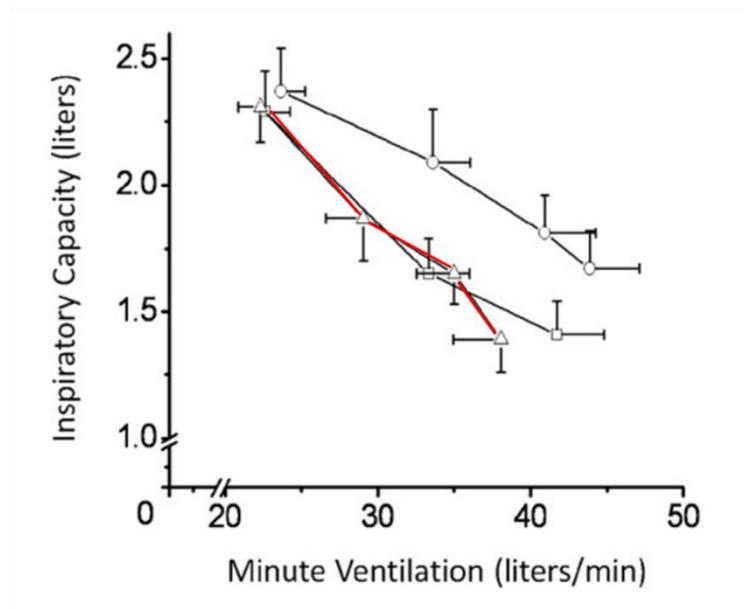


Figure 38 : relation entre la capacité inspiratoire reflet de l'hyperinflation dynamique et la ventilation minute avec oxygène (carrés), avec HélioX (ronds) et VNI (traits rouges) pendant un exercice à charge constante. Les 4 points correspondent à : la première minute d'exercice, à mi-isotemps, à isotemps et à la fin de l'exercice, d'après (Hussain et al. 2011).

L'hyperinflation dynamique est un des facteurs principaux de la dyspnée (O'Donnell et al. 2017b). La diminution de celle-ci par l'application d'une VNI pendant un effort peut expliquer la diminution de la sensation d'essoufflement (Maltais, Reissmann, and Gottfried 1995; Polese et al. 2000; Costes et al. 2003; Keilty et al. 1994).

L'hyperinflation dynamique est également responsable de diminution du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique et du volume de remplissage cardiaque (Barr et al. 2010). Il a été montré sur un modèle canin, que l'application d'une ventilation mécanique permettait d'augmenter le volume d'éjection systolique (Dempsey et al. 2006). Une étude de Oliveira et al. (2010), chez des patients BPCO, a montré que l'application d'une VNI pendant l'effort permettait de réduire la fréquence cardiaque par rapport au même effort sans ventilation. Ils montrent également que les patients qui présentent une plus grande hyperinflation statique, ont une moindre variation du volume d'éjection systolique et du

débit cardiaque avec la VNI, que les patients non distendus (Oliveira et al. 2010). Les auteurs suggèrent que la VNI pourrait participer à une moindre variation des pressions pleurales, à une diminution des pressions abdominales et à une baisse des résistances vasculaires pulmonaires chez certains patients BPCO, mais que chez les patients les plus distendus cet effet est limité. Concernant les pressions artérielles, lors d'un effort d'extension du genou, Borghi-Silva et al. (2009) ont trouvé que la VNI permettait de diminuer l'impact de l'exercice sur les pressions systoliques et diastoliques de la pression artérielle.

De nombreux travaux ont montré chez le sujet sain, que lors d'un exercice intense, le travail respiratoire augmentait et que le débit sanguin nécessaire à la contraction diaphragmatique entraînait en compétition avec celui nécessaire à la contraction des muscles locomoteurs (Harms et al. 1997; Romer et al. 2006; Dempsey et al. 2006). L'effet de la redirection du débit sanguin vers les membres inférieurs a été étudié par Borghi-Silva et al. (2008). Dans leur étude, ils analysent les paramètres d'oxygénation tissulaire des muscles locomoteurs (via la Near Infrared Spectroscopy : NIRS) au cours d'un exercice continu à 70-80% de Pmax, réalisé avec une PAV ou une ventilation sham (PAV non efficace). Ils observent une augmentation de la consommation d'O<sub>2</sub> et du temps d'exercice lorsque celui-ci est réalisé avec la ventilation efficace (Borghi-Silva et al. 2008). Au niveau des muscles locomoteurs, ils remarquent des diminutions de la variation du taux de déoxyhémoglobine ( $\Delta\text{HHb}$ ) lorsque l'exercice est réalisé avec une ventilation efficace, comparativement au même effort avec une ventilation sham. Ces variations observées à 75% du temps d'effort, à isotemps et au temps maximal concernent également l'index d'oxygénation tissulaire totale (TOI). La variation du taux d'hémoglobine totale ( $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$ ) reflétant l'index de volume sanguin total mesuré sur la jambe est aussi augmentée par la PAV (Borghi-Silva et al. 2008) [Figure 39]. La VNI permet donc de rediriger une partie du débit cardiaque vers les membres inférieurs, ce qui limite ainsi l'effet 'compétition' entre la respiration et la locomotion des patients BPCO et se traduisant par une amélioration des capacités d'effort.

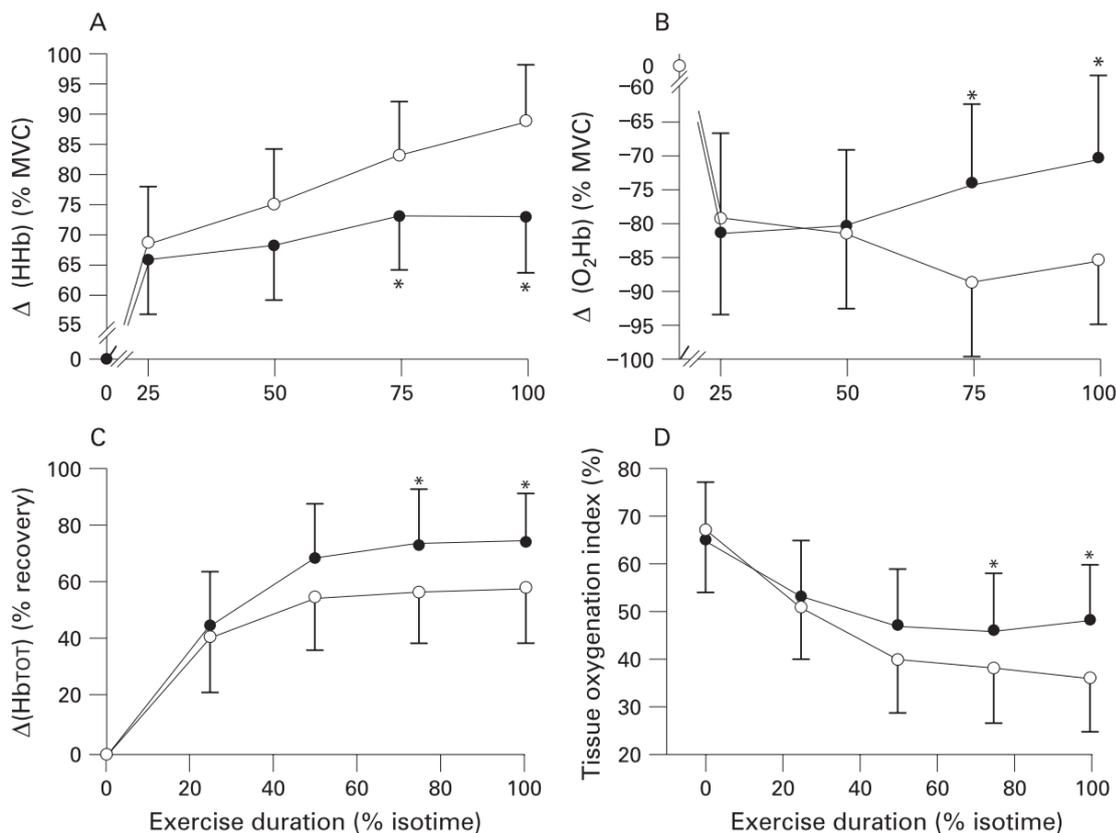


Figure 39 : effets d'une ventilation PAV (ronds noirs) versus une ventilation sham (ronds blancs) sur l'oxygénation du quadriceps lors d'un exercice sous-maximal. HHb: désoxy-hémoglobine, O<sub>2</sub>Hb: oxy-hémoglobine, Hb<sub>tot</sub>: hémoglobine totale. (Borghi-Silva et al. 2008)

### (c) Effet de la VNI sur la tolérance à l'exercice

La diminution de l'impact de l'hyperinflation dynamique sur la dyspnée et l'amélioration du flux sanguin vers les membres inférieurs permettent une meilleure capacité d'effort musculaire. Lors d'un exercice sur le quadriceps, Borghi-Silva et al. (2009) ont montré que comparativement à une ventilation sham, l'application d'une VNI, lors d'un exercice en force et en endurance isocinétique chez le patient BPCO, permet de diminuer la fatigue musculaire et d'améliorer la saturation en oxygène. Dans leur étude, avec une VNI, ils ne retrouvent pas d'augmentation de la force du quadriceps ou du travail total (Borghi-Silva et al. 2009). Il semble plutôt selon Amann et al. (2010) que l'application d'une VNI au cours d'un exercice à charge constante préserve partiellement la force du quadriceps.

La VNI utilisée en aiguë lors d'un effort sur muscle isolé ne semble pas améliorer la performance musculaire, son utilisation lors d'effort "corps complet" (par exemple sur

cyclo ergomètre ou sur tapis roulant) apporte plus de bénéfice. Lors d'un exercice, la VNI permet d'augmenter le temps d'endurance pendant un effort à charge constante (Borghia-Silva et al. 2008; van't Hul et al. 2004; Costes et al. 2003; Dyer et al. 2011; Koopman et al. 2019; Kneidinger et al. 2018; Gloeckl et al. 2019). Afin de savoir si le niveau d'assistance inspiratoire avait une influence sur l'exercice, Van't Hull et al. (2004) ont proposé de comparer les effets de trois procédures au cours d'un exercice à charge constante: sans AI, avec VNI et une pression d'aide inspiratoire de 5 cmH<sub>2</sub>O ou VNI et pression d'aide de 10 cmH<sub>2</sub>O. Ils montrent que les patients réalisant un exercice avec une aide inspiratoire de 10 cmH<sub>2</sub>O augmentaient significativement leur temps d'effort sur vélo par rapport à un exercice réalisé sans VNI ou avec une VNI réglée à 5 cmH<sub>2</sub>O d'aide (van't Hul et al. 2004). En s'appuyant sur les travaux de Brochard et al. (1991), ils montrent également qu'un exercice réalisé avec une VNI réglée avec 5 cmH<sub>2</sub>O d'aide n'augmentait ni ne diminuait les capacités d'exercice des patients BPCO, et pouvait être utilisée sans risque pour un effet placebo de la ventilation. En effet, selon Brochard et al. (1991) une aide de 8 cmH<sub>2</sub>O est un bon critère d'extubation chez un patient BPCO, cette aide n'apportant pas de diminution du coût du travail respiratoire chez ces patients lorsqu'ils sont intubés (Laurent Brochard et al. 1991).

Récemment Gloeckl et al. (2019) ont évalué l'impact d'une ventilation à haut niveau de pression (pression inspiratoire maximale 27 cmH<sub>2</sub>O) plus oxygène ou oxygène seul lors d'un effort à charge constante à 60% de P<sub>max</sub> chez le patient BPCO sévère hypercapnique. Ils retrouvent une amélioration significative du temps d'endurance, une moindre augmentation de la capnie, une saturation en oxygène plus haute et un maintien de l'oxygénation tissulaire des muscles intercostaux lorsque l'exercice est réalisé avec la VNI. Les patients expriment une moindre dyspnée en fin d'exercice lorsque celui-ci est réalisé avec VNI alors que le temps d'effort est plus long que l'exercice avec oxygène (Gloeckl et al. 2019). D'autres études utilisant des ventilations à haute pression montrent des résultats similaires avec des augmentations de distances de marche (Dreher et al. 2007; 2010). Plusieurs études ne montrent pas d'amélioration sur la dyspnée, de la distance de marche, de la puissance maximale ou des paramètres ventilatoires tels que la ventilation minute et le volume courant (Moga et al. 2015; Highcock, Shneerson, and Smith 2003; Anekwe, de Marchie, and Spahija 2017). Dans ces études, les pressions d'aides utilisées sont relativement faibles par rapport aux autres études : avec des pressions inspiratoires maximales < 13 cmH<sub>2</sub>O et des niveaux de PEP réglés au minimum, donc un niveau d'aide inspiratoire inconnu pour Highcock et al. (2003), et des

pressions d'aide inspiratoires fixes de 10 cmH<sub>2</sub>O ou établies au repos selon la tolérance du patient (8 cmH<sub>2</sub>O) pour Anekwe et al. (2017). Dans une étude de Bianchi et al. (2002), ne montrant pas de bénéfice de la VNI lors de la réhabilitation respiratoire, les auteurs utilisent une ventilation par PAV avec un volume d'assistance de 6.6 cmH<sub>2</sub>O/l ce qui est plus bas que dans d'autres études. Enfin dans une étude très récente de Bonnevie et al. (2020), les auteurs ne retrouvent pas d'amélioration du temps d'endurance lors d'un effort à charge constante à 75% de Pmax, réalisé sous VNI soit avec un masque nasal, soit avec un masque naso-buccal, comparativement au même exercice réalisé sans VNI. Ils concluent que ce manque de résultats positifs pourrait être due à une limitation de pressurisation du ventilateur lorsque les patients utilisent un masque naso-buccal et pour les patients utilisant un masque nasal, un manque de pression d'aide serait la cause, obligeant le patient à ouvrir la bouche et créant ainsi une fuite (Bonnevie et al. 2020). Dans les études négatives précédemment citées, les auteurs utilisent des embouts buccaux qui pourraient être moins confortables ou moins efficaces lors des efforts (Moga et al. 2015; Highcock, Shneerson, and Smith 2003; Anekwe, de Marchie, and Spahija 2017). Un autre intérêt de la ventilation lors des exercices est son potentiel effet "anti-inflammatoire". Il a été montré que l'exercice augmentait les médiateurs de l'inflammation systémique (Mercken et al. 2009; Rabinovich et al. 2003; Franssen and Rochester 2014) et que cette réponse inflammatoire intervenait après un exercice sous maximal chez le patient BPCO (van Helvoort et al. 2005). Une étude de Hannink et al. (2014) chez des patients BPCO modérés à sévères présentant une hyperinflation statique et une diminution de la capacité de diffusion du CO a montré qu'un exercice sous maximal à 40W réalisé sous VNI permettait de limiter l'augmentation du taux d'IL-6 dans le plasma sanguin (+9%) par rapport au même exercice réalisé sans VNI (+ 25%). Ils suggèrent ainsi que le muscle respiratoire pourrait être pourvoyeur d'IL-6 pendant l'exercice et que l'application d'une VNI diminue cette influence (Hannink et al. 2014).

### **3) VNI en chronique : effet sur la réhabilitation respiratoire**

Si les effets de la VNI en aigu sur l'exercice sont largement reconnus, son bénéfice pendant la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO reste à prouver. Une revue systématique de la littérature par la Cochrane en 2014, conclut « qu'au vu du faible nombre d'études incluses et du faible nombre de participants, la capacité à tirer des

conclusions solides basées sur les preuves est limitée. Bien que la VNI pendant l'entraînement des membres inférieurs puisse permettre aux patients atteints de BPCO de s'entraîner à une intensité plus élevée et d'obtenir un effet physiologique plus important par rapport à l'entraînement seul ou à l'entraînement avec une VNI inefficace, l'effet sur la capacité d'exercice n'est pas clair» (Menadue et al. 2014). Dans cette revue systématique, seules 6 études randomisées contrôlées ont été incluses.

Une étude de Johnson et al. (2002) montre, chez 39 patients BPCO sévères (VEMS = 33,5% prédit) entraînés sur tapis roulant avec une VNI, de l'Héliox ou en air ambiant, que la VNI apporte en fin d'entraînement, à la fois un bénéfice immédiat sur l'exercice, en terme de temps d'endurance et de charge de travail (exprimé en MET's), mais également un bénéfice de l'entraînement par l'augmentation du temps d'exercice sans assistance respiratoire comparativement au groupe entraîné en air ambiant (Johnson, Gavin, and Adams-Dramiga 2002). Une étude de Hawkins et al. (2002) utilisant une PAV montre qu'un entraînement avec assistance ventilatoire, les charges d'entraînement chaque semaine sont significativement plus hautes qu'un entraînement réalisé en air ambiant [figure 40]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Van 't Hull et al. (2006) avec une charge de fin d'entraînement significativement plus haute qu'au début. Une étude de Bianchi et al. (2002) ne retrouve pas cette augmentation de charge en fin d'entraînement mais ce résultat négatif pourrait être expliqué par une population étudiée moins sévère et un taux d'abandon plus haut (Corner and Garrod 2010; Menadue et al. 2014). Dans l'étude de Hawkins et al. (2002), à la fin des sessions d'entraînement, le groupe ayant bénéficié de l'assistance ventilatoire présente une amélioration significativement plus grande de sa capacité d'exercice lors du test incrémental par rapport au groupe entraîné sans assistance (Hawkins et al. 2002). Costes et al. (2003), retrouvent également une meilleure  $VO_2$  pic avec une meilleure efficacité ventilatoire attestée par une diminution du ratio  $VD/VT$  (Costes et al. 2003).

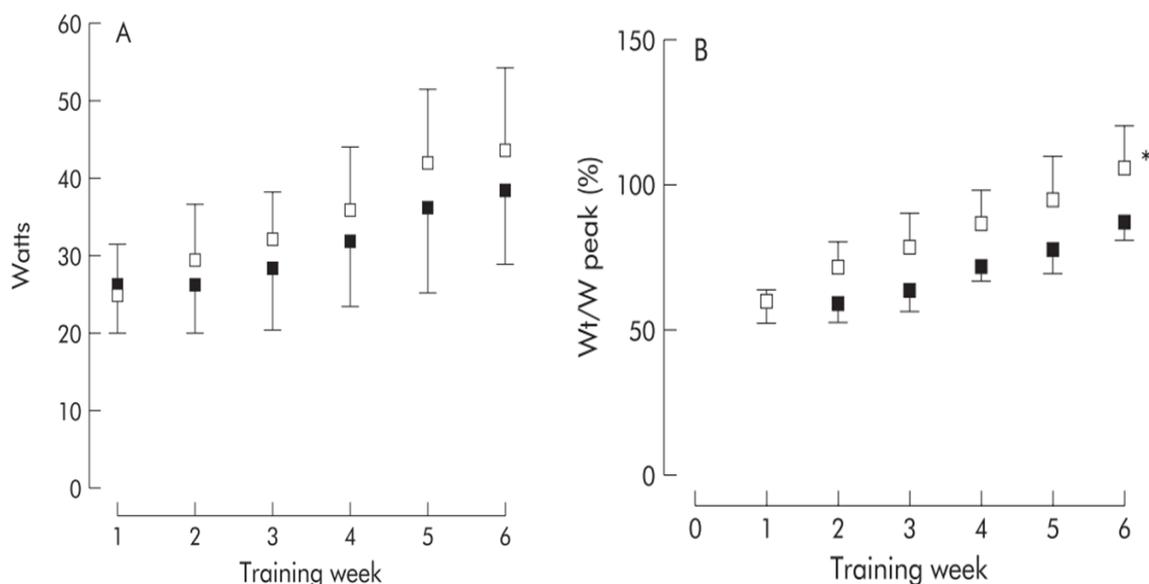


Figure 40 : effet de la ventilation sur la charge de travail en watts (A) et en pourcentage de la charge maximale (B) dans le groupe entraîné avec assistance ventilatoire (carrés blancs) et le groupe entraîné sans assistance ventilatoire (carrés noirs). (Hawkins et al. 2002).

D'un point de vu des bénéfices cardio-vasculaires, l'entraînement avec VNI permet, en fin de réhabilitation, une amélioration de la variation de la fréquence cardiaque (Hawkins et al. 2002; Toledo et al. 2007) et de la pression artérielle systolique (Toledo et al. 2007). L'entraînement avec VNI permet aussi d'améliorer la consommation maximale d'oxygène lors d'un test incrémental (Toledo et al. 2007; Reuveny et al. 2005; Costes et al. 2003). Les effets sur le taux de lactate sont également en faveur de l'entraînement avec VNI avec une moindre concentration de lactates au même temps d'effort (Hawkins et al. 2002; Toledo et al. 2007; Borghi-Silva et al. 2010)

La réhabilitation respiratoire améliore la qualité de vie des patients BPCO, mais les études ne semblent pas montrer de bénéfice supérieur de l'entraînement avec VNI. Deux études randomisées incluses dans la revue de la Cochrane, évaluant le bénéfice de qualité de vie par le questionnaire du St Georges' hospital avec un réentraînement assisté par une ventilation, ne montrent aucune amélioration supérieure sur les différents composants qu'il comporte (les symptômes, l'impact sur la vie et la gêne dans les activités)(Bianchi et al. 2002; van 't Hul et al. 2006). Deux études non incluses dans la revue de littérature montrent une amélioration significative des symptômes, de l'activité et de la qualité de vie

en général évalués par le questionnaire St George (Barakat et al. 2007; Borghi-Silva et al. 2010).

Concernant les symptômes exprimés par les patients lors des tests de fin de réadaptation, l'entraînement avec VNI permet de diminuer la dyspnée (Costes et al. 2003; Barakat et al. 2007) ainsi que la fatigue des membres inférieurs comparativement au groupe contrôle (Vitacca et al. 2018).

Un autre effet positif du réentraînement à l'effort avec VNI concerne son effet anti-inflammatoire. Une étude de Marquez-Martin et al. (2014) avec trois groupes randomisés entre entraînement seul, VNI seule ou les deux en même temps, montre que les niveaux d'IL8, de TNF $\alpha$  et de protéine C-réactive diminuent significativement dans le groupe combinant les deux traitements NIV + réentraînement comparativement aux deux autres (Márquez-Martín et al. 2014).

Plusieurs méta-analyses (Corner and Garrod 2010; De Backer et al. 2010; Ricci et al. 2014), revues de la littérature (Menadue et al. 2014; Nicolino Ambrosino and Cigni 2015; Vitacca and Ambrosino 2018), déterminent que la VNI utilisée pendant les séances de réhabilitation respiratoire améliore les bénéfices de la réhabilitation mais que d'autres études randomisées contrôlées sont nécessaires pour déterminer quels patients présentent la meilleure amélioration suite à la réhabilitation avec VNI et quels sont les paramètres optimaux de ventilation. La plupart des auteurs utilisent la VNI chez des patients sévères à très sévères, une étude réalisée chez des patients modérés ne montre que peu d'amélioration (Bianchi et al. 2002). La dysfonction des muscles inspiratoires ou les patients présentant une hyperinflation dynamique, pourrait être les profils idéals mais ceci reste encore à déterminer (Gravier et al. 2016). Le mode de ventilation pourrait également être un facteur de réussite, selon Ricci et al. (2014), il n'y aurait pas de différence significative entre la PAV et la ventilation avec aide. Dans deux études sur des patients BPCO modérés, l'utilisation d'un mode d'aide inspiratoire avec une pression d'aide relativement modeste de 10 cmH<sub>2</sub>O (van 't Hul et al. 2006) montre une plus grande amélioration qu'un réentraînement réalisé avec une PAV (Bianchi et al. 2002). Dans cette dernière étude, ne montrant pas de bénéfice de la ventilation, les réglages du ventilateur sont faibles par rapport à d'autres utilisant le même mode ventilatoire : volume d'assistance de 6.6 cmH<sub>2</sub>O/l contre 12.7 cmH<sub>2</sub>O/l dans l'étude de Hawkins et al. (2002). On peut ainsi penser que le niveau d'assistance a une influence sur l'efficacité immédiate mais aussi sur les améliorations apportées par la réhabilitation.

#### 4) *VNI nocturne : effets sur l'exercice et la réhabilitation*

Une méta-analyse de 2003 (Wijkstra et al. 2003) indique que l'utilisation d'une VNI nocturne pendant trois mois peut, pour une partie des patients BPCO, améliorer la distance de marche lors du test de 6 minutes. L'influence de la VNI nocturne chez les patients BPCO hypercapniques n'est que très peu profitable sur l'amélioration de la capacité d'exercice (gain de 27.7 m sur la distance de marche au test de 6 minutes) (Struik et al. 2013). Une étude de Dreher et al. (2010) portant sur l'utilisation d'une VNI nocturne intensive (pression inspiratoire maximale = 28.9 mbar), montre que comparativement à la VNI conventionnelle de plus faible niveau de pression inspiratoire (14.6 mbar), la VNI intensive peut améliorer la dyspnée induite par l'exercice mais pas la distance de marche. Deux études récentes montrent une amélioration significative de la distance de marche au test de 6 minutes après 3 mois d'utilisation de VNI nocturne chez des patients BPCO hypercapniques (Zhou et al. 2017; Cui, Liu, and Sun 2019). Une méta-analyse récente conclut toutefois que la VNI nocturne n'apporte que peu d'amélioration sur les capacités d'exercice (Liao et al. 2017).

L'association de la réhabilitation pulmonaire à la ventilation nocturne semble améliorer les patients BPCO. Une étude récente de Cui et al. 2019 sur des patients BPCO sévères a analysé l'effet de la VNI nocturne pendant trois mois, sur les bénéfices de la réhabilitation respiratoire comparativement à deux groupes; un avec traitement simple (médicaments et oxygène) et l'autre avec un suivi par traitement habituel plus VNI nocturne. Ils ont trouvé chez les patients ayant une association réhabilitation plus VNI : une meilleure tolérance à l'exercice, une meilleure qualité de vie et une moindre dyspnée sur l'échelle mMRC (Cui, Liu, and Sun 2019). Une étude de Duiverman et al. (2011) sur 2 ans de suivi de patients hypercapniques stables, montre que les patients ayant eu une VNI nocturne en plus de la réhabilitation respiratoire, comparativement au groupe ayant eu une réhabilitation seule, présentent une amélioration significative de leur qualité de vie, de leur état d'anxiété et de dépression, de leur distance de marche au test de marche de 6 minutes, de leur dyspnée et de leur temps d'activité physique. Une étude rétrospective sur 1044 patients suivis en réhabilitation pulmonaire en phase de pré-transplantation, dont 296 avaient une VNI nocturne, montre que les patients bénéficiant de la VNI nocturne en plus de la réhabilitation ont une plus grande augmentation de leur distance de marche au test de 6 minutes (Kneidinger et al. 2018) [figure 41].

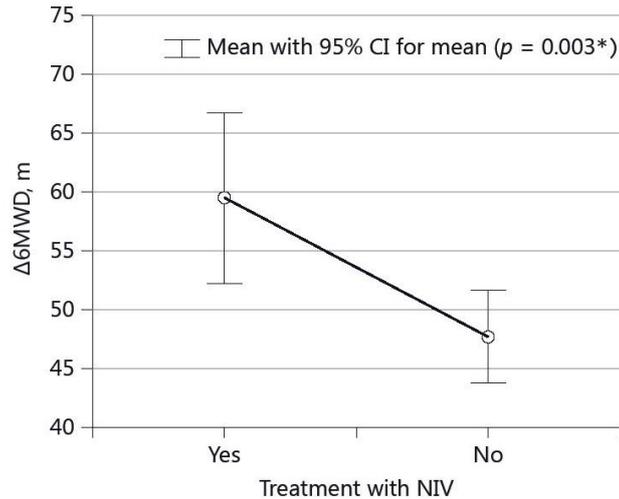


Figure 41 : amélioration de la distance de marche au test de 6 minutes entre les patients traités par VNI nocturne en plus de la réhabilitation (Yes) et ceux n'ayant que la réhabilitation (Kneidinger et al. 2018).

Le mécanisme potentiel évoqué est une amélioration de la mécanique ventilatoire par la diminution de l'hyperinflation et une amélioration du sommeil grâce à la VNI. Ce qui permet aux centres respiratoires d'être "réinitialisés" et de maintenir un temps d'hypercapnie plus bas pendant la journée (Kneidinger et al. 2018).

## 5) Conclusion

A l'effort, il a été montré que la VNI diminuait le travail des muscles respiratoires et l'hyperinflation dynamique participant à une moindre dyspnée à l'effort. Cet effet a un impact hémodynamique important, avec une amélioration du flux sanguin dans les muscles des membres inférieurs et dans les muscles intercostaux. Lors d'un exercice aigu, il en résulte une moindre désaturation et hypercapnie, un moindre impact sur les symptômes et une augmentation de la tolérance à l'effort par le prolongement du temps d'exercice. Cependant, elle ne permet pas d'augmenter la puissance d'exercice lors d'un effort unique.

Par contre, pendant une réhabilitation pulmonaire, l'application d'une VNI lors de l'entraînement permet une plus grande augmentation de la charge de travail au cours des séances. Elle permet également d'augmenter le temps d'endurance avec et sans assistance,

d'augmenter la consommation maximale d'oxygène et de minimiser l'augmentation du taux de lactates.

Au vu du manque d'études sur le sujet et du niveau d'évidence quant au bénéfice de la VNI pendant la réhabilitation respiratoire, Vitacca et Ambrosino (2019) proposent que les recherches futures dans ce domaine doivent déterminer quels sont les candidats les plus susceptibles de bénéficier de ce type de réentraînement, quels sont les paramètres de ventilation les plus adaptés entre haute et basse pression de ventilation et les interfaces les plus performantes en terme de synchronisation patient/machine. Ils remarquent aussi que les preuves d'efficacité sont variables entre l'évaluation par test incrémental, à charge constante ou en test de terrain, selon que le bénéfice se mesure par l'amélioration de la qualité de vie, par la sensation de dyspnée au cours de l'effort ou par le temps d'activité quotidien. Les protocoles d'entraînement doivent également être évalués, entre la VNI nocturne ou au cours des séances, (Vitacca et al. 2019) ou encore sur les intensités d'effort, en continu ou en intermittent (Louvaris et al. 2020).

## **V. Conclusion de la revue de littérature**

La BPCO est une maladie à point de départ respiratoire dont la cause principale est dans 85% des cas, le tabac. Cette maladie qui évolue à bas bruit pendant de nombreuses années va conduire à une dyspnée lors des efforts importants dans un premier temps puis progressivement à une dyspnée au moindre effort, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients.

En parallèle de l'atteinte respiratoire, il se développe une réorganisation musculaire avec une perte de fibres musculaires endurantes au profit de fibres musculaires rapides et fatigables. Les efforts deviennent plus difficiles au quotidien, les patients perdent de leurs capacités d'efforts, ce qui peut conduire à un déconditionnement physique complet, et de fait, on peut transposer à la pathologie respiratoire les paroles de Jacques Brel :

**«Du lit à la fenêtre, puis du lit au fauteuil  
Et puis du lit au lit.» Jacques Brel : «les vieux».**

Parmi les traitements proposés aux patients BPCO le réentraînement à l'effort doit s'attacher à briser cette dégringolade physique en proposant une amélioration des capacités d'effort adaptée à chacun. Malgré une efficacité avérée, pour certains patients dont l'atteinte respiratoire est handicapante au point de ne pouvoir permettre de fournir un effort suffisant pour induire une adaptation positive, ce réentraînement semble inaccessible.

Pour ces patients, le réentraînement à l'effort avec l'assistance d'un support ventilatoire mécanique comme la VNI, pourrait permettre de s'affranchir en partie de la limitation respiratoire afin que le patient soit capable de fournir un effort physique suffisant conduisant à une amélioration des capacités physiques.

Si l'ajout d'une VNI au cours d'un effort permet d'augmenter la durée de celui-ci et de limiter les symptômes, son utilisation au cours d'un réentraînement à l'effort chez le patient BPCO est toujours sujette à débat. De nombreuses questions restent en suspens, en particulier sur l'évaluation du bénéfice de la réhabilitation, sur les protocoles de réentraînement, sur les capacités de pressurisation des machines ou encore sur les patients qui seraient les plus sensibles à ce type de réentraînement.

# Travaux de recherche

## I. Objectifs de la thèse

L'utilisation d'une VNI au cours des efforts permet aux patients BPCO d'augmenter la durée de l'exercice et de diminuer la sensation de dyspnée. Cependant son efficacité sur la prévention de la fatigue musculaire des membres inférieurs n'a pas été clairement démontrée. Il existe une multitude de protocoles évaluant la fatigue musculaire du quadriceps. Si la stimulation magnétique du quadriceps permet une évaluation précise et non volitionnelle, elle est difficile à mettre en place en pratique courante.

L'objectif de notre première étude a été d'évaluer à travers un test simple comment la VNI, en diminuant le travail respiratoire au cours d'un effort, permettrait de préserver la fatigue musculaire. Nous avons évalué l'endurance du quadriceps avec un exercice de répétition de mouvement jusqu'à épuisement, cet exercice a été réalisé après un effort à charge constante à 75% de Pmax sur cycloergomètre, une fois sans VNI et une seconde fois avec VNI. Cette évaluation devrait permettre de discriminer les patients chez qui la VNI permet de diminuer la fatigue liée à l'effort respiratoire.

Le deuxième objectif de ce travail était de vérifier si la prévention de la fatigue périphérique par la VNI était liée à l'augmentation de la charge de travail pendant l'entraînement avec assistance respiratoire chez le patient BPCO sévère qui présente une franche hypoventilation à l'effort lors d'un test incrémental réalisé avant une réhabilitation respiratoire. Par cette étude, nous avons cherché à déterminer les facteurs prédictifs de succès du réentraînement avec une AI chez les patients BPCO sévères.

Enfin dans une troisième étude, chez les patients BPCO qui présentaient une légère hypercapnie avant les différents tests réalisés, nous avons cherché à connaître l'effet de la VNI sur la pression partielle en CO<sub>2</sub> mesurée par méthode transcutanée.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Mode de recrutement des patients**

Les patients inclus dans les études ont été adressés par leur pneumologue ou médecin traitant dans notre service de réhabilitation cardio-respiratoire, centre VISAS au sein du CHU de Saint-Etienne. Le centre VISAS (VIellissement, Système nerveux Autonome et Sommeil) est une section du service de Physiologie Clinique et de l'Exercice qui réalise les examens physiques et physiologiques cardio-respiratoires (pose et lecture de Holter ECG, réalisation d'EFR et d'EFX, pose et lecture de polysomnographie nocturnes ambulatoires, ...). Lors de leur épreuve fonctionnelle à l'exercice, les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été sollicités pour participer à celle-ci. Chaque patient a eu une notice d'information précise sur le contenu du protocole qui leur a été également présenté oralement. Chaque patient participant a signé un formulaire de consentement éclairé avant de pouvoir participer à la recherche.

### **B. Bilan initial standard**

Les patients entrant dans le service afin de suivre une réhabilitation respiratoire ont une évaluation initiale complète afin de proposer un programme de réhabilitation individualisé. Ce programme doit tenir compte de l'histoire du patient en lien avec sa maladie, du degré de handicap ainsi que de ses attentes. Le bilan standard en pneumologie comprend une consultation médicale, une EFR, une gazométrie artérielle au repos,

Le bilan initial comprend :

- Une évaluation de la dyspnée et de la fatigue musculaire au repos puis en fin d'exercice à l'aide d'une échelle de BORG modifiée.
- Une Epreuve Fonctionnelle à l'eXercice (EFX).
- Un test de marche de 6 minutes.
- Une évaluation de l'endurance, de la force isométrique et isotonique du quadriceps.
- Des questionnaires sur la qualité de vie.
- Un entretien éducatif et le bilan éducatif partagé.

### **C. Questionnaires**

Plusieurs questionnaires sont utilisés afin d'évaluer l'expression des différentes appréhensions de la maladie par le patient, se basant sur les représentations de l'état de santé, du bien-être et de la satisfaction de vie. Certains questionnaires permettent également d'estimer le degré de sédentarité des patients. Il s'agit de questionnaires d'auto-évaluation qui sont remplis par les patients eux-mêmes. Trois questionnaires sont présentés aux patients dans notre centre (les questionnaires sont présentés en annexe):

- Le questionnaire VQ11 est composé de 11 questions et évalue 3 domaines que sont : l'état fonctionnel, l'état psychologique et une composante relationnelle.

- Le St Georges's Respiratory questionnaire (SGRQ): est composé de 17 items et évalue 4 composantes : l'impact de la maladie, les symptômes ressenties, l'activité quotidienne et une note totale sur la qualité de vie.

- Le questionnaire de Ricci & Gagnon : évalue à travers 9 questions la sédentarité du patient

- Un quatrième questionnaire utilisé lors de nos premières prises en charge a été arrêté par la suite dans notre service, mais certains patients ont été évalués par le COPD Assesment Test (CAT) : qui évalue au travers de 8 items la qualité de vie au quotidien des patients BPCO.

### **D. L'EFX**

L'Epreuve Fonctionnelle à l'eXercice permet d'évaluer la capacité physique et analyser la fonction respiratoire, cardiaque et musculaire lors d'un effort maximal. Ce test réalisé sur cycloergomètre est une épreuve incrémental maximal. Après trois minutes de pédalage contre une faible résistance, celle-ci est augmentée régulièrement par paliers jusqu'à l'atteinte de la puissance maximale de travail (Pmax). Avant l'épreuve, la dyspnée et la fatigue musculaire sont évaluées à l'aide de l'échelle de BORG, l'électrocardiogramme est surveillé au repos puis tout le long de l'épreuve par un ECG 12 voies, la tension artérielle est surveillée également au cours de l'épreuve ainsi que la

saturation en oxygène avec un oxymètre de pouls. Une analyse du sang artérialisé est réalisée en début de test sur le lobe de l'oreille (mesure de la lactatémie, de la PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub>, de la SaO<sub>2</sub>,...). Au cours de l'épreuve, la ventilation minute est mesurée ( $\dot{V}E$ ) par un pneumotachographe ainsi que les échanges gazeux ( $\dot{V}O_2$  et  $\dot{V}CO_2$ ) analysés cycle à cycle via un masque ou un embout buccal. En fin d'épreuve, une analyse du sang artérialisé est à nouveau effectuée, ainsi que l'évaluation des symptômes.

Cette épreuve d'effort permet de déterminer la puissance maximale développée par le sujet et sa fréquence cardiaque maximale. L'analyse des gaz expirés et de la ventilation permet de déterminer deux seuils : le premier seuil ou seuil d'adaptation ventilatoire (SV1) et le deuxième seuil ou seuil d'inadaptation ventilatoire (SV2). Le premier seuil d'adaptation ventilatoire est un bon indice de la capacité d'endurance. En deçà de ce seuil, l'essentiel de l'énergie délivrée pour activer le muscle est fournie par la filière aérobie, au-delà de ce seuil, la filière anaérobie se met progressivement en place. Les intensités d'entraînement recommandées vont donc idéalement se situer autour de ce seuil.

Compte tenu des critères retenus pour nos protocoles d'études, les patients qui présentent une limitation ventilatoire au cours de l'EFX ou une incapacité à atteindre une puissance d'exercice de 50 Watts seront potentiellement incluables dans l'étude s'ils respectent les autres conditions d'accès.

Les critères de limitation ventilatoires au cours du test maximal sont caractérisés par :

- Un épuisement de la réserve ventilatoire (<20%) mesuré selon les protocoles internes de l'appareil de test utilisé; soit  $(\dot{V}E_{\text{maxpred}} - \dot{V}E_{\text{max}} \text{ mesurée}) / \dot{V}E_{\text{maxpred}}$ , soit  $VEMS \times 35$ .
- Une hypoventilation d'exercice avec une augmentation de 5 mmHg de la PaCO<sub>2</sub> entre le début et la fin de l'épreuve.

### **E. Test de marche de 6 minutes**

Le test de marche de 6 minutes est une évaluation globale de la capacité fonctionnelle à l'exercice. Réalisé dans un couloir d'au moins 30 mètres, il est demandé au patient de marcher sur la plus grande distance possible pendant 6 minutes à son propre

rythme. Le test de marche de 6 minutes permet une évaluation de la capacité fonctionnelle à un niveau sous-maximal. A l'aide d'un oxymètre de pouls, la saturation en oxygène et la fréquence cardiaque sont notées au repos, toutes les minutes et à la fin du test. Le test de marche de 6 minutes montre une corrélation entre la distance de marche et la consommation maximale d'oxygène ce qui en fait un test intégré au score de BODE et dont la valeur pronostique est importante (T. Troosters et al. 2002).

#### **F. VNI : réglages et test d'habituación**

La mise en place des réglages de la VNI est réalisée au cours d'une séance d'habituación. Les premiers réglages sont réalisés au repos. Le respirateur utilisé, une Elise 150 (ResMed Saime, France), permet de régler une aide inspiratoire (AI) tout en respectant une ventilation spontanée du patient (mode AI-VS). Le patient est relié à la VNI par un tuyau monobranche à valve, l'interface de première intention est un masque nasal (FlexiFit™, Fisher&Paykel Healthcare, New Zealand), une adaptation est toutefois possible, si le patient ne peut garder la bouche fermée lors des efforts, un masque facial peut être proposé (Quattro™FX, Fisher&Paykel Healthcare).

Le réglage principal à établir est celui de l'aide inspiratoire (AI), il faut qu'elle soit suffisamment efficace tout en restant confortable. L'établissement de nos réglages respectent les recommandations de mise en place citées dans la littérature scientifique, ainsi, l'AI de départ est de 10 cmH<sub>2</sub>O (Struik et al. 2014) puis elle est augmentée jusqu'au seuil de tolérance du patient avec une AI moyenne de 13 cmH<sub>2</sub>O. Ces valeurs sont en dessous de celles retrouvées dans les études et qui sont entre 15 et 20 cmH<sub>2</sub>O (Murphy et al. 2017), mais ces dernières sont établies essentiellement pour diminuer l'hypoventilation alvéolaire nocturne des patients hypercapniques après un épisode aiguë. Chez nos patients, la VNI est utilisée non seulement en période d'éveil, mais surtout lors d'un effort physique nécessitant un effort respiratoire important ce qui peut expliquer nos valeurs d'AI plus basses. Notre objectif est de diminuer le travail respiratoire et corriger l'hypoventilation alvéolaire à l'effort (Köhnlein et al. 2014), or au-delà d'une valeur d'AI de 10 cmH<sub>2</sub>O, l'assistance ventilatoire est considérée comme efficace (van't Hul et al. 2004). Le deuxième réglage à établir est le niveau de Pression Expiratoire Positive (PEP). Initialement elle est réglée à +3 cmH<sub>2</sub>O puis modifiée en fonction de la capacité du patient à déclencher facilement l'inspiration. En effet, en cas d'hyperinflation, les patients

présentent une auto-PEP, c'est-à-dire une pression intra-pulmonaire à combattre avant de créer une pression inférieure à la pression atmosphérique. Augmenter le niveau de PEP, c'est augmenter artificiellement la pression atmosphérique dans le masque [figure 42] et donc faciliter le déclenchement de la phase d'AI (Struik et al. 2014). La PEP permet aussi de conserver une pression positive dans l'arbre bronchique, contribuant à reculer le point d'égale pression, permettant une expiration plus longue et donc une meilleure élimination du CO<sub>2</sub>.

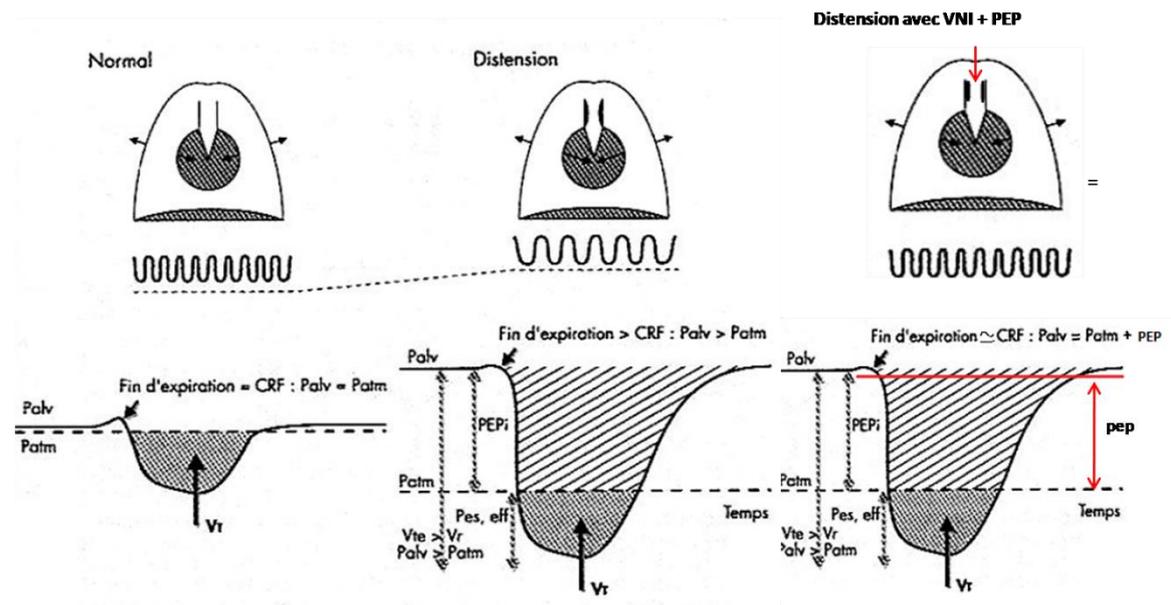


Figure 42: effet de la PEP ajoutée par une Ventilation mécanique sur la distension thoracique et l'auto-PEP. Adapté de (Similowski et al. 2004).

Une fois ces deux paramètres mis en place, la ventilation est arrêtée pour un petit temps de débriefing. Puis la VNI est remise en place lors d'un effort du cycloergomètre à une puissance d'environ 50% de la puissance maximale. Au cours de l'effort l'AI et la PEP sont réajustées en fonction de la tolérance du patient. Cette phase permet aussi d'affiner les autres réglages de la VNI. L'objectif de la ventilation est de permettre une aide au patient sans toutefois lui imposer une ventilation trop intrusive, la fréquence de sécurité est donc réglée très basse, environ 6 cycles par minutes, le temps inspiratoire maximal est fixe à 1.6s. La pente inspiratoire est réglée basse afin de permettre une rapide montée en pression lors des efforts et le trigger inspiratoire est réglé assez faible. Le cyclage est réglé assez précisément et adapté à chaque patient, il permet d'assurer au patient un volume inspiré suffisant tout en assurant un temps expiratoire long. Il est dans un premier temps réglé en mode automatique puis adapté au cours de l'effort pour correspondre à la

demande du temps inspiratoire nécessaire au patient. Au cours de l'effort, la ventilation est adaptée si la sensation de dyspnée ne dépasse pas 5/10 sur l'échelle de Borg. Une supplémentation en oxygène, au débit permettant de maintenir  $SpO_2 \geq 90\%$ , est rajoutée si nécessaire. Pour ne pas induire de biais, car l'ajout d'O<sub>2</sub> lors d'une effort permet d'augmenter le temps d'endurance (Cote et al. 1956; Stein et al. 1982), le même débit est conservé lors des autres tests ainsi qu'au cours des séances d'entraînement.

Une condition de ventilation inefficace (sham) est réalisée avec un réglage de l'AI de seulement 5 cmH<sub>2</sub>O. Le ventilateur Elisée 250 permet de préprogrammer deux paramétrages de ventilation différents, le patient n'est pas au courant de la ventilation utilisée au cours des tests. Le réglage d'une AI à 5 cmH<sub>2</sub>O est considérée comme inefficace (Van't Hul et al. 2004). Cette condition de ventilation sham ne modifie pas la tolérance à l'effort ou la réponse cardioventilatoire à l'exercice par rapport à un exercice réalisé en ventilation spontanée, contrairement à un niveau d'aide inspiratoire plus important (10 cmH<sub>2</sub>O).

## G. Tests musculaires

Trois tests musculaires sont réalisés par le patient. Ces tests sont focalisés sur le quadriceps et analysent trois composantes de la contraction musculaire: un test mesurant la force maximale volontaire isométrique (FMVi), un test mesurant la force maximale volontaire isotonique (1RM) et un test d'endurance du quadriceps. Chacun des tests est réalisé sur la jambe dominante.

- **Le test de force maximale volontaire isométrique** est réalisé sur un banc à quadriceps. Le sujet est assis sur un banc de musculation à 90° de flexion de hanche et de genou, les bras croisés sur la poitrine. Un contre appuis est positionné au niveau de la cheville du patient, juste au dessus du coup de pied. Le contre-appuis est relié à un dynamomètre (Globus®, Codogné, Italy) qui mesure la force maximale volontaire lors des efforts d'extension de jambe [figure 43]. Le sujet réalise trois extensions reproductibles ( $\pm 5\%$ ) de 6 secondes séparées d'une minute de repos, la consigne est de pousser progressivement afin de ne pas créer un pic de force mais une force

isométrique qui est maintenue 1 seconde au minimum. On retient le meilleur des 3 essais.

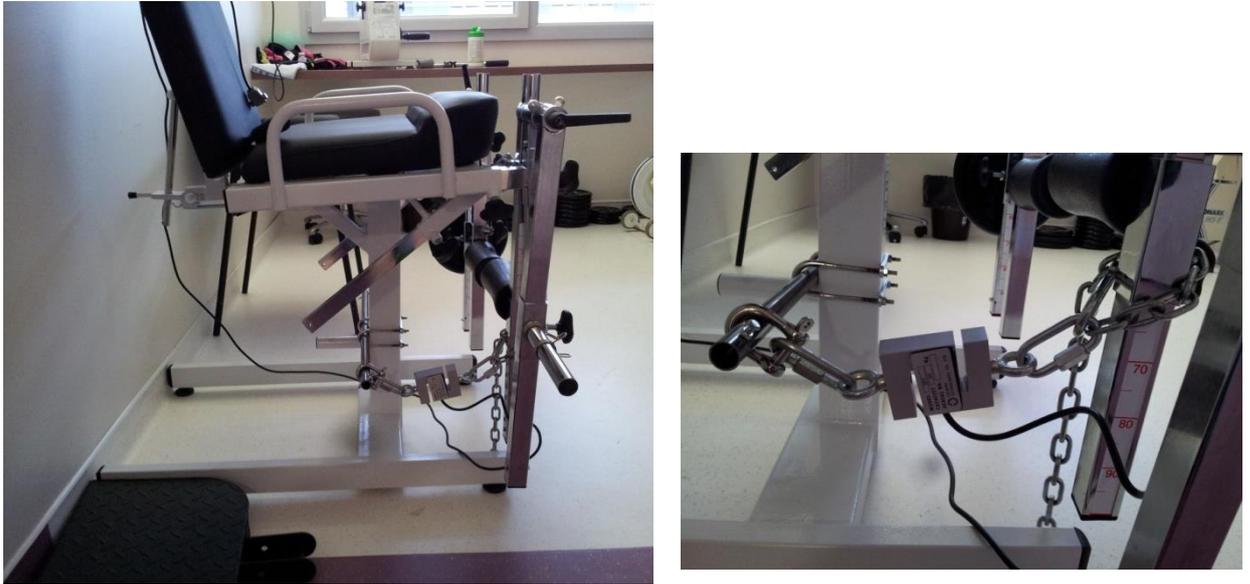


Figure 43; banc de musculation du quadriceps avec gauge de contrainte en position. À droite, vue détaillée de la gauge de contrainte.

- **La mesure de la force maximale volontaire isotonique ou une répétition maximale (1RM)** est réalisée sur le même banc de musculation que la mesure de FMVi, la gauge de contrainte est alors libérée du contre appui. La 1 RM est déterminée de manière empirique selon un protocole de rajout de charge (Kraemer et al. 1996; Levinger et al. 2009). Le patient est assis sur un banc de musculation à 90° de flexion de hanche et de genou, les bras croisés sur la poitrine. On détermine à l'aide de poids la force maximale volontaire en contraction dynamique de la jambe dominante. Les charges sont graduellement augmentées jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus étendre complètement son membre. Une première extension complète de la jambe est effectuée à faible charge afin d'objectiver les possibilités articulaires du sujet. Cette première extension sert de référence pour vérifier si l'extension avec une charge plus importante est maximale [figure 44].
- **La mesure de l'endurance du quadriceps (TlimQ)** est mesurée au minimum 15 minutes après l'établissement de la 1 RM afin que la fatigue musculaire n'entre pas en jeu lors de ce test. La position du patient est identique aux tests précédents. On demande alors au sujet de réaliser un nombre maximal de répétitions d'extension de jambe contre une charge

égale à 70% de la 1RM. En suivant les recommandations de Serres et al. (1998) nous imposons une cadence de 12 mouvements par minute. Le test est arrêté lorsque le patient ne peut plus maintenir la cadence ou lorsque ses mouvements sont deux fois de suite exécutés de manière incomplète. Ce test sert de condition contrôle, il est reproduit strictement de la même manière après les efforts réalisés sur cycloergomètre avec VNI et avec VNI sham. Le rythme imposé étant guidé à la voix par l'expérimentateur, les encouragements sont faibles lors de la réalisation de ces différents tests.



Figure 44: position de départ et d'arrivée des tests dynamiques d'extension de quadriceps (mesure de 1RM et TlimQ). NB: sur ces images, les bras du sujet ne sont pas en position correcte, lors des tests ils sont croisés sur la poitrine.

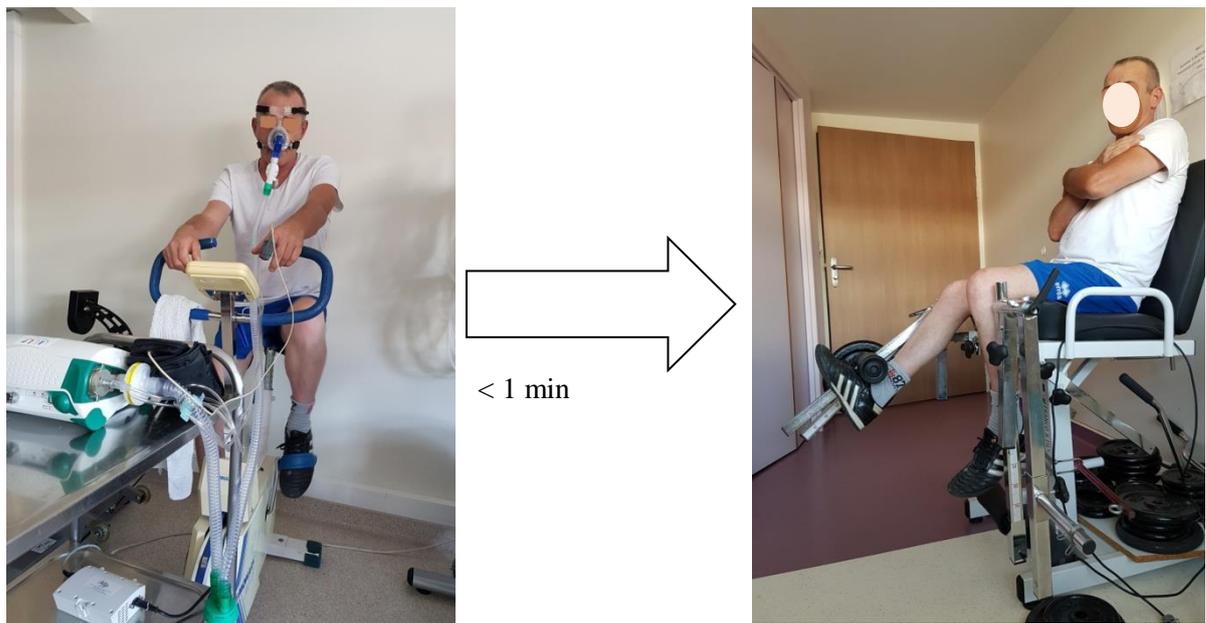
#### **H. Epreuve temps limite à charge constante (TlimCyclo)**

Il s'agit d'une épreuve d'endurance sur cycloergomètre à une puissance égale à 75% de la puissance maximale déterminée lors de l'EFX. Sur cycloergomètre (Monark®, Vansbro, Suède), après un échauffement court de 2 minutes sans charge et sans assistance respiratoire, la ventilation mécanique est installée et le patient pédale le plus longtemps possible à la puissance imposée. Le patient doit réaliser 3 tests différents, trois jours séparés d'au moins 48h. Chaque TlimCyclo est réalisé sans encouragements, le temps de pédalage étant caché afin de ne pas influencer le test. L'ordre de passage des tests est randomisé entre TlimCyclo avec AI et TlimCyclo avec ventilation sham. Le troisième TlimCyclo avec AI permet de mesurer la fatigue musculaire induite par l'exercice dans les mêmes conditions d'exercice que lors de l'exercice de pédalage avec une ventilation sham. Puisque l'application de l'AI doit permettre d'augmenter la

tolérance à l'exercice et donc sa durée, il est nécessaire de comparer la fatigue induite lors de l'effort sous ventilation avec la fatigue induite lors de l'effort sans ventilation. Le sujet réalise TlimCyclo avec la VNI, l'arrêt du pédalage s'effectue à isotemps de l'épreuve Tlimcyclo AI-.

Les paramètres enregistrés lors de chaque test sont la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque et la pression transcutanée en dioxyde de carbone (PetCO<sub>2</sub>) (SenTec®, ResMed, Thewill, Suiss) ainsi que les symptômes sur l'échelle de Borg modifiée (dyspnée et fatigue). On note les valeurs au début du pédalage, en fin d'échauffement, à la fin de TlimCyclo, ainsi que la durée de l'exercice exprimée en seconde.

A la fin de l'exercice, la ventilation (AI ou Sham) est arrêtée et le patient s'installe rapidement (moins de 1 minute) sur le banc de musculation et réalise un TlimQ selon les mêmes procédures que lors de l'évaluation de contrôle [figure 45].



*Figure 45: représentation du passage de l'épreuve temps limite à charge constante avec VNI (à gauche) au test TlimQ (à droite).*

## **I. Composantes et modalités de la réhabilitation**

La réhabilitation respiratoire est pratiquée dans les murs du CHU de Saint-Etienne, dans une unité du centre VISAS. Une grande salle commune est utilisée pour l'accueil des patients et le réentraînement physique en endurance sur vélos, tapis roulants et rameur. Une petite salle adjacente permet de proposer du renforcement musculaire sur appareil de musculation (presse horizontale et renforcement des membres supérieurs). Le service dispose également de salles permettant de consulter les patients et de réaliser les séances d'éducation thérapeutique.

Le contenu de la séance de réentraînement à l'effort est conforme à la charte recommandée par le groupe de travail Alvéole de la Société de Pneumologie de Langue Française. Les patients sont reçus trois fois par semaine pendant 1h15 à 1h30 et ce pendant 24 séances en moyenne. La pierre angulaire de la réhabilitation respiratoire étant le réentraînement à l'effort en endurance, celui-ci à une place importante dans notre prise en charge, dès que possible, les patients réalisent 40 minutes à 1h de vélo et de tapis roulant auxquels sont ajoutés des exercices de renforcement. En cas de séance d'ETP en individuel ou en groupe, le temps sur vélo et tapis est adapté en conséquence.

Les patients réalisant notre protocole de réentraînement sous VNI sont pris en charge sur 24 séances, les 4 premières sont dédiées aux tests TlimQ contrôle, TlimQ AI / sham et TlimQ iso, puis 16 séances de cycloergomètre sous VNI et enfin 4 séances pour les tests de fin TlimQ contrôle, TlimQ AI / sham puis TlimQ iso. Les séances sont supervisées par le kinésithérapeute et un moniteur APA, formés à l'utilisation de la VNI à l'exercice. Les séances se font sur cycloergomètre calibré avec VNI. Pour les deux premières séances, après 5 minutes de pédalage à vide, la puissance du vélo est réglée à celle du seuil ventilatoire déterminé lors de l'EFX ou à 60% de la puissance maximale si le seuil ventilatoire n'a pas été détecté et la durée de l'exercice est limitée à 20 minutes en continu (échauffement compris). La troisième séance le temps d'exercice est augmenté à 30 minutes (comprenant le temps d'échauffement) et restera de 30 minutes jusqu'à la fin des sessions. L'intensité de l'exercice sera ajustée en fonction de la fréquence cardiaque du patient pour maintenir la fréquence cardiaque cible  $\pm 5$  battements/minutes, mais

également en fonction de sa tolérance à l'effort évalué au cours de la séance sur échelle de BORG pour la dyspnée et la fatigue musculaire des membres inférieurs. Un débit d'oxygène peut être éventuellement ajusté sur la VNI afin de maintenir une SpO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 90%. Dans ce cas, le même débit sera conservé pendant toutes les séances suivantes afin de ne pas influencer le temps d'effort ou l'intensité de l'exercice. Lors des séances sur cycloergomètre la durée exacte de pédalage en minute (recueillie sur l'écran de l'ergomètre) et la puissance de l'exercice en Watts sont enregistrées. La charge d'entraînement total sera donc évaluée comme durée de la séance \* charge de travail \* nombre de séances réalisées. En plus du réentraînement à l'effort sur cycloergomètre, les patients suivent le programme de réhabilitation habituel du centre, soit : un renforcement des muscles des membres supérieurs et inférieurs, des séances individuelles ou en groupe d'éducation thérapeutique, des conseils diététiques, des consultations de tabacologie. Enfin, les données des patients seront exclues si les séances sont interrompues pendant plus de 2 semaines ou de réalisation de moins de 70% des séances prévues, pour exacerbation de la BPCO, maladie intercurrente ou manque de motivation.

### III. Etude 1

#### **La ventilation non invasive pendant les efforts sur cycloergomètre réduit la dégradation de l'endurance du quadriceps chez les patients atteints de BPCO grave. Une étude contrôlée non randomisée**

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'un poster affiché au congrès Alvéole à Nantes en 2014, ainsi que d'une communication orale au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Amsterdam (Pays-Bas) en 2015.

Les résultats finaux ont été publiés dans l'International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Nov 5;14:2461-2468. Doi: 10.2147/COPD.S216347.

#### **Résumé en français**

**Objectif** : l'application d'une ventilation non invasive (VNI) pendant l'exercice améliore la tolérance à l'exercice chez les patients atteints de BPCO sévère, mais le mécanisme sous-jacent n'est que partiellement élucidé. Dans le sens d'un effet sur la décharge du travail des muscles respiratoires, nous avons cherché à démontrer que la VNI pouvait améliorer la fonction musculaire des quadriceps après l'exercice.

**Patients et méthodes** : Nous avons inclus 25 patients atteints de BPCO grave dans un programme de réhabilitation pulmonaire ambulatoire. Ils ont effectué, sur des jours successifs, trois tests d'endurance du quadriceps à 70 % de leur force maximale (1RM) jusqu'à l'échec de la tâche (TlimQ) ; 1) condition de contrôle ; 2) après un exercice sur cycloergomètre à charge constante jusqu'à l'épuisement sans aide inspiratoire (TlimQ IPS-) ; 3) après le même exercice sur cycloergomètre avec IPS (TlimQ IPS+).

**Résultats** : Le score de Dyspnée sur échelle de Borg a été significativement réduit à la fin de l'exercice de vélo à charge constante avec IPS+ par rapport à IPS- ( $3.5 \pm 2.6$  à  $4.3 \pm 2.3$ ,  $p < 0.05$ ). Par rapport à la condition contrôlée, TlimQ a été réduit de  $78.9 \pm 22.7$  s à  $64.7 \pm 22.1$  s ( $p < 0.01$ ) avec IPS+ et à  $48.9 \pm 13.7$  s ( $p < 0.001$ ) avec IPS-. Une analyse de sensibilité a révélé un effet positif de la VNI sur TlimQ chez seulement 15 des 25 patients

inclus (60%) et qui n'était pas prévisible en fonction de la tolérance à l'exercice ou de la force maximale des quadriceps.

**Conclusion** : En utilisant un simple test d'endurance musculaire, nous avons montré l'effet protecteur de la VNI sur le dysfonctionnement du quadriceps induit par l'exercice. Cet effet bénéfique est inconstant dans notre petite série de patients et ne pouvait être prédit par la capacité ou l'endurance à l'exercice. Cependant, la mesure de l'endurance du quadriceps après une séance d'exercice pourrait déterminer chez quel patient la VNI améliorerait les bénéfices de la réadaptation pulmonaire.

**Mots-clés** : Muscle des membres inférieurs ; Endurance ; Ventilation non invasive ; Exercice ; BPCO

# Quadriceps Endurance Increases Following Cycling Exercise With Non-Invasive Ventilation In Moderate-To-Severe COPD Patients. A Non-Randomized Controlled Study

This article was published in the following Dove Press journal:  
*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Pierre Labeix <sup>1,2</sup>  
Mathieu Berger <sup>3</sup>  
Isabelle Court Fortune<sup>4</sup>  
Léonard Feasson<sup>2,5</sup>  
Samuel Verges<sup>6</sup>  
Frédéric Costes<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Centre VISAS, Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice, CHU St Etienne, France; <sup>2</sup>Univ Lyon, UJM Saint-Etienne, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, EA 7424, Saint-Etienne F-42023, France; <sup>3</sup>Univ Lyon, UJM Saint-Etienne, laboratoire SNA-EPIS, EA4607, Saint-Etienne, France; <sup>4</sup>Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique, CHU St Etienne, France; <sup>5</sup>Unité de Myologie, CHU St Etienne, France; <sup>6</sup>Université Grenoble Alpes, Inserm, Laboratoire HP2, Grenoble, France; <sup>7</sup>Université Clermont Auvergne, INRA, UNH Clermont Ferrand, France; <sup>8</sup>Service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles, CHU Clermont Ferrand, France

**Purpose:** Application of non-invasive ventilation (NIV) during exercise improves exercise tolerance in severe COPD patients; however, the underlying mechanism is only partially unraveled. As part of its known effect to unload the respiratory muscles, we looked for the influence of NIV on post-exercise quadriceps muscle endurance.

**Patients and methods:** We included 25 severe COPD patients entering an outpatient pulmonary rehabilitation program. They performed, on successive days, three quadriceps endurance tests at 70% of the maximal strength (1RM) to task failure (TlimQ); 1) control condition; 2) following constant load cycling exercise to exhaustion without Inspiratory Pressure Support (TlimQ IPS-); 3) following the same cycling exercise with IPS (TlimQ IPS+).

**Results:** Dyspnea Borg score was significantly reduced at the end of the constant load cycling exercise with IPS+ compared to IPS- ( $3.5 \pm 2.6$  to  $4.3 \pm 2.3$ ,  $p < 0.05$ ). Compared to controlled condition, TlimQ was reduced from  $78.9 \pm 22.7$  s to  $64.7 \pm 22.1$  s ( $p < 0.01$ ) with IPS+ and to  $48.9 \pm 13.7$  s ( $p < 0.001$ ) with IPS-. Sensitive analysis revealed a positive effect of NIV on TlimQ in only 15 of the 25 included patients (60%) and was unpredictable from exercise tolerance or maximal quadriceps strength.

**Conclusion:** Using a simple muscle endurance test, we showed the protective effect of NIV on the exercise-induced quadriceps dysfunction. This beneficial effect is inconstant in our small series of patients and could not be predicted by exercise capacity or endurance to exercise. However, measuring quadriceps muscle endurance following a session of exercise could determine in which patient NIV would improve the benefit of pulmonary rehabilitation.

**Keywords:** limb muscle, endurance, non-invasive ventilation, exercise, COPD

## Introduction

Exercise tolerance is markedly impaired in severe patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) due to dyspnea and peripheral muscle weakness which affects up to one-third of patients.<sup>1</sup> In most disabled patients, application of non-invasive ventilation (NIV) was shown to increase exercise endurance and to enhance the benefit of pulmonary rehabilitation.<sup>2</sup> By decreasing the work of breathing, NIV alleviates exercise-induced dyspnea and allows the patients to prolong exercise. However, this improved exercise tolerance was observed in only 60% of the patients evaluated by van't Hul et al.<sup>3</sup> It is not clear from the available literature which patients would benefit the most from NIV and what are the mechanisms

Correspondence: Frédéric Costes, Service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles CHU Gabriel Montpied, 58 rue Montalembert, F63002 Clermont Ferrand cedex 1, France  
Tel +33473751665  
Email fcostes@chu-clermontferrand.fr

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

DovePress      
<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S216347>

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019:14 2461–2468

2461

 © 2019 Labeix et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

underlying the improved exercise tolerance. As a potential consequence of respiratory muscle unloading, Borghi Silva et al showed an improved leg muscle oxygenation, measured non-invasively by near-infrared spectroscopy, when COPD patients exercised with NIV compared to a sham ventilation.<sup>4</sup> This suggests a peripheral muscle effect of NIV on O<sub>2</sub> delivery by reducing the associated hemodynamic consequences of the respiratory work.<sup>5</sup>

Muscle fatigue is difficult to characterize objectively in humans. Maximal voluntary contraction of the quadriceps is largely influenced by the participation of the subject, especially after completion of a strenuous exercise. By using magnetic stimulation of the femoral nerve, several studies described the development of muscle fatigue after exercise in healthy subjects as well as in COPD patients.<sup>6,7</sup> Not all COPD patients develop quadriceps muscle fatigue after symptom-limited cycling exercise, underlying the heterogeneity of the mechanisms limiting exercise performance in this population.<sup>7,8</sup>

In COPD patients, reducing the work of breathing decreased post-exercise quadriceps fatigue.<sup>9</sup> This mechanism could partly explain the beneficial influence of NIV on both acute exercise tolerance and on pulmonary rehabilitation outcomes, by improving both the central cardiorespiratory and the peripheral muscle components of exercise limitation.

Measuring endurance of the quadriceps could represent an alternative to maximal muscle force for assessing muscle function and the development of fatigue following an exhaustive exercise. Quadriceps endurance is more systematically affected than maximal force in COPD patients,<sup>10</sup> emphasizing the relevance of evaluating muscle endurance in this population. During such isolated endurance test (e.g., isolated knee extensions), only a small muscle mass is active which prevents a ventilatory or cardiovascular limitation to exercise, and thus makes this kind of evaluation an attractive way to specifically test peripheral muscle function.

Hence, this study aimed to evaluate whether the reduced work of breathing during cycling exercise with NIV in moderate-to-severe COPD patients would limit the importance of muscle fatigue, as assessed by an improved post-exercise quadriceps endurance. We reasoned that the reduced diaphragmatic work with NIV would increase oxygen delivery to peripheral muscle and delayed quadriceps fatigue. Moreover, we looked for correlations between the post-exercise improvements in peripheral muscle function with NIV and pulmonary function or exercise capacity parameters.

## Materials And Methods

### Patients And Study Design

We included patients with moderate-to-severe COPD, according to the GOLD criteria,<sup>11</sup> referred to our center for a pulmonary rehabilitation program. All were in a stable condition. At inclusion in the program, they were evaluated for pulmonary function, exercise capacity and body composition by bioimpedance analysis (Nutriguard, Pöcking, Germany). The protocol was approved by our local ethics committee (CPP Sud Est I 2014-A00145-42). All participants provided written informed consent, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The flow chart of the study is given in Figure 1. All the experiments took place in the outpatient rehabilitation center of the University Hospital of Saint-Etienne, France.

Maximal power output (W<sub>max</sub>) and peak oxygen consumption (peak VO<sub>2</sub>) were determined during an incremental cardiopulmonary exercise test on a computer-electrically braked cycloergometer. After a 2-min resting period, a warm-up workload was set at 10 W, followed by 5 to 10 W increments every minute until exhaustion. Expired gases and volumes were measured breath by breath on an automated metabolic card (Ergocard, Medisoft, Sorinnes, Belgium) and averaged on 20-s periods. Electrocardiogram was recorded continuously with a 12-lead ECG. Oxygen saturation was monitored by pulse oximetry and arterialized ear capillary samples were withdrawn at rest and at peak exercise for

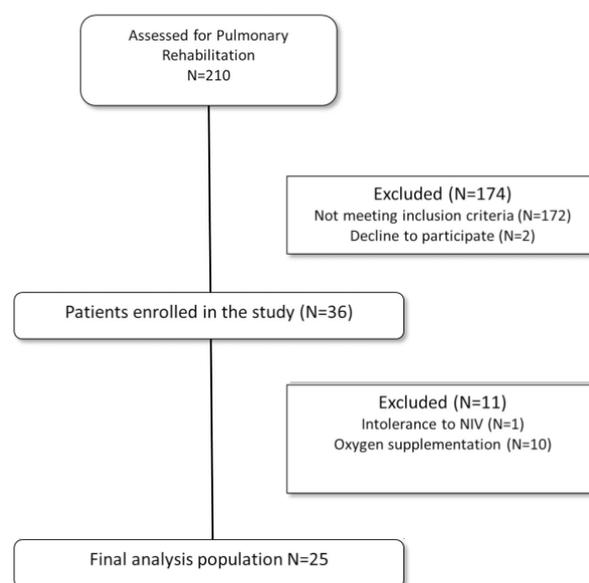
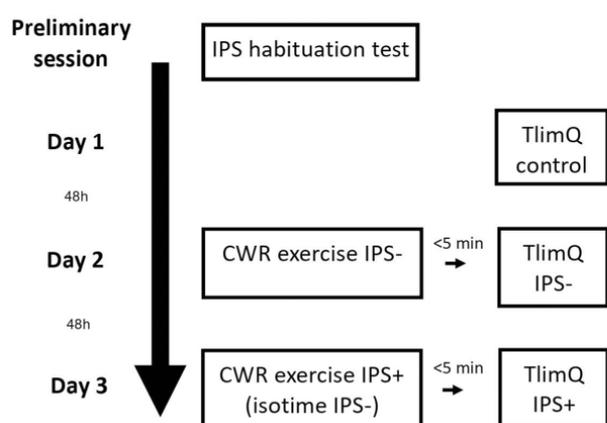


Figure 1 Study flowchart.



**Figure 2** Design of the study.

**Abbreviations:** IPS, inspiratory pressure support; TlimQ, quadriceps endurance limit time; CWR, constant work rate cycling exercise.

blood gas measurements (ABL 800 Radiometer, Copenhagen, Denmark). A ventilatory limitation to exercise was defined at peak exercise as a ventilatory reserve ( $[V_{E_{max}} \text{ pred} - V_{E_{max}} \text{ measured}] / V_{E_{max}} \text{ pred}$ ) below 20% and/or as a more than 5 mmHg increase of arterial  $\text{CO}_2$  pressure. Then, the subjects were evaluated during three experimental sessions as illustrated in Figure 2. The patients performed, in the same order and separated by at least 48 hrs, three quadriceps endurance tests to exhaustion (TlimQ): 1) without a preceding cycling exercise (TlimQ control), 2) within 5 mins following a constant work rate cycling (CWR) test to exhaustion without inspiratory pressure support (TlimQ IPS-), 3) within 5 mins following a CWR test with inspiratory pressure support (TlimQ IPS+), stopped at isotime of the first CWR test.

## Maximal Voluntary Contraction Of The Quadriceps (qMVC)

On the dominant thigh, we measured the quadriceps maximal isometric force on a quadriceps bench with a  $90^\circ$  knee flexion position. Peak force was determined by a fixed strain gauge (Globus, Codogné, Italy); 3 reproducible measurements ( $\pm 5\%$ ) were performed and we recorded the highest value. Then, we determined one maximal repetition (1RM) as previously described.<sup>12,13</sup>

## CWR Cycling Test

Patients performed a CWR test on cycloergometer at 75% of their predetermined  $W_{max}$ . After 2 mins of unloaded cycling, the load was increased to 75%  $W_{max}$  and the patients were asked to exercise until exhaustion, without encouragements. Pulse oximetry, transcutaneous carbon dioxide partial pressure

( $\text{PtcCO}_2$ ) and heart rate (Sentec, Basel, Switzerland) were monitored continuously during the test. Symptoms (dyspnea and fatigue) were evaluated before starting exercise and at exhaustion, using a 10 points modified Borg scale.

## Quadriceps Endurance Test

The quadriceps endurance test was performed on a quadriceps bench with a starting position of  $90^\circ$  knee and hip flexions, with arms crossed over the chest. The test was adapted from Serres et al and consisted of extending the dominant leg against weight corresponding to 70% of 1RM with a pace of 12 movements per minute until exhaustion (duty cycle 40%).<sup>14</sup> The test was stopped when the subject could no longer follow the movement amplitude or frequency on two consecutive movements despite strong verbal encouragements. The duration was then recorded as the quadriceps endurance limit time (TlimQ, seconds).

## Non-Invasive Ventilation

NIV was applied via a nasal mask in all but one patient (full face mask). We used spontaneous ventilation with an inspiratory assistance mode (AI-VS) (Elisée 150, ResMed Saime, France). Inspiratory and expiratory pressure levels were adjusted during a preliminary habituation test as follows. At rest, we first set inspiratory pressure support (IPS) to 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  and positive end-expiratory pressure (PEEP) to 4  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Then, PEEP was gradually increased up to the maximum value tolerated by the patient. Thereafter, IPS was adjusted during cycling exercise in order to maintain dyspnea score below 5 on the 10-points Borg scale. During the cycling exercise, we also adjusted the ramp and the expiratory trigger according to the patients' sensations (comfort to breathe and inspiratory time). No oxygen was added to the circuit. The set up of NIV was supervised by the same physiotherapist (PL).

## Statistical Analysis

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation. A positive response to NIV application was set to  $>10\%$  increase in TlimQ between IPS-and IPS+ CWR tests, according to the reproducibility of similar endurance test reported by Ribeiro et al.<sup>15</sup> No previous data were available to calculate precisely a sample size. The sample size estimation was determined according to CONSORT 2010 statement, extension to randomized pilot and feasibility trials<sup>16</sup> and Cohen's recommendations who has defined effect-size bounds. So, with 25 participants, an effect-size around 0.8 ("grossly perceptible and therefore large") can be highlighted for a two-sided type I error at 5%, a statistical power greater than

90% and an intra-class correlation coefficient at 0.5 to take into account between and within participant variability. TlimQ after each exercise test was compared by ANOVA after verification of the normal distribution of the data by a Shapiro–Wilk test. Symptoms, heart rate, SpO<sub>2</sub> and PtcCO<sub>2</sub> were compared using paired Wilcoxon signed-rank test. Unpaired *t*-tests with Welsh correction were used for subgroup analyses. Correlations were performed using least square regression analysis between exercise capacity and muscle function and TlimQ changes with IPS. Differences were considered significant at the level of 5%. Statistical analysis was performed using PRISM V5 software (Graphpad software, La Jolla, CA, USA).

## Results

### Study Population

We included 25 COPD patients. Their characteristics, pulmonary function, exercise capacity and body composition are given in Tables 1 and 2. Two of them were on long-term oxygen therapy and one other patient was treated with nocturnal NIV and supplemental O<sub>2</sub>. According to GOLD classification, 5 were in stage II, 9 in stage III and 11 patients in stages IV. BODE index

was on average 4.6±1.5 points. Seven patients presented with muscle wasting (FFMI lower than 17 or 15 kg.m<sup>-2</sup>, in males or females, respectively) and six were obese. The incremental exercise test revealed a reduced exercise tolerance with an obvious ventilatory limitation in most of the patients (n= 18).

### Effect Of NIV During CWR Test

During CWR test, mean pressure support was 13 ±2 cmH<sub>2</sub>O (mean PEEP of 4±1 cmH<sub>2</sub>O). At isotime with IPS, dyspnea score decreased significantly compared to IPS- (3.5±2.6 versus 4.3±2.3, p<0.05) but fatigue was unchanged (3.2±2.3 versus 3.3±2.0, p=0.8). The changes in SpO<sub>2</sub>, HR and PtcCO<sub>2</sub> were not significantly different between both CWR tests (-2.0±4.2 versus -3.4±4.6%, 25.6±15.2 versus 28.4 ±14.8 min<sup>-1</sup> and 1.2±7.4 versus 0.2±4.6 mmHg, for IPS+ and IPS- CWR tests, respectively, all non-significant).

### Post Exercise Quadriceps Function

TlimQ control was on average 78.9±22.7 s, while TlimQ IPS- was significantly reduced to 48.9±13.7 s (p<0.001). TlimQ IPS+ was decreased compared to control to 64.7

**Table 1** Patients' Characteristics And Pulmonary Function

	All Population (n=25)	Responders (n=15)	Non-Responders (n=10)	P-Value Between Groups
	Measured (%pred.)	Measured (%pred.)	Measured (%pred.)	
Age (years)	63 ± 9	65 ± 10	61 ± 6	0.32
Sex (M/F)	16/9	10/5	6/4	
Height (cm)	166 ± 9	166 ± 10	166 ± 8	0.95
Weight (kg)	73 ± 18	76 ± 16	68 ± 20	0.29
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	26.6 ± 6.5	27.9 ± 6.6	24.5 ± 6.2	0.21
FFMI (kg.m <sup>-2</sup> )	18.2 ± 3.8	18.8 ± 3.4	17.2 ± 4.3	0.40
		Pulmonary function		
FVC (l)	2.55 ± 0.81 (76 ± 18)	2.56 ± 0.68 (78 ± 16)	2.52 ± 1.02 (75 ± 22)	0.59 (0.56)
FEV1 (l)	1.08 ± 0.55 (41 ± 17)	1.09 ± 0.38 (42 ± 14)	1.08 ± 0.76 (39 ± 22)	0.63 (0.32)
FEV1/FVC (%)	43 ± 14	44 ± 15	41 ± 13	0.77
RV (l)	4.51 ± 1.18 (208 ± 63)	4.48 ± 1.25 (202 ± 60)	4.55 ± 1.14 (217 ± 70)	0.92 (0.50)
TLC (l)	7.02 ± 1.47 (124 ± 22)	6.89 ± 1.73 (122 ± 23)	7.23 ± 1.04 (127 ± 21)	0.53 (0.73)
RV/TLC (%)	62 ± 11	62 ± 8	63 ± 14	0.42
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	49.8 ± 20.4 (50 ± 19)	56.5 ± 20.2 (54 ± 18)	40.4 ± 17.4 (44 ± 19)	<b>0.05</b> (0.23)
DLCO (mmol.min <sup>-1</sup> .kPa <sup>-1</sup> )	3.51 ± 1.73 (47 ± 21)	3.97 ± 1.94 (53 ± 23),	2.67 ± 0.79 (37 ± 9)	0.13 ( <b>0.02</b> )
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	62.7 ± 8.8	65.0 ± 7.1	59.2 ± 10.3	<b>0.04</b>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.5 ± 5.7	36.6 ± 5.5	38.8 ± 6.1	0.23
SaO <sub>2</sub> (%)	92.5 ± 4.1	93.5 ± 3.9	91.1 ± 3.9	0.15

**Notes:** Data are mean ± SD. Numbers between brackets correspond to predicted values, p-values ≤0.05 are noted in bold.

**Abbreviations:** BMI, body mass index; FFMI, fat-free mass index; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; MIP, maximal inspiratory pressure; DLCO, lung diffusing capacity for CO; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen partial pressure; PaCO<sub>2</sub>, arterial CO<sub>2</sub> partial pressure; SaO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.

**Table 2** Parameters Measured During The Incremental Exercise Test At Peak Exercise And Maximal Quadriceps Force

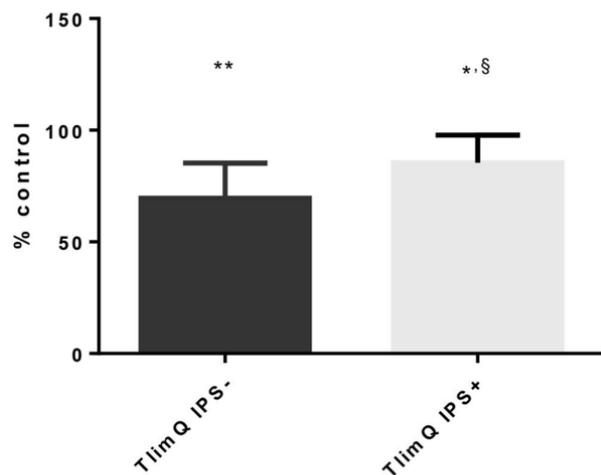
	All Population (n=25)	Responders (n=15)	Non-Responders (n=10)	P-Value Between Groups
	Measured (%pred.)	Measured (%pred.)	Measured (%pred.)	
Work rate (W)	46 ± 20 (36 ± 13)	49 ± 20 (36 ± 11)	43 ± 21 (36 ± 17)	0.45 (0.92)
Peak VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	11.5 ± 3.1 (50 ± 16)	11.0 ± 3.6 (47 ± 14)	12.2 ± 1.9 (53 ± 18)	0.31 (0.38)
V <sub>E</sub> (l/min)	37.1 ± 15	36.3 ± 11	38.3 ± 20.3	0.78
Breathing Reserve (%)	2 ± 26	6 ± 28	-5 ± 23	0.32
Heart rate (beats/min)	115 ± 18 (70 ± 11)	114 ± 21 (69 ± 12)	118 ± 14 (72 ± 10)	0.49 (0.43)
Δ SaO <sub>2</sub> (%)	-5 ± 6	-4 ± 6	-7 ± 6	0.33
Δ PaO <sub>2</sub> (mmHg)	-6.6 ± 9.6	-6.2 ± 10.4	-7.2 ± 8.8	0.8
Δ PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	4.3 ± 4.8	4.1 ± 5.4	4.7 ± 3.9	0.75
Borg score limb fatigue	5.4 ± 2.9	5.5 ± 2.7	5.1 ± 3.4	0.81
Borg score dyspnea	6.6 ± 2.3	6.7 ± 2.4	6.6 ± 2.3	0.95
QMVF (kg)	24.1 ± 9.1 (49 ± 12)	24.0 ± 9.0 (48 ± 13)	24.3 ± 9.8 (53 ± 11)	0.93

**Notes:** Data are mean ± SD. Numbers between brackets correspond to predicted values.

**Abbreviations:** VO<sub>2</sub>, oxygen consumption; SaO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen partial pressure; PaCO<sub>2</sub>, arterial CO<sub>2</sub> partial pressure; QMVF, maximal voluntary isometric quadriceps force; Δ, delta from rest to peak exercise.

±22.1 s ( $p < 0.01$ ), but to a lesser extent than IPS- ( $p < 0.01$ ). The larger the decrease in TlimQ after cycling without IPS, the larger the recovery with IPS ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.002$ ). We found no significant correlations between TlimQ control and maximal power output, qMVC or CWR duration in ambient air. The effect of IPS on TlimQ is illustrated in [Figure 3](#).

The significant differences between TlimQ under the different conditions were maintained in subgroups of patients when we excluded those with less severe disease (GOLD stage 2,  $n = 5$ ), those with Long-Term Oxygen Therapy and/or nocturnal NIV ( $n = 3$ ), those with preserved



**Figure 3** Effect of a constant work rate cycling exercise without (IPS-) or with (IPS+) inspiratory pressure support on quadriceps exercise endurance time (TlimQ) expressed as a percentage of control value. Mean ± SD. Compared to control condition; \*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.01$ , compared to IPS-; §  $p < 0.01$ .

inspiratory muscle force (MIP > 60 cmH<sub>2</sub>O,  $n = 8$ ) or those with muscle wasting (low FFMI,  $n = 7$ ).

## Responders And Non-Responders To NIV

Individuals data demonstrated a beneficial effect of IPS on TlimQ in 15 patients (60%, responders group, with an averaged change between conditions of 25.4 ± 11.4%), while IPS did not influence TlimQ in the 10 others (non-responders group) with a mean change 1.4 ± 9.1%. Both groups differed for carbon monoxide diffusing capacity, maximal inspiratory pressure and resting arterial oxygen partial pressure (PO<sub>2</sub>) (all  $p < 0.05$ ). All other pulmonary function and exercise capacity parameters were similar between groups (see [Tables 1](#) and [2](#)). Tlim cyclo ( $p = 0.6$ ) and TlimQ ( $p = 0.07$ ) tended to be shorter in non-responders group compared to responders group. In responders group only, we found a positive correlation between TlimQ control and the difference in TlimQ with IPS ( $r = 0.80$ ,  $p = 0.0003$ ).

## Discussion

### NIV Reduces Quadriceps Muscle Endurance Impairment

The main result of this study is the reduced quadriceps muscle endurance impairment following CWR exercise in COPD patients when inspiratory pressure support is applied, which occurs in 60% of the patients studied.

IPS during exercise has been previously found beneficial in moderate-to-severe COPD patients by increasing exercise tolerance. Its main effect is the reduced burden on respiratory muscle work,<sup>17</sup> leveling off minute ventilation

and dynamic hyperinflation.<sup>18</sup> This noticeably results in reduced dyspnea sensation. Additional effects have also been reported which could affect exercise endurance. The application of IPS could restore normal cardiac output responses to exercise.<sup>19</sup> IPS may also switch part of the blood flow from respiratory to limb muscles, which could limit peripheral muscle deoxygenation during exercise.<sup>4</sup> Considering the respiratory metaboreflex theory,<sup>5</sup> we reasoned that decreasing respiratory work with IPS could improve oxygen delivery through exercise-induced sympatholysis, and consequently increase muscle endurance. In the present study, we did not measure cardiac output or muscle oxygenation which would ascertain the increase in O<sub>2</sub> delivery with IPS and could explain the increase in TlimQ. However, a previous study demonstrated a reduced post-exercise quadriceps fatigue with proportional assist ventilation in COPD patients.<sup>9</sup> Muscle fatigue is difficult to evidence in a clinical setting since it requires supramaximal nerve stimulation, which is technically demanding.<sup>20</sup> By contrast, measurement of the maximal duration a standardized task can be sustained, ie, endurance, is easy to perform for the quadriceps muscle with a resistance training quadriceps bench. As opposed to maximal force capacity, muscle endurance is mainly determined by type I aerobic fibers and oxygen delivery.<sup>21</sup> Thus, it is not surprising that muscle endurance was found substantially reduced in COPD patients compared to controls.<sup>22</sup> Although a reduced endurance time cannot be interpreted as a proxy of muscle fatigue, its variation after an intervention is directly linked with muscle function and the patient's perception of effort. We cannot exclude the influence of patient's motivation on the change in quadriceps endurance following cycling exercise but we believe its role was limited thanks to strong verbal encouragements in each condition.

### Responders And Non-Responders To NIV

The number of patients increasing TlimQ when IPS was applied during exercise was similar to those increasing cycle endurance with IPS 10 cmH<sub>2</sub>O in the van't Hul's study.<sup>3</sup> Interestingly, this proportion remains similar in subgroups of patients with more consistent characteristics (i.e., COPD severity stages 3 and 4 of GOLD, no chronic respiratory failure, no muscle wasting or preserved maximal inspiratory force). The intrinsic variability of the quadriceps endurance test used in the present study has not been reported and we defined a cut-off value of 10% for a positive response to IPS, based on Ribeiro et al's

study on total isokinetic work at 90°/s in COPD patients.<sup>15</sup> The 25% variation in endurance time we observed seems to be large enough to be out of the limits of reproducibility. Exercise capacity (maximal power output or endurance) or quadriceps muscle force could not predict the response of TlimQ to IPS. However, non-responders patients had a lower DLCO, arterial PO<sub>2</sub> and maximal inspiratory force compared to responders. This suggests that IPS could not fully compensate for more altered pulmonary gas exchanges, and muscle O<sub>2</sub> delivery would not improve to a similar extent than in responders patients. This interpretation deserves to be confirmed by measuring muscle oxygenation since such a difference in gas exchange capacity has never been reported as a predictive factor of NIV response to exercise tolerance.

The level of ventilator support could explain the extent of muscle function improvement. We found no difference in mean inspiratory or expiratory pressures which could have influenced breathing mechanics during CWR test with IPS. Then, the most relevant mechanism underlying the effect of IPS was an improved oxygen delivery to the locomotor muscles. Blood oxygenation (SpO<sub>2</sub> and PtcCO<sub>2</sub>) and heart rate were similar during both CWR tests which could not explain an improved quadriceps muscle function. We did not measure blood lactate following both CWR exercises to demonstrate potential metabolic changes able to explain the better muscle function following exercise with IPS.

### Novelty Of The Study And Clinical Implications

In patients entering a pulmonary rehabilitation program, muscle deconditioning represents a common feature. Maximal power output during cycling was low in these patients which may preclude stressing lower limb muscles to their maximal capacity. The isolated quadriceps endurance test allowed to assess quadriceps function while ventilation was not a limiting factor.<sup>23</sup> Our results outline an alteration of muscle endurance capacity following maximal cycling exercise in this population of moderate-to-severe COPD despite very low mechanical power output. Measuring the variation of CWR duration with and without IPS gives an overview of exercise tolerance but cannot differentiate between the beneficial effect of NIV on the respiratory system and on the peripheral muscle function. We assessed specifically post-exercise quadriceps endurance after the same duration of cycling exercise which allows to evidence the improvement

in muscle function. We set up a simple test which could help to personalize exercise training by increasing the intensity of cycling sessions according to the initial muscle response. For instance, training intensity would be more rapidly increased without discomfort in those who improve TlimQ with IPS, and consequently, training load would be higher compared to non-responders. One could thus expect higher quadriceps adaptations to exercise training which would translate into daily life activities. This remains to be demonstrated in a prospective controlled study.

To date, no strong predictor of the success of NIV to improve exercise tolerance and the benefit on pulmonary rehabilitation has been demonstrated. A reduced maximal inspiratory pressure would predict a beneficial effect of NIV during exercise in COPD patients though this has been recently challenged,<sup>24</sup> but the decision to use NIV during pulmonary rehabilitation remains rather empirical. The variation in quadriceps endurance following cycling exercise could evaluate the impact of reducing the work of breathing by NIV during exercise on muscle function and therefore could be used to determine the patients who could benefit from this intervention during pulmonary rehabilitation. This remains, however, to be demonstrated in future studies involving COPD in pulmonary rehabilitation program.

## Study Limitations

CWR test with IPS was stopped at the same time sustained without IPS and we cannot demonstrate that IPS improved exercise tolerance in our patients. Therefore, we can only speculate that the longer TlimQ would translate in a longer maximal CWR cycling exercise duration. However, this effect of IPS on exercise endurance would certainly occur in our patients based on the significant reduction in symptoms at the end of CWR IPS+. It was not possible to randomize the order of the tests since determining first the duration of CWR without IPS was required, similar to previous studies with similar study design.<sup>9</sup> Therefore, we cannot exclude that part of the effect of IPS on quadriceps muscle endurance was due to some potential training effect, although it is unlikely that repeating twice the exercise session would lead to a 25% improvement in muscle endurance as observed in the present study. Finally, we decided not to use any kind of sham procedure not able to blind appropriately the patients during the CWR test. It has been suggested that a level of inspiratory aid below 10 cmH<sub>2</sub>O was ineffective to increase exercise tolerance in COPD patients.<sup>3</sup> However, the patients could

not be totally blinded of the application of IPS since the preliminary habituation test with NIV setting up shows the patient to what extent the symptoms could be alleviated.

## Perspectives

These data bring insight into the complex interplay between respiratory system and quadriceps function in COPD patients during exercise. In those patients with a poor exercise tolerance due to ventilatory limitation and candidate for NIV application during pulmonary rehabilitation, we propose to assess post-exercise quadriceps endurance with and without a ventilatory support. Combining the responses to cycling exercise endurance and to post-exercise quadriceps endurance could allow to adjust the training load in order to maximize quadriceps adaptations and would participate in the increased benefit of pulmonary rehabilitation with NIV.

## Conclusion

We demonstrated that the application of NIV during exercise improved quadriceps endurance performed immediately after a CWR cycling test. This beneficial occurred in 60% of the patients evaluated and was unpredictable from exercise capacity or endurance to exercise. Therefore, measuring quadriceps muscle endurance with a relatively easy to perform protocol as in the present study could constitute a strategy to assess the benefit of NIV applied during exercise on peripheral muscle function of the patients.

## Acknowledgment

This study was promoted by CHU St Etienne, France, and partly supported by a grant from Association Lyonnaise de Logistique Posthospitalière, Lyon, France.

## Author Contributions

FC, PL and ICF made substantial contributions to the conception, design, and/or interpretation of data; PL conducted experiment; MB, LF and SV contributed to data analysis. FC and PL analyzed data and wrote the manuscript. All authors contributed to drafting and revising the article, gave final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Disclosure

The authors report no conflict of interest related to this work.

## References

- Maltais F, Decramer M, Casabury 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;189:e15–e62. doi:10.1164/rccm.201402-0373ST
- 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. John Wiley and Sons Ltd. doi:10.1002/14651858.CD007714.pub2
- van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:34–40. doi:10.1183/09031936.03.00016903
- Borghesi-Silva A, Oliveira C, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008;63:910–915. doi:10.1136/thx.2007.090167
- Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;151:242–250. doi:10.1016/j.resp.2005.12.015
- Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:102–108. doi:10.1164/rccm.200202-080OC
- Saey D, Debigaré R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:425–430. doi:10.1164/rccm.200208-856OC
- Saey D, Michaud A, Couillard A, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1109–1115. doi:10.1164/rccm.200408-1005OC
- Amann M. Exercise-induced metabolic perturbation: all roads lead to Rome. *Exp Physiol*. 2010;95:765–766. doi:10.1113/expphysiol.2010.053520
- Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129–136. doi:10.1183/09031936.04.00079603
- Vogelmeier C, Criner G, Martinez F, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2017;49:1700214. doi:10.1183/13993003.00214-2017
- Levinger I, Goodman C, Hare D, et al. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport*. 2009;12:310–316. doi:10.1016/j.jsams.2007.10.007
- Kraemer WJ, Ratamess N, Fry A, French D. Strength training: development and evaluation of methodology. In: Maud PJ, Foster C, editors. *Physiological Assessment of Human Fitness*. Champaign: Human Kinetics; 2006:119–150.
- Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998;113:900–905. doi:10.1378/chest.113.4.900
- Ribeiro F, Lépine P, Garceau-Bolduc C, et al. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: a comparison of angular velocities. *Int J of Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1163–1172.
- Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2. doi:10.1186/s40814-016-0105-8
- Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1027–1033. doi:10.1164/ajrccm.151.4.7697226
- Hussain O, Collins E, Adiguzel N, et al. Contrasting pressure-support ventilation and helium–oxygen during exercise in severe COPD. *Respir Med*. 2011;105:494–505. doi:10.1016/j.rmed.2010.08.008
- Oliveira C, Carrascosa C, Borghi-Silva A, et al. Influence of respiratory pressure support on hemodynamics and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:681–689. doi:10.1007/s00421-010-1408-8
- Nyberg A, Saey D, Why MF. How limb muscle mass and function should be measured in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1269–1277. doi:10.1513/AnnalsATS.201505-278PS
- Bassett D, Howley E. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:70–84. doi:10.1097/00005768-200001000-00012
- Evans S, Watson L, Hawkins M, et al. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Thorax*. 1995;50:625–628. doi:10.1136/thx.50.6.625
- Richardson RS. Skeletal muscle dysfunction vs. muscle disuse in patients with COPD. *J Appl Physiol*. 1999;86:1751–1752. doi:10.1152/jappl.1999.86.5.1751
- Koch R, Rapello GVG, de Tarso Müller P. Is inspiratory muscle weakness a determinant of endurance exercise tolerance during NIV-supported exercise in patients with COPD? *J Cardiopulm Rehabil*. 2018;Prev.38(6):E9–E11.



## IV. Etude 2

### **L'effet de l'aide ventilatoire sur l'endurance du quadriceps est maintenu après entraînement chez les patients BPCO sévères. Etude randomisée en cross-over.**

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'un poster affiché et d'une communication orale au congrès Alvéole à Nantes en 2018, ainsi que d'une communication orale au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Milan (Italie) en 2017.

Article en préparation

### **The effect of a pressure ventilatory support on quadriceps endurance is maintained after exercise training in severe COPD Patients. A randomized, cross over study .**

Labeix P.<sup>1,2</sup>, Court Fortune I.<sup>3</sup>, Muti D.<sup>4</sup>, Berger M.<sup>5</sup>, Chomette Ballereau S.<sup>1</sup>, Feasson L.<sup>2,6</sup>, Costes F.<sup>7,8</sup>

#### Affiliations

1. Centre VISAS, Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice, CHU Saint Etienne, France

2. Université de Lyon, UJM Saint Etienne, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, EA 7424, Saint Etienne F-42023

3. Service de Pneumologie et de d'Oncologie Thoracique, CHU Saint Etienne, France

4. Clinique Cardiopneumologique de Durtol, 63830 Durtol, France

5. Université de Lyon, UJM Saint Etienne, Laboratoire SNA-EPIS, EA 4607, Saint Etienne, France

6. Unité de Myologie, CHU Saint Etienne, France

7. Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH, 63000 Clermont Ferrand, France

8. Service de Médecine du Sport et Explorations Fonctionnelles, CHU Clermont Ferrand, 63000 Clermont Ferrand, France

Corresponding author

Frédéric COSTES

Service de Médecine du Sport et Explorations Fonctionnelles

58 rue Montalembert, 63003 Clermont Ferrand cedex 1, France

Tel: +33 4 7375 16 65

Fax: +33 4 73 75 16 61

Mail: [fcostes@chu-clermontferrand.fr](mailto:fcostes@chu-clermontferrand.fr)

## Abstract

**Introduction:** Quadriceps endurance is increased after a session of cycling exercise with an inspiratory pressure support (IPS) in COPD patients. We looked for the persistence of this effect in a trained condition after pulmonary rehabilitation (PR) and sought an association between the improved quadriceps endurance with IPS and the training load during PR.

**Methods:** We studied 20 severe COPD patients before and after PR with the adjunct of IPS during the exercise training sessions. Quadriceps endurance was measured at 70% of maximal strength in a control condition, after a constant work rate exercise test (CWR) with IPS (TlimQ IPS) and with a sham ventilation (TlimQsham), in a random order. These tests were repeated similarly at the end of the program (16 training sessions over 6 weeks). Training load was calculated as the product of the workload by the duration of the session.

**Results:** Before PR, CWR duration increases significantly with IPS compared to sham ventilation before PR (+244 s,  $p=0.001$ ) and TlimQ was decreased whatever the condition ( $-23\pm 18\%$ , vs  $-18\pm 16\%$ , with sham and IPS respectively,  $p = 0.2$ ). Maximal power output and quadriceps strength were significantly increased by PR and training load increased by 142%. but not after PR limited . After PR, the IPS associated gain of CWR duration was limited compared to sham condition (+93 s,  $p=0.2$ ). The post-exercise decrease of TlimQ was reduced after IPS compared to sham ( $-9\pm 18$  vs  $-21\pm 17$  %, respectively,  $p =0.004$ ). We found no relationship between the prevention of quadriceps fatigue and the training load.

**Conclusions:** In severe COPD patients, the quadriceps endurance improvement by respiratory muscle unloading persisted after pulmonary rehabilitation with IPS. However, the beneficial effect of IPS during exercise was not related to the increase in training load, and could not predict the training response to non-invasive ventilation during exercise.

Keywords: limb muscle, non-invasive ventilation, fatigue, Pulmonary rehabilitation, COPD

## Introduction

Pulmonary rehabilitation is a validated treatment which improves quality of life, increases exercise capacity and decreases dyspnea in COPD patients whatever the severity of the disease (1). In the most disabled patients, non-invasive ventilation (NIV) as an add-on to exercise training proved to further increase maximal exercise capacity compared to usual exercise training with air breathing (2).

When applied during exercise, NIV decreases dynamic hyperinflation which in turn decreases dyspnea and increases exercise tolerance (3,4). Moreover, the reduction of the work of breathing decreases peripheral muscle fatigue in healthy subjects as well as in COPD patients (5,6). To explain the interplay between respiratory and limb muscles during exercise, Dempsey (7) proposed the existence of a metaboreflex which limits O<sub>2</sub> delivery to peripheral muscles when the diaphragm is overburdened. In line with this, in COPD patients, applying NIV during exercise improved quadriceps O<sub>2</sub> delivery as suggested by a decrease in the muscle sympathetic nerve activity (8) or a higher muscle oxygenation (9). However, in a recent study, Goeckl et al (10) did not confirm this result during cycling with high level NIV compared to air breathing although exercise tolerance was improved. This suggests that the effect of NIV on exercise tolerance is multifactorial.

To further examine the effect of unloading the respiratory muscles on the exercise-induced variation in quadriceps function, we previously showed that the post-exercise quadriceps fatigue was blunted when the exercise test was performed with an inspiratory pressure support compared to breathing air condition (11). However, our study had several limitations such as the fact that: 1) the order of repetitions of the tests with and without NIV was not randomized; 2) the patient was not blinded of the ventilatory condition; 3) the cycling endurance test was stopped at isotime of the air condition and thus an improved exercise tolerance was not assessed. Moreover, muscle deconditioning is a common feature in these COPD patients which could interfere with the response to respiratory muscle unloading. We reasoned that the trained locomotor muscles should be less sensitive to the metaboreflex originating in the diaphragm and the effect of IPS on exercise-induced quadriceps fatigue would be reduced after a PR program with NIV.

Hence, we designed a cross over study i) to assess whether the preventive effect of IPS on quadriceps fatigue was still present after exercise training; ii) to confirm previous results in a randomized order of the tests with the patients blinded of the experimental

condition; iii) to seek after a relationship between the NIV-induced prevention of post-exercise quadriceps fatigue and the training load during the PR program with the adjunct of a non-invasive ventilation.

## **Material and methods**

### **Ethics Approval and Consent to Participants**

The study was performed from July 2015 to January 2019. Approval and ethical clearance was obtained from our local ethics committee, Saint-Etienne University Hospital (CPP Sud Est I 2014-A00145-42) which was in accordance with the principles embodied in the Declaration of Helsinki. Prior to study initiation, the objectives and purpose of the study were clearly explained to subjects in order to obtain written informed consent. The study was registered on ClinicalTrials (NCT02506504).

### **Patients and study design**

Amongst COPD patients referred to our center for a pulmonary rehabilitation program, we recruited those with a poor exercise capacity who could benefit of NIV during exercise training. Since no clear criteria for NIV adjunct emerged in the literature, we arbitrarily include patients presenting either a ventilatory limitation to exercise or an inability to achieve a maximal power output above 50 Watts during the initial cardio-pulmonary exercise test (CPET). All were in a stable condition. The flow chart of the study is given in figure 1.

### **Functional evaluations**

At inclusion in the program, we measured pulmonary function tests (BodyboxMedisoft, Sorinnes, Belgium) and resting arterial blood gases (ABL825, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Body composition (fat free mass) was measured by bio-impedancemetry (Nutrigard, Germany) in standardized conditions and fat free mass was calculated according to Kyle's equation (12). Maximal power output ( $W_{max}$ ) and peak oxygen consumption (peak  $VO_2$ ) were determined during an incremental CPET on a cycloergometer with breath to breath gas exchange analysis (Ergocard, Medisoft, Sorinnes, Belgium). A ventilatory limitation to exercise was defined as a ventilatory reserve ( $[(V_{Emaxpred} - V_{Emax\ measured})/V_{Emaxpred}] < 20\%$  and/or as an exercise-

induced CO<sub>2</sub> retention > 5 mmHg (13). On a separate day, a 6-minute walk test was performed in duplicate according to recommendations and the longer distance was recorded (14).

Maximal voluntary quadriceps strength was performed as previously described (11). Briefly, we measured the quadriceps maximal isometric force of the dominant thigh, in a 90° knee flexion position. Peak force was determined by a fixed strain gauge attached above the ankle (Globus, Codogné, Italy); 3 reproducible measurements ( $\pm 5\%$ ) were performed and we recorded the highest value. Then, we determined one maximal repetition (1RM) by progressively increasing the load (15,16).

On separate days, the patients, blinded of the condition, performed randomly constant workrate cycling tests (CWR) at 75% of W<sub>max</sub> until exhaustion with a pressure support or with a sham ventilation. Pulse oximetry, transcutaneous carbon dioxide partial pressure (P<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub>) and heart rate (Sentec, Basel, Switzerland) were monitored continuously during the test. Symptoms (dyspnea and fatigue) were evaluated at rest, after warm-up and at exhaustion, using a 10 points modified Borg scale.

### **Non-invasive ventilation**

NIV was set up during a preliminary habituation test, through a nasal mask (Elisée 150, ResMed, Saime, France). At rest, positive end expiratory pressure (PEEP) beginning at 4 cmH<sub>2</sub>O was gradually increased up to the maximum value tolerated by the patient. We first set inspiratory pressure support (IPS) to 10 cmH<sub>2</sub>O and thereafter, IPS was adjusted during CWR exercise in order to maintain dyspnea score below 5 on the 10-points Borg scale. During the cycling exercise we also adjusted the ramp and the expiratory trigger according to the patients' sensations (comfort to breathe and inspiratory time). When necessary, supplemental oxygen was added in order to maintain SpO<sub>2</sub>  $\geq$  90%; in this case, the same oxygen flow rate was applied during all the tests and the training sessions. The set up of NIV was supervised by the same physiotherapist (PL).

Sham ventilation settings were the same for all the patients, PEEP was set to 2 cmH<sub>2</sub>O and IPS to 5 cmH<sub>2</sub>O according to Van't Hull's study (17). Pressure support lower than 8 cmH<sub>2</sub>O could be considered insufficient to alleviate the work of breathing for COPD patients (18).

## **Quadriceps endurance tests**

A quadriceps endurance test was performed in a standardized position with 90° knee and hip flexions, and the arms crossed over the chest. The test was adapted from Serres et al (19) and consisted in extending the dominant leg against a weight corresponding to 70% of 1RM with a pace of 12 movements per minute until exhaustion (duty cycle 40%). The test was stopped when the subject could no longer follow the movement amplitude or frequency on two consecutive movements despite strong verbal encouragements. The duration was then recorded as the quadriceps endurance limit time (TlimQ, seconds).

In order to evaluate the effect of a pre-existing cycling exercise with or without NIV on quadriceps endurance, we designed the following series of tests, illustrated in figure 2 and performed on separate days:

- TlimQ control : TlimQ measurement without a preceding cycling exercise .
- TlimQ sham and IPS: TlimQ measurement within 5 minutes following the CWR test performed in a random order either with a sham ventilation or with an effective inspiratory pressure support. When necessary, CWR was arbitrary stopped at 30 minutes.
- TlimQ IPSiso: TlimQ measurement within 5 minutes following the CWR test with IPS, stopped at a time corresponding to the duration of CWR test with sham ventilation.

After completion of the PR program, the same TlimQ tests were repeated in an identical way and with the same absolute workloads (except TlimQ IPSiso which could not be performed in most patients due to the similar duration of CWR tests in both ventilatory conditions).

## **Training program**

As a part of the ambulatory PR program, the exercise training program consisted in 16 sessions of cycling exercise with NIV using the same settings than for the evaluation tests. Upper and lower limbs muscle reinforcement was also performed during the training sessions.

During the two first sessions, the patients trained at 60% of Wmax for 20min. Exercise time was then increased to 30 minutes at the 3rd session and maintained until the end of the program. Whenever a patient was able to exercise 30 minutes at the defined workload with a good tolerance, the training intensity was increased by 5 watts at the next session.

Total training load performed per session and during the program was calculated by multiplying the workload by exercise time (watt\*time in minutes).

### **Statistical Analysis**

Data are presented as mean  $\pm$  1 standard deviation. The data were checked for normality and then compared with paired student t tests for the effect of ventilation condition or pulmonary rehabilitation. The week to week progression of the training load was assessed by a one-way ANOVA with Bonferroni corrections. Linear regression analyses were performed between the changes in TlimQ and the training load. Significance level was fixed to 5%. The statistical analysis was performed with GraphPad Prism 5 software.

Sample size calculation. In order to find out a high correlation level ( $r > 0.7$ ) between the change in TlimQ with IPS and the training load, given the protective effect of IPS on TlimQ after CWR (11), we calculated a sample size of 17 patients. To take into account drop out before the end of the rehabilitation program we decided to include 24 patients.

### **Results**

Given missing data in 4 patients, we analyzed the results of 20 patients who completed all the tests and the training program. The characteristics of the patients and PFT results at inclusion are given in Table 1. Patients demonstrated a severe bronchial obstruction associated with pulmonary distension. Seven patients were treated with long term oxygen therapy and 1 with nocturnal NIV. Bode index was elevated, exceeding 4 in 16 patients (80%).

Before PR, maximal exercise capacity was severely limited with a clear ventilatory limitation to exercise (ventilatory reserve <10% in all but 1 patient) and moderate CO<sub>2</sub> retention in 8 patients (Table 2). 6-MWD was moderately decreased compared to predicted value.

After PR, W<sub>max</sub> increased significantly by 11 Watts (p=0.0006), while peak VO<sub>2</sub> remained unchanged (p=0.3). 6-MWD tended to increase (mean difference + 20 m, p=0.09) while maximal quadriceps force increased significantly by 17% (p=0.0001). The training load increased by 142% along the sessions, from 602±264 W\*min to 1331±426 W\*min (p=0.0001); it changes significantly every week up to session 6 (2 weeks, +84%, p=0.01) then the week to week progression was no more significant.

Before training, IPS increased cycling endurance compared to sham CWR test (1011 ± 546 vs 767 ± 502 seconds, respectively, p=0.002) and decreased dyspnea (-1.2 ± 2.0, p=0.013) and leg fatigue (-1.0 ± 1.4, p=0.002) (Table 3).

The effect of IPS on TlimQ is illustrated in figure 3. TlimQsham as well as TlimQIPS were significantly shortened compared to TlimQcontrol (-14 and -11 s, respectively, both p=0.001). TlimQiso was not significantly different from TlimQcontrol (-3 s, p=0.08) and consequently was significantly longer than TlimQ IPS (p=0.001). However, a positive effect of IPS on TlimQ at the end of CWR was noted in only 12 patients (change >10%, responder group), while in the 8 others TlimQ was not affected by IPS (non-responder group). The 2 groups did not differ significantly for their maximal exercise capacity, quadriceps strength and cycling endurance.

After training, sham CWR test was improved and not modified by IPS; in most of the patients the test was arbitrarily stopped at 30 minutes whatever the ventilatory condition. TlimQcontrol increased by 13 seconds (p=0.0006) and TlimQsham and IPS remained significantly reduced compared to TlimQcontrol. However, the variation of TlimQ with IPS was limited compared to that with sham ventilation (-9 ± 18 s vs -21 ± 17 s, respectively, p= 0.004).

We found no significant relationship between the initial change in TlimQ with IPS and the training load, whatever the group.

## Discussion

The main results of this study are the confirmation that NIV blunted the post-exercise decrease of quadriceps endurance in severe COPD patients, and the persistence of this benefit to a lower extent after pulmonary rehabilitation with the adjunction of a pressure ventilator support during the training sessions.

### *Efficacy of the exercise training program*

The efficacy of the adjunct of NIV during exercise training has been proved in the meta-analysis by Menadue et al (2). In the present study, maximal exercise capacity and endurance were improved by PR confirming a training effect in this group of patients. A dramatic increase of post-training CWR tests was recorded in most of the patients whatever the ventilation condition so that the tests had to be arbitrarily stopped at 30 minutes. We acknowledge that we did not readjust the intensity of CWR according to the improved maximal power output but the mean gain was modest (+11 Watts) and we don't think that it could have significantly changed the CWR duration. Maximal quadriceps force or endurance (TlimQ control) were also significantly improved. However, the progression of walking distance did not reach significance and an improvement above the MCID of 30 m was obtained in only 5 patients. The discordance in improvement during cycling or walking could be explained by the way the training sessions were performed (i.e. on a cycloergometer). Taken together, our results confirm a better tolerance to exercise and peripheral muscle adaptations in line with recent consensus even in severely disabled patients (1).

### *Effect of IPS on TlimQ*

The application of NIV was associated with a significant increase in exercise tolerance, above the expected variability of a cycling endurance test (20). Regarding the influence of NIV on quadriceps endurance, we extended our preliminary results (11), using a more robust methodology. Indeed, the order of TlimQ measurement was randomly assigned, the patients were blinded of the experimental condition by using a sham ventilation, and the pre-training CWR test with NIV was prolonged until exhaustion. As a consequence, TlimQ IPS was significantly reduced compared to TlimQ control before training, though the benefit of NIV persisted at isotime compared to sham ventilation. Thus, when IPS alleviates the respiratory burden, peripheral muscle

endurance is consistently influenced by the duration of the preceding cycling exercise. After PR, this beneficial effect of NIV on quadriceps endurance persisted although the preceding CWR tests lasted the same time (30 minutes in almost of the patients). Then, in the trained condition, the benefit of NIV on quadriceps function is in favor of the predominant influence of the work of breathing on quadriceps fatigue (5). Our findings would suggest that the lung-peripheral muscle interaction was apparent whatever the quadriceps training status. Our study was not designed to decipher this interaction in COPD patients. However, our results confirm that the measurement of quadriceps endurance after a cycling exercise represents a simple way to evidence the respiratory to peripheral muscle interaction.

It has also been suggested that the limitation of dynamic hyperinflation by unloading the respiratory muscles using NIV could explain the increased endurance to exercise as well as the decreased dyspnea (3). As a consequence, muscle O<sub>2</sub> delivery increases due to the redistribution of blood flow from respiratory to limb muscles. Indeed a lower muscle O<sub>2</sub> desaturation occurred when the patients performed an incremental exercise test with a proportional assisted ventilation (9). However, this effect on quadriceps oxygenation was not found during a constant work rate test with high pressure NIV (10). Since we did not control for muscle desaturation during cycling we could not speculate on its influence on exercise-induced fatigue. Whether the reduction of dynamic hyperinflation could affect muscle function by a different way than O<sub>2</sub> delivery deserves to be controlled. Additionally, the effect of NIV on quadriceps function was noted in only 12 over 20 patients (60%). This ratio of “NIV responders” is similar to that found by our team (11) or others on cycling endurance (17). Pulmonary function and exercise capacity were similar between responders and non-responders, and we found no factor that could predict the benefit of NIV.

#### *Relationship with training progression, utility of TlimQ assessment*

Contrary to our hypothesis, we were unable to find out a relationship between the response to NIV on TlimQ and the progression of training. The day-to-day fluctuations in respiratory function and/or motivation in these severe patients explained that the goal to increase the training load could not be precisely achieved. As a consequence, we obtained an increase in the training load during the first 3 weeks in most of the patients, due to the

increased in the duration of the training session. Afterwards, we adjusted weekly the training intensity but this induced an higher than expected increase in dyspnea and uncomfortable effort sensation, imposing to slow down the progression. Moreover, in some patients, we observed a dramatic decrease in training load during 1 or 2 weeks of the program. Finally, the small number of patients included as well as the heterogeneity of this group (judged on the initial exercise tolerance) could explain the absence of relationship between the training progression and the response to NIV. Such a relationship would have highlighted the utility of TlimQ assessment to select the good candidate to NIV application during PR.

### *Limits of the study*

Our study suffers from several weaknesses which could limit the extension of our findings. First, this is a small series of highly selected patients. Interferent events during the course of the program is frequent (moderate exacerbation of COPD, variability of symptoms) which makes the patient to stop the training sessions or to reduce their intensity influencing training progression. Consequently, we performed a per-protocol analysis which restrained our conclusions. Our study was not controlled but the cross-over design allows to randomly explore all experimental conditions.

Quadriceps endurance tests were performed in ambient air, and NIV mask was removed as soon as the patient stopped cycling. Since TlimQ involved only a limited muscle mass a cardioventilatory limitation is unlikely (21), but we acknowledge that the application of NIV after an exercise bout shortens the recovery time (decrease of dyspnea) (22) and could improve quadriceps performance. This point deserves to be confirmed.

### **Conclusion**

In severe COPD patients, quadriceps endurance is improved by an inspiratory pressure support applied during a preceding cycling endurance test and this effect remains after pulmonary rehabilitation. Thus, the influence of unloading the respiratory muscles during exercise on trained peripheral muscles, confirms the respiratory locomotor

muscles interplay. However, this beneficial effect of NIV does not translate into a higher training load.

## References

1. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003793.
2. 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:CD007714.
3. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:187–201.
4. Hussain O, Collins EG, Adiguzel N, Langbein WE, Tobin MJ, Laghi F. Contrasting pressure-support ventilation and helium-oxygen during exercise in severe COPD. *Respir Med* 2011;105:494-505.
5. Amann M, Regan MS, Kobitany M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF, et al. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:R314–24.
6. Bachasson D, Wuyam B, Pepin J-L, Tamisier R, Levy P, Verges S. Quadriceps and Respiratory Muscle Fatigue Following High-Intensity Cycling in COPD Patients. *PloS One* 2013;8:e83432.
7. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;151:242–250.
8. Haarmann H, Folle J, Nguyen XP, Herrmann P, Heusser K, Hasenfuß G, et al. Impact of Non-Invasive Ventilation on Sympathetic Nerve Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2017;195:69-75.
9. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, Maia J, Berton DC, Queiroga F, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63:910-5.
10. Gloeckl R, Andrianopoulos V, Stegemann A, Oversohl J, Schneeberger T, Schoenheit-Kenn U, et al. High-pressure non-invasive ventilation during exercise in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A randomized, controlled, cross-over trial. *Respirol Carlton Vic* 2019;24:254-61.
11. Labeix P, Berger M, Court Fortune I, Feasson L, Verges S, Costes F. Quadriceps Endurance Increases Following Cycling Exercise With Non-Invasive Ventilation In Moderate-To-Severe COPD Patients. A Non-Randomized Controlled Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2461-8.

12. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001;17:534–541.
13. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
14. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1447-78.
15. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport* 2009;12:310-6.
16. Maud PJ, Foster C. Physiological assessment of human fitness. *Human Kinetics*; 2006.
17. van't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:34-40.
18. Brochard L, Rua F, Lorino H, Lemaire F, Harf A. Inspiratory Pressure Support Compensates for the Additional Work of Breathing Caused by the Endotracheal Tube. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 1991;75:739-45.
19. Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998;113:900-5.
20. 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;47:429-60.
21. Richardson RS. Skeletal muscle dysfunction vs. muscle disuse in patients with COPD. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1999;86:1751-3.
22. Koopman M, Spruit MA, Franssen FME, Delbressine J, Wouters EFM, Mathew D, et al. Effects of Non-Invasive Ventilation Combined with Oxygen Supplementation on Exercise Performance in COPD Patients with Static Lung Hyperinflation and Exercise-Induced Oxygen Desaturation: A Single Blind, Randomized Cross-Over Trial. *J Clin Med* 2019;8.

**Table 1**

Baseline characteristics and pulmonary function test results of the patients (m±SD)

	Measured	% predicted
Age, years	64± 7	
Sex ratio (M/F)	13/7	
Height (cm)	166± 9	
Weight (kg)	66± 13	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24.4± 6.7	
BODE index	6± 1	
FVC (l)	2.2± 0.8	64± 17
FEV1 (l)	0.75± 0.17	29± 7
FEV1/FVC	37± 12	
TLC (l)	7.3± 1.5	129± 21
RV (l)	5.3± 1.1	238± 53
RV/TLC (%)	68± 7	
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	42.5± 15.7	48± 19
SNIP (cmH <sub>2</sub> O)	42.4± 19.9	47± 20
Resting PaO <sub>2</sub> (mmHg)	62.1± 9.0	
Resting PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	41.8± 7.4	
Resting SaO <sub>2</sub> (%)	91± 4	

**Table 2**

Maximal functional capacity measured during incremental exercise test, walk test and quadriceps force assessment before and after pulmonary rehabilitation (PR) (m ±SD).

	BeforePR	AfterPR	p value
Maximal Work rate (watt)	38± 21	51± 20	<b>0.0006</b>
Maximal Work rate (% pred)	33± 18	44± 16	<b>0.0009</b>
VO <sub>2</sub> peak (ml/min/kg)	12.6± 3.1	13.3± 4.0	0.27
VO <sub>2</sub> peak (% pred)	51± 13	53± 19	0.2
VEpeak (L/min)	31.0± 7.1	30.6± 9.2	0.77
HRpeak (Beat/min)	117± 18	117± 19	0.79
HRpeak (% pred)	73± 12	73± 11	0.83
Ventilatoryreserve (%)	- 9.5± 26.1	0.6± 29.6	0.32
Δ Lactate	2.1± 1.4	4.2± 5.1	0.08
Δ SpO <sub>2</sub>	- 7.± 4.	- 8± 4	0.65
Δ PaO <sub>2</sub>	-7.8± 6.9	-9.4± 5.9	0.25
Δ PaCO <sub>2</sub>	4.9± 4.0	5.9± 2.5	0.39
Dyspnea Borg score	6± 2	7± 3	0.76
Fatigue Borg score	4± 3	4± 2	0.53
6-min walking distance (m)	354.4± 93.7	374.3± 93.8	0.09
6-min WD (% predicted)	69± 19	72± 19	0.3
Quadriceps 1 RM (kg)	21.5± 9.1	25.2± 10.3	<b>0.0001</b>

VO<sub>2</sub>peak:peak pulmonary oxygen uptake, VEpeak : peak minute ventilation, HRpeak : peak heart rate.

**Table 3**

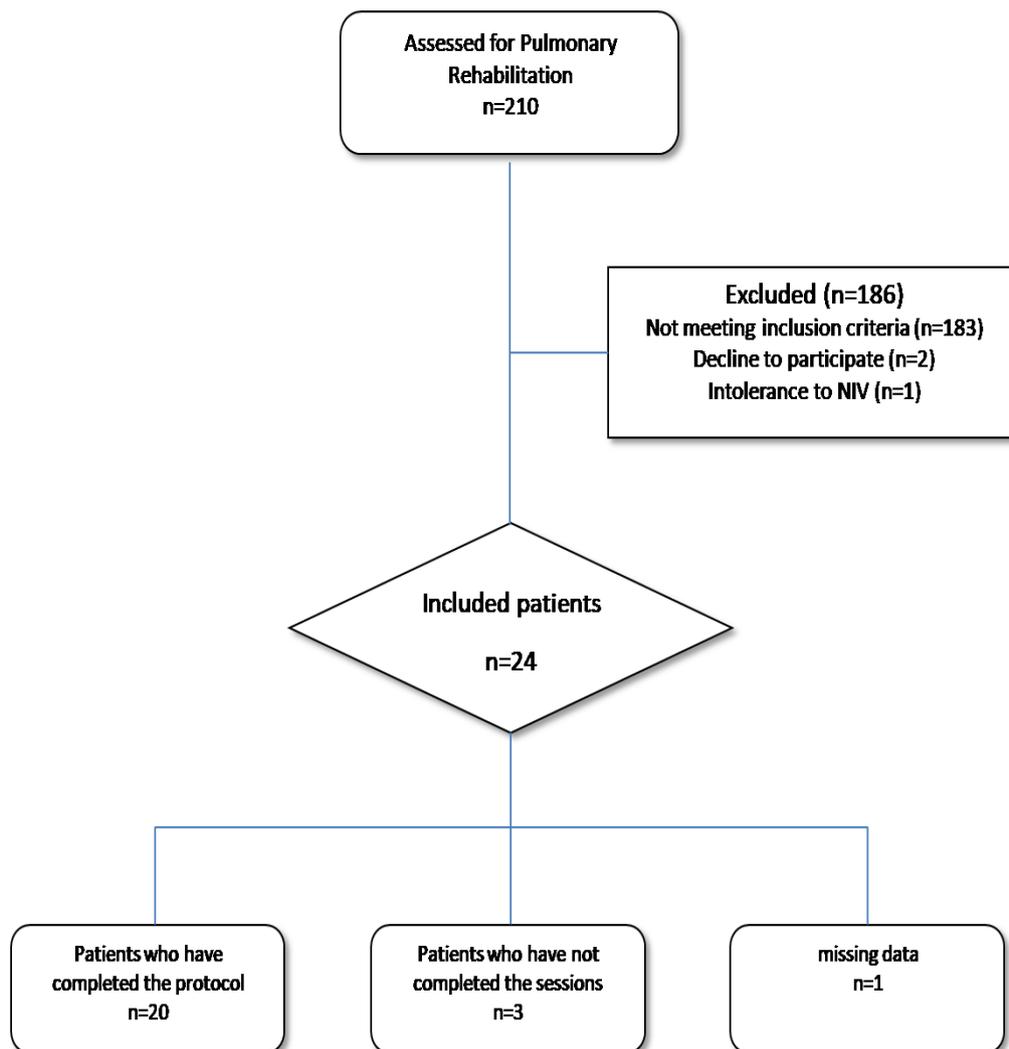
Constant work rate exercise duration and parameters monitored at the end of the cycling test without (sham) and with effective ventilation (inspiratory pressure support, IPS), before and after training (m ± SD).

	Before training		After training	
	Sham	IPS	Sham	IPS
CWR duration (s)	767 ± 502	1011 ± 546 <sup>b</sup>	1584 ± 539 <sup>a</sup>	1672 ± 413 <sup>a</sup>
SpO <sub>2</sub> (%)	91.8 ± 4.7	92.6 ± 3.8	93.2 ± 4.7	94.0 ± 2.9
HR (bpm)	117 ± 20	119 ± 19	116 ± 19	118 ± 18
tcPCO <sub>2</sub> (mmHg)	45.1 ± 7.1	43.5 ± 7.1	46.5 ± 7.6	43.5 ± 6.4
Dyspnea	6.1 ± 2.2	6.1 ± 2.4	4.5 ± 2.8	4.3 ± 2.7
Fatigue	4.3 ± 1.6	3.9 ± 2.4	2.9 ± 2.4	3.1 ± 2.3

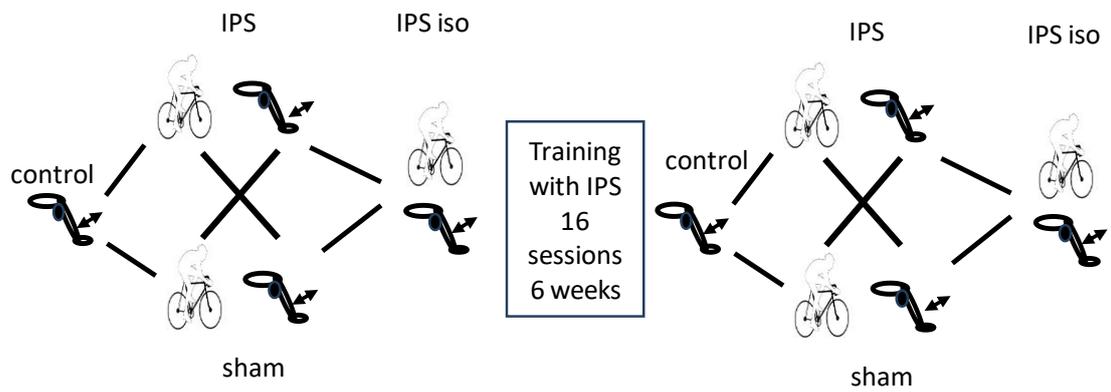
a: different with training p<0.001

b: different with effective ventilation p<0.01

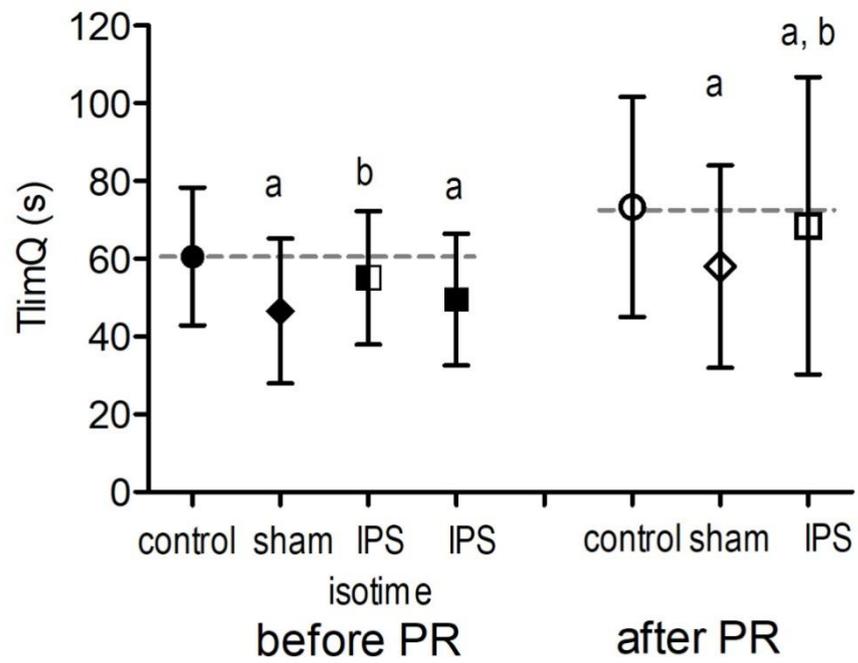
**Figure 1:Flowchart of the study**



**Figure 2:** Study design. Quadriceps endurance (TlimQ) was assessed without (control) and after a constant workrate cycling exercise with effective ventilation (IPS) or sham ventilation in a random order. The tests were repeated similarly after completion of the pulmonary rehabilitation program.



**Figure 3:** Effect of IPS and exercise training on quadriceps endurance (TlimQ). Dotted line corresponded to mean control value.



a:  $p < 0.01$  from control  
b:  $p < 0.01$  from sham

## Discussions et perspectives

La littérature a montré que l'utilisation de la VNI au cours d'un effort permettait de diminuer l'hyperinflation dynamique et le coût du travail respiratoire (Maltais et al. 1995, Hussain et al. 2011). Elle permet également de rediriger une partie du débit cardiaque vers les membres inférieurs (Borghi-Silva et al. 2008) et permet de limiter la fatigue musculaire périphérique post-exercice (Amann et al. 2010). Nous avons pu montrer au travers de la première étude, que l'utilisation de la VNI au cours d'un exercice à charge constante permettait de préserver une partie de la fatigue musculaire des membres inférieurs attestée par une meilleure endurance du quadriceps en post exercice. Par contre nous avons aussi trouvé qu'un tiers des patients ne bénéficiaient pas de cet effet.

Dans leur étude Van't Hul et al. (2004) ont montré que 60% des patients BPCO augmentaient leur temps d'endurance lors d'un test à charge constante avec VNI. Le design de notre étude ne nous a pas permis de confirmer ce résultat, nous avons réalisé un premier test d'endurance sans VNI, puis un second avec VNI mais interrompu au même temps que celui sans aide inspiratoire. Il est intéressant de constater que l'ensemble de nos patients ont eu un temps d'endurance avec VNI au moins égale à celui sans, la VNI n'a pas eu d'effet négatif sur le temps d'endurance. Le bénéfice de la VNI pendant l'exercice a été objectivé par une augmentation du temps d'endurance du quadriceps en post effort, une moindre dyspnée et une diminution de la fatigue du quadriceps. Le nombre de patients répondeurs à la VNI dans notre étude est identique à ceux augmentant le temps d'endurance dans l'étude de Van't Hul. Nous ne pouvons donc que spéculer sur le fait que plus le temps d'endurance du quadriceps est long, plus la durée d'effort lors du test à charge constante serait long. En comparant les sous-groupes, les patients répondeurs et non répondeurs présentent des caractéristiques semblables en termes de sévérité de la maladie, de fonction pulmonaire ou de capacité d'effort et ne peuvent pas expliquer les différences de réponses à l'effort sous VNI. D'autres paramètres que nous n'avons pas mesurés pourraient peut-être nous aider à déterminer quels seraient les patients potentiellement répondeurs. Hussain et al. (2011) ont observé une augmentation de l'endurance lors d'un effort avec VNI. Ils ont mesuré, au cours de l'exercice, la capacité inspiratoire qui est le reflet de l'hyperinflation dynamique et ont observé que la diminution de l'hyperinflation dynamique au cours de l'effort avec VNI est due essentiellement à une diminution de la ventilation minute. Dans leur étude, Oliveira et al.

(2010) montrent que la VNI au cours de l'effort augmente le temps d'exercice, et suggèrent que chez certains patients BPCO distendus, la VNI pourrait induire une baisse des résistances vasculaires pulmonaires, une amélioration du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.

Dans notre deuxième étude, par une méthodologie plus robuste, nous avons confirmé nos premiers résultats. Nous avons également montré une augmentation du temps d'endurance lors du test à charge constante avec VNI comparativement au même exercice avec une ventilation sham. Dans cette étude sur des patients plus sévères présentant une limitation ventilatoire à l'effort, nous observons toujours des patients non répondeurs à la VNI. Chez ces patients, l'apport d'une VNI lors des efforts ne permet pas une amélioration de l'endurance du quadriceps en post effort. Aucune de nos mesures en termes de capacité d'effort ou de fonction pulmonaire ne nous permet de distinguer les patients répondeurs des non répondeurs. Selon les études de Saey et al (2003, 2005), certains patients BPCO qui développent une fatigue musculaire en post exercice ont un taux de lactate plus haut et une capillarisation musculaire plus faible que les patients ne développant pas de fatigue musculaire. Ces anomalies locales pourraient expliquer un moindre effet de la VNI sur la redistribution du débit sanguin des muscles respiratoires vers les membres inférieurs.

Les études sur l'utilisation de la VNI pendant la réhabilitation ont montré une augmentation des charges d'entraînement plus importantes (Hawkins et al. 2002). Dans notre deuxième étude, nous avons montré que la VNI permettait d'augmenter la charge d'entraînement au cours des séances de réhabilitation. Cette charge d'entraînement, produit du temps de pédalage par la puissance d'exercice, a significativement augmenté pendant les 6 premières séances, puis la progression d'une semaine à l'autre n'était plus significative. Ce qui suggère que l'ajout d'une VNI au cours d'une réhabilitation respiratoire pourrait permettre aux patients de produire un effort plus long dès le début du réentraînement plutôt qu'un effort plus intense. Cette idée est soutenue par Bonnevie et al. (2020) pour qui l'action de la VNI au cours d'une réhabilitation respiratoire aurait d'avantage un effet starter qu'un effet booster.

En fin de réhabilitation respiratoire, les patients présentent une augmentation de l'endurance sur le test à charge constante et ce quelque soit la condition (avec et sans VNI), ils ont également une puissance plus importante lors du test incrémental. Par contre

l'effet de la VNI sur la fatigue du quadriceps en post effort est, dans une moindre mesure, toujours présent. Les résultats obtenus seraient donc plus classiquement liés à l'amélioration de la capacité oxydative musculaire et à une moindre production de lactate induite par l'entraînement en endurance (Maltais et al. 1996) avec peut-être une progression plus rapide dès les premières séances.

De nombreuses questions restent en suspens. Nous n'avons pas réussi à montrer un lien qui existerait entre l'efficacité de la ventilation sur la préservation de la fatigue et l'augmentation de la charge de travail au cours de la réhabilitation. Nos études ne nous ont pas permis non plus de préciser les critères de bonne réponse à la VNI. Parmi les raisons, la sélection stricte de patients sévères avec une limitation ventilatoire à l'effort pourrait être en cause, le faible nombre de patients inclus pourrait être aussi une explication. Nos résultats confirment certains auteurs pour qui l'utilisation en routine de la VNI au cours d'une réhabilitation respiratoire n'est pas recommandée et doit être réservée à des cas individuels (Nicolino Ambrosino and Cigni 2015).

Afin de préciser quels patients pourraient le plus bénéficier d'un entraînement avec VNI, il serait nécessaire de réaliser des études incluant l'analyse d'un plus grand nombre de paramètres tels que le débit cardiaque à l'effort (Oliveira et al. 2010) associé à la mesure de l'oxygénation musculaire des membres inférieurs. Une mesure en parallèle de recrutement ou de décharge des muscles expiratoires abdominaux serait intéressant, car ils pourraient être, selon Aliverti (2008), un facteur favorisant l'hyperinflation et la limitation à l'exercice chez le patient BPCO.

Une autre cause possible expliquant le fait que nous ne retrouvons pas de lien entre la préservation de la fatigue périphérique et l'augmentation de la charge de travail, vient peut-être du fait de la ventilation elle-même. En effet, plusieurs d'études montrant des effets négatifs de l'utilisation de la VNI ont des pressions d'assistance relativement faibles (Anekwe, de Marchie, and Spahija 2017; Bianchi et al. 2002). Des études récentes montrent qu'une ventilation à haut niveau de pression est réalisable et pourrait apporter une amélioration des capacités d'effort chez le patient BPCO hypercapnique (van der Leest and Duiverman 2018; Gloeckl et al. 2019). Cependant les effets de l'utilisation de différents niveaux de pression inspiratoire sur le débit sanguin des membres inférieurs et sur le débit cardiaque n'ont pas été montrés. Il pourrait être opportun de construire une étude évaluant la variation du débit sanguin dans les membres inférieurs via une NIRS en

fonction de la pression d'aide inspiratoire appliquée, entre ventilation sham (<8 cmH<sub>2</sub>O), AI moyenne (13-15 cmH<sub>2</sub>O) et AI haute (> 20 cmH<sub>2</sub>O). Le risque hyperinflation induite par l'assistance mécanique et son retentissement sur le débit cardiaque pourraient être évalués dans le même temps à l'aide d'un physio-flow.

**En perspectives de recherche :**

- Afin de vérifier si la pression inspiratoire exercée par une VNI au cours d'un effort aurait une influence sur la capacité d'effort, sur l'oxygénation des membres inférieurs et sur le débit cardiaque chez le patient BPCO sévère, nous allons proposer une étude évaluant ces deux paramètres via une NIRS pour l'oxygénation musculaire des membres inférieurs et le physioflow pour mesurer le débit cardiaque au cours de 3 tests à charge constante, réalisés dans un ordre aléatoire soit avec une ventilation sham (AI <6cmH<sub>2</sub>O, IPAP environ 8cmH<sub>2</sub>O), soit avec une AI moyenne (AI 13-15 cmH<sub>2</sub>O, IPAP 20 cmH<sub>2</sub>O) et une AI haute (AI >20 cmH<sub>2</sub>O, IPAP 26cmH<sub>2</sub>O).

Une autre étude pourrait être mise en place concernant le type de réentraînement. En effet une grande majorité des procédures de réentraînement sont basées sur une augmentation de la capacité d'effort sous maximale. Louvaris et al. (2020) ont montré chez des patients BPCO qu'un exercice réalisé par intervalle de haute et de basse intensité (30 secondes à 100% de Pmax et 30 secondes à 50% de Pmax) les patients ont une plus grande puissance d'exercice et une moindre hyperinflation dynamique qu'un exercice de résistance moyenne équivalente réalisé en continu (75% de Pmax). Ces résultats laissent à penser que l'établissement d'un protocole de réentraînement à l'effort proposant une large place aux exercices intermittents permettrait de proposer aux patients une puissance d'entraînement plus importante.

- il serait opportun de proposer un protocole de réentraînement à l'effort basé sur l'augmentation de la puissance aérobie à l'aide d'exercices intermittents à grande puissance. La puissance d'exercice est le produit de la vitesse d'exécution par la résistance appliquée, or une étude déjà réalisée au CHU de Saint-Etienne sur un petit nombre de patients cardiaques, axée sur le réentraînement soit à grande vitesse de pédalage soit à haute résistance a montré que le groupe s'entraînant à haute cadence de pédalage développait une plus grande consommation d'oxygène et une plus grande puissance au seuil ventilatoire par rapport au groupe entraîné en résistance qui améliore leur puissance et consommation d'oxygène au pic. Il a également été montré par Vogiatzis et al. (2019)

que l'utilisation d'une ventilation intermittente portable permettait un temps de récupération plus court. L'objectif de l'étude serait de démontrer l'effet d'un réentraînement intermittent dont la phase de récupération se ferait avec une ventilation intermittente versus un réentraînement en continu avec VNI.



## Bibliographie

- Aaron, E. A., K. C. Seow, B. D. Johnson, and J. A. Dempsey. 1992. "Oxygen Cost of Exercise Hyperpnea: Implications for Performance." *Journal of Applied Physiology* 72 (5). J Appl Physiol (1985): 1818–25. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.5.1818>.
- Agusti, A. G.N., and J. A. Barbera. 1994. "Contribution of Multiple Inert Gas Elimination Technique to Pulmonary Medicine 2. Chronic Pulmonary Diseases: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *Thorax* 49 (9): 924–32. <https://doi.org/10.1136/thx.49.9.924>.
- Al-shair, Khaled, Umme Kolsum, Rachel Dockry, Julie Morris, Dave Singh, and Jørgen Vestbo. 2011. "Biomarkers of Systemic Inflammation and Depression and Fatigue in Moderate Clinically Stable COPD." *Respiratory Research* 12 (1). BioMed Central: 3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-3>.
- Alahmari, Ayedh D., Anant R.C. Patel, Beverly S. Kowlessar, Alex J. Mackay, Richa Singh, Jadwiga A. Wedzicha, and Gavin C. Donaldson. 2014. "Daily Activity during Stability and Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *BMC Pulmonary Medicine* 14 (1). BioMed Central Ltd.: 98. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-98>.
- Albarrati, Ali M., Nichola S. Gale, Maggie M. Munnery, John R. Cockcroft, and Dennis J. Shale. 2020. "Daily Physical Activity and Related Risk Factors in COPD." *BMC Pulmonary Medicine* 20 (1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1097-y>.
- Aliverti, Andrea. 2008. "Chest Wall Mechanics in COPD." *Current Respiratory Medicine Reviews* 4 (4). Bentham Science Publishers Ltd.: 240–49. <https://doi.org/10.2174/157339808786263815>.
- Aliverti, Andrea, and Peter T. Macklem. 2001. "How and Why Exercise Is Impaired in COPD." *Respiration* 68 (3). Karger Publishers: 229–39. <https://doi.org/10.1159/000050502>.
- Allison, David J, and David S Ditor. 2014. "The Common Inflammatory Etiology of Depression and Cognitive Impairment: A Therapeutic Target." *Journal of Neuroinflammation* 11 (1). BioMed Central: 151. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0151-1>.
- Alter, Peter, Rudolf A. Jörres, Henrik Watz, Tobias Welte, Sven Gläser, Holger Schulz, Robert Bals, et al. 2018. "Left Ventricular Volume and Wall Stress Are Linked to Lung Function Impairment in COPD." *International Journal of Cardiology* 261 (June). Elsevier Ireland Ltd: 172–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.074>.
- Amann, Markus, Lester T. Proctor, Joshua J. Sebranek, Marlowe W. Eldridge, David F. Pegelow, and Jerome A. Dempsey. 2008. "Somatosensory Feedback from the Limbs Exerts Inhibitory Influences on Central Neural Drive during Whole Body Endurance Exercise." *Journal of Applied Physiology* 105 (6). American Physiological Society: 1714–24. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90456.2008>.
- Amann, Markus, Lester T. Proctor, Joshua J. Sebranek, David F. Pegelow, and Jerome A. Dempsey. 2009. "Opioid-Mediated Muscle Afferents Inhibit Central Motor Drive and Limit Peripheral Muscle Fatigue Development in Humans." *Journal of Physiology* 587 (1). Wiley-Blackwell: 271–83. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163303>.
- Amann, Markus, Mark S Regan, Majd Kobitary, Marlowe W Eldridge, Urs Boutellier, David F Pegelow, and Jerome A Dempsey. 2010a. "Impact of Pulmonary System Limitations on Locomotor Muscle Fatigue in Patients with COPD." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 299 (1). American Physiological Society: R314–24. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2010>.
- Ambrosino, N., and A. Rossi. 2002. "Proportional Assist Ventilation (PAV): A Significant Advance or a Futile Struggle between Logic and Practice?" *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.3.272>.

- Ambrosino, Nicolino, and Paolo Cigni. 2015. "Non Invasive Ventilation as an Additional Tool for Exercise Training." *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 10 (1). BioMed Central: 14. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0008-1>.
- Andelid, Kristina, Pernilla Glader, Shigemi Yoshihara, Anders Andersson, Ann Ekberg-Jansson, and Anders Lindén. 2015. "Hypoxia Associated with Increased Systemic Concentrations of MPO and NE during Exacerbations of COPD." In *3.2 Airway Cell Biology and Immunopathology*, PA873. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA873>.
- Anekwe, David, Michel de Marchie, and Jadranka Spahija. 2017. "Effects of Pressure Support Ventilation May Be Lost at High Exercise Intensities in People with COPD." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 14 (3). Taylor & Francis: 284–92. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1304533>.
- Anstey, K. J., C. von Sanden, A. Salim, and R. O’Kearney. 2007. "Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies." *American Journal of Epidemiology* 166 (4). Narnia: 367–78. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>.
- Anthonisen, N. R., E. C. Wright, and J. E. Hodgkin. 1986. "Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Review of Respiratory Disease* 133 (1). American Lung Association : 14–20. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.1.14>.
- Armansdottir, Kristin Rosa, and Helga Jonsdottir. 2014. "European Respiratory Journal." *European Respiratory Journal* 44 (Suppl 58). ERS Journals: 1409. [https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl\\_58/1409.short](https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/1409.short).
- Arora, N. S., and D. F. Rochester. 1987. "COPD and Human Diaphragm Muscle Dimensions." *Chest* 91 (5). Elsevier: 719–24. <https://doi.org/10.1378/chest.91.5.719>.
- Åstrand, Irma, Per-Olof -O Åstrand, Erik Hohwü Christensen, and Rune Hedman. 1960. "Intermittent Muscular Work." *Acta Physiologica Scandinavica* 48 (3–4). John Wiley & Sons, Ltd: 448–53. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1960.tb01879.x>.
- Attaway, Amy H, Nicole Welch, Umur Hatipoglu, Joe G Zein, and Srinivasan Dasarathy. 2020. "Muscle Loss Contributes to Higher Morbidity and Mortality in COPD: An Analysis of National Trends." *Respirology*, no. December 2019. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.13877>.
- Aubier, M., R. Marthan, P. Berger, A. Chambellan, P. Chanez, B. Aguilaniu, P.-Y. Brillet, et al. 2010a. "BPCO et Inflammation: Mise Au Point d’un Groupe d’experts. Les Mécanismes de l’inflammation et Du Remodelage." *Revue Des Maladies Respiratoires* 27 (10): 1254–66. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.10.004>.
- Austin, Michael A., Karen E. Wills, Leigh Blizzard, Eugene H. Walters, and Richard Wood-Baker. 2010. "Effect of High Flow Oxygen on Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in Prehospital Setting: Randomised Controlled Trial." *BMJ (Online)* 341 (7779). British Medical Journal Publishing Group: 927. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5462>.
- Babcock, Mark A, David F Pegelow, Craig A Harms, and Jerome A Dempsey. 2002. "Effects of Respiratory Muscle Unloading on Exercise-Induced Diaphragm Fatigue." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 93 (1): 201–6. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00612.2001>.
- Backer, Lieve A. De, K. Ides, D. Daems, B. Dieriks, W. A. De Backer, and P. Germonpre. 2010. "Pulmonary Rehabilitation and Non-Invasive Ventilation in COPD." *Acta Clinica Belgica*. *Acta Clinica Belgica*. <https://doi.org/10.1179/acb.2010.071>.
- Barach, A. L. 1934. "Use of Helium as a New Therapeutic Gas." *Experimental Biology and Medicine* 32 (3). SAGE PublicationsSage UK: London, England: 462–64. <https://doi.org/10.3181/00379727-32-7724P>.
- Barach, Alvan L. 1936. "The Therapeutic Use of Helium." *Journal of the American Medical Association* 107 (16). American Medical Association: 1273–80. <https://doi.org/10.1001/jama.1936.02770420011003>.
- Barakat, Shahin, Germain Michele, Pascale Nesme, Viallet Nicole, and Annat Guy. 2007. "Effect of a Noninvasive Ventilatory Support during Exercise of a Program in Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD." *International Journal of COPD* 2 (4). Dove Press: 585–91. [/pmc/articles/PMC2699951/?report=abstract](https://doi.org/10.1080/15412555.2007.1304533).

- Barnes, Peter J. 2010. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs." *PLoS Medicine* 7 (3). Public Library of Science: 1–4. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000220>.
- Barr, R. Graham, David A. Bluemke, Firas S. Ahmed, J. Jeffery Carr, Paul L. Enright, Eric A. Hoffman, Rui Jiang, et al. 2010. "Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling." *New England Journal of Medicine* 362 (3). Massachusetts Medical Society: 217–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808836>.
- Barreiro, E., A. M.W.J. Schols, M. I. Polkey, J. B. Galdiz, H. R. Gosker, E. B. Swallow, C. Coronell, and J. Gea. 2008. "Cytokine Profile in Quadriceps Muscles of Patients with Severe COPD." *Thorax* 63 (2). Thorax: 100–107. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.078030>.
- Barreiro, Esther. 2014. "Protein Carbonylation and Muscle Function in COPD and Other Conditions." *Mass Spectrometry Reviews* 33 (3). John Wiley & Sons, Ltd: 219–36. <https://doi.org/10.1002/mas.21394>.
- Barreiro, Esther, and Joaquim Gea. 2015. "Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.974737>.
- BEATY, T. H., B. H. COHEN, C. A. NEWILL, H. A. MENKERS, E. L. DIAMOND, and C. J. CHEN. 1982. "IMPAIRED PULMONARY FUNCTION AS A RISK FACTOR FOR MORTALITY." *American Journal of Epidemiology* 116 (1). Oxford University Press: 102–13. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113385>.
- Beauchamp, Marla K, Tania Janaudis-Ferreira, Roger S Goldstein, and Dina Brooks. 2011. "Optimal Duration of Pulmonary Rehabilitation for Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a Systematic Review." *Chronic Respiratory Disease* 8 (2). SAGE PublicationsSage UK: London, England: 129–40. <https://doi.org/10.1177/1479972311404256>.
- Beaumont, Marc, Patrice Forget, Francis Couturaud, and Gregory Reychler. 2018. "Effects of Inspiratory Muscle Training in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Clinical Respiratory Journal* 12 (7). Blackwell Publishing Ltd: 2178–88. <https://doi.org/10.1111/crj.12905>.
- Bellemare, F., and A. Grassino. 1983. "Force Reserve of the Diaphragm in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology* 55 (1 I). J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol: 8–15. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.1.8>.
- Bernard, S, F Whittom, P Leblanc, J Jobin, R Belleau, C Bérubé, G Carrier, and F Maltais. 1999. "Aerobic and Strength Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159 (3): 896–901. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9807034>.
- Bernard, Sarah, Pierre Leblanc, François Whittom, Guy Carrier, Jean Jobin, Roger Belleau, and François Maltais. 1998. "Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158 (2). American Thoracic Society: 629–34. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9711023>.
- BERNARD, SARAH, PIERRE LeBLANC, FRANÇOIS WHITTOM, GUY CARRIER, JEAN JOBIN, ROGER BELLEAU, and FRANÇOIS MALTAIS. 1998. "Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158 (2): 629–34. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9711023>.
- Bernardi, Eva, Luca Pomidori, Faisy Bassal, Marco Contoli, and Annalisa Cogo. 2010. "Respiratory Muscle Training with Normocapnic Hyperpnea Improves Ventilatory Pattern and Thoracoabdominal Coordination, and Reduces Oxygen Desaturation during Endurance Exercise Testing in COPD Patients." *International Journal of COPD* 10 (1). Dove Medical Press Ltd.: 1899–1906. <https://doi.org/10.2147/COPD.S88609>.
- Bianchi, L., K. Foglio, R. Porta, P. Baiardi, M. Vitacca, and N. Ambrosino. 2002a. "Lack of Additional Effect of Adjunct of Assisted Ventilation to Pulmonary Rehabilitation in Mild COPD Patients." *Respiratory Medicine* 96 (5). Elsevier: 359–67. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1287>.

- Bianchi, L, K Foglio, R Porta, R Baiardi, M Vitacca, and N Ambrosino. 2002b. “Lack of Additional Effect of Adjunct of Assisted Ventilation to Pulmonary Rehabilitation in Mild COPD Patients.” *Respiratory Medicine* 96 (5): 359–67. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1287>.
- Biernacki, W A, S A Kharitonov, and P J Barnes. 2003. “Increased Leukotriene B4 and 8-Isoprostane in Exhaled Breath Condensate of Patients with Exacerbations of COPD.” *Thorax* 58 (4). BMJ Publishing Group: 294–98. <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.4.294>.
- Bigland-Ritchie, B., and J. J. Woods. 1984. “Changes in Muscle Contractile Properties and Neural Control during Human Muscular Fatigue.” *Muscle & Nerve* 7 (9). John Wiley & Sons, Ltd: 691–99. <https://doi.org/10.1002/mus.880070902>.
- Bonnevie, Tristan, Francis-Edouard Gravier, Emeline Fresnel, Adrien Kerfourn, Clément Medrinal, Guillaume Prieur, Yann Combret, et al. 2020. “NIV Is Not Adequate for High Intensity Endurance Exercise in COPD.” *Journal of Clinical Medicine* 9 (4). MDPI AG: 1054. <https://doi.org/10.3390/jcm9041054>.
- Bonnevie, Tristan, Francis Edouard Gravier, David Debeaumont, Catherine Viacroze, Jean François Muir, Antoine Cuvelier, Marie Netchitaïlo, et al. 2018. “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* 99 (8). W.B. Saunders: 1462–70. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.024>.
- Borg, G. 1990. “Psychophysical Scaling with Applications in Physical Work and the Perception of Exertion.” In *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 16:55–58. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1815>.
- Borghi-Silva, A., C. C. Oliveira, C. Carrascosa, J. Maia, D. C. Berton, F. Queiroga, E. M. Ferreira, D. R. Almeida, L. E. Nery, and J. A. Neder. 2008. “Respiratory Muscle Unloading Improves Leg Muscle Oxygenation during Exercise in Patients with COPD.” *Thorax* 63 (10): 910–15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.090167>.
- Borghi-Silva, Audrey, Renata Gonçalves Mendes, Toledo Andreza Cristina, Luciana Maaria Malosa Sampaio, Tatiane Patrocínio da Silva, Tânia F Salvini, and Dirceu Costa. 2010. “Adjuncts to Physical Training of Patients with Severe COPD: Oxygen or Noninvasive Ventilation? - PubMed.” *Respiratory Care* 55 (7): 885–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587101/>.
- Borghi-Silva, Audrey, Luciana Di Thommazo, Camila B.F. Pantoni, Renata G. Mendes, Tania De Fátima Salvini, and Dirceu Costa. 2009. “Non-Invasive Ventilation Improves Peripheral Oxygen Saturation and Reduces Fatigability of Quadriceps in Patients with COPD.” *Respirology* 14 (4). Respirology: 537–44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x>.
- Borst, Bram Van Den, Ilse G.M. Slot, Valéry A.C.V. Hellwig, Bettine A.H. Vosse, Marco C.J.M. Kelders, Esther Barreiro, Annemie M.W.J. Schols, and Harry R. Gosker. 2013. “Loss of Quadriceps Muscle Oxidative Phenotype and Decreased Endurance in Patients with Mild-to-Moderate COPD.” *Journal of Applied Physiology* 114 (9). J Appl Physiol (1985): 1319–28. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00508.2012>.
- Bossenbroek, Linda, Mathieu H.G. De Greef, Johan B. Wempe, Wim P. Krijnen, and Nick H.T. Ten Hacken. 2011. “Daily Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review.” *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.578601>.
- Brandt, Jana De, Martijn A. Spruit, Dominique Hansen, Frits M.E. Franssen, Wim Derave, Maurice J.H. Sillen, and Chris Burtin. 2018. “Changes in Lower Limb Muscle Function and Muscle Mass Following Exercise-Based Interventions in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the English-Language Literature.” *Chronic Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1479972317709642>.
- Brochard, L., A. Harf, H. Lorino, and F. Lemaire. 1989. “Inspiratory Pressure Support Prevents Diaphragmatic Fatigue during Weaning from Mechanical Ventilation.” *American Review of Respiratory Disease* 139 (2). American Lung Association: 513–21. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.2.513>.

- Brochard, Laurent, Daniel Isabey, Jacques Piquet, Piedade Amaro, Jorge Mancebo, Amen-Allah Messadi, Christian Brun-Buisson, Alain Rauss, François Lemaire, and Alain Harf. 1990. "Reversal of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Disease by Inspiratory Assistance with a Face Mask." *New England Journal of Medicine* 323 (22). Massachusetts Medical Society : 1523–30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011293232204>.
- Brochard, Laurent, Jordi Mancebo, Marc Wysocki, Frédéric Lofaso, Giorgio Conti, Alain Rauss, Gérald Simonneau, et al. 1995. "Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 333 (13). Massachusetts Medical Society : 817–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509283331301>.
- Brochard, Laurent, Fernando Rua, Hubert Lorino, François Lemaire, and Alain Harf. 1991. "Inspiratory Pressure Support Compensates for the Additional Work of Breathing Caused by the Endotracheal Tube." *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 75 (5). [American Society of Anesthesiologists, etc.]: 739–45. <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1952077>.
- Bruno Housset, Collectif. 2003. *Abrégé de Pneumologie. Bruno Housset, Collectif - Decitre - 9782294010149 - Livre*. Edited by Elsevier Masson. <https://www.decitre.fr/livres/pneumologie-9782294010149.html>.
- Burgel, Pierre-Régis, Caroline Laurendeau, Chantal Raheison, Claire Fuhrman, and Nicolas Roche. 2018. "An Attempt at Modeling COPD Epidemiological Trends in France." *Respiratory Research* 19 (1). BioMed Central: 130. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0827-7>.
- Burtin, Chris, Didier Saey, Melda Saglam, Daniel Langer, Rik Gosselink, Wim Janssens, Marc Decramer, François Maltais, and Thierry Troosters. 2012. "Effectiveness of Exercise Training in Patients with COPD: The Role of Muscle Fatigue." *European Respiratory Journal* 40 (2). European Respiratory Society: 338–44. <https://doi.org/10.1183/09031936.00111811>.
- Buil, Amanda R. Van, Marise J. Kasteleyn, Niels H. Chavannes, and Christian Taube. 2017. "Association between Morning Symptoms and Physical Activity in COPD: A Systematic Review." *European Respiratory Review*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/16000617.0033-2016>.
- Cardoso, Dannuey Machado, Ricardo Gass, Graciele Sbruzzi, Danilo Cortozi Berton, and Marli Maria Knorst. 2020. "Effect of the Expiratory Positive Airway Pressure on Dynamic Hyperinflation and Exercise Capacity in Patients with COPD: A Meta-Analysis." *Scientific Reports* 10 (1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70250-4>.
- Caron, M. A., R. Debigaré, P. N.R. Dekhuijzen, and F. Maltais. 2011. "L'atteinte Du Diaphragme et Du Quadriceps Dans La BPCO: Une Manifestation Systémique de Cette Maladie?" *Revue Des Maladies Respiratoires*. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.04.015>.
- Carter, R., B. Nicotra, L. Clark, S. Zinkgraf, J. Williams, M. Peavler, S. Fields, and J. Berry. 1988. "Exercise Conditioning in the Rehabilitation of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 69 (2): 118–22. <https://europepmc.org/article/med/3341890>.
- Carter, Rick, J. Richard Coast, and Steven Idell. 1992. "Exercise Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 24 (3): 281–91. <https://doi.org/10.1249/00005768-199203000-00002>.
- Casaburi, R, A Patessio, F Ioli, S Zanaboni, C F Donner, and K Wasserman. 1991. "Reductions in Exercise Lactic Acidosis and Ventilation as a Result of Exercise Training in Patients with Obstructive Lung Disease." *The American Review of Respiratory Disease* 143 (1): 9–18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.1.9>.
- Casaburi, R, J Porszasz, M R Burns, E R Carithers, R S Chang, and C B Cooper. 1997. "Physiologic Benefits of Exercise Training in Rehabilitation of Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (5): 1541–51. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154855>.
- Casaburi, R, T W Storer, and K Wasserman. 1987. "Mediation of Reduced Ventilatory Response to Exercise after Endurance Training." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 63 (4): 1533–38. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.4.1533>.

- Casaburi, Richard, Shalender Bhasin, Louis Cosentino, Janos Porszasz, Attila Somfay, Michael I. Lewis, Mario Fournier, and Thomas W. Storer. 2004. "Effects of Testosterone and Resistance Training in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 (8). Am J Respir Crit Care Med: 870–78. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-617OC>.
- Casaburi, Richard, and Richard Zuwallack. 2009. "Pulmonary Rehabilitation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 360 (13). Massachusetts Medical Society: 1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0804632>.
- Casanova, Ciro, Bartolome R. Celli, Lina Tost, Estanislao Soriano, Juan Abreu, Valle Velasco, and Francisco Santolaria. 2000. "Long-Term Controlled Trial of Nocturnal Nasal Positive Pressure Ventilation in Patients With Severe COPD." *Chest* 118 (6): 1582–90. <https://doi.org/10.1378/chest.118.6.1582>.
- Cassart, Marie, Nicolas Pettiaux, Pierre Alain Gevenois, Manuel Paiva, and Marc Estenne. 1997. "Effect of Chronic Hyperinflation on Diaphragm Length and Surface Area." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156 (2 I). American Thoracic Society: 504–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9612089>.
- Cataldo, Janine K., Judith J. Prochaska, and Stanton A. Glantz. 2010. "Cigarette Smoking Is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation." *Journal of Alzheimer's Disease* 19 (2). IOS Press: 465–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1240>.
- Celli, B. R., W. MacNee, A. Agusti, A. Anzueto, B. Berg, A. S. Buist, P. M.A. Calverley, et al. 2004. "Standards for the Diagnosis and Treatment of Patients with COPD: A Summary of the ATS/ERS Position Paper." *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>.
- Celli, Bartolome R., Claudia G. Cote, Jose M. Marin, Ciro Casanova, Maria Montes de Oca, Reina A. Mendez, Victor Pinto Plata, and Howard J. Cabral. 2004. "The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 350 (10). Massachusetts Medical Society : 1005–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>.
- Chen, Rong-chang, Xiao-ying Li, Li-li Guan, Bing-Peng Guo, Wei-liang Wu, Zi-qing Zhou, Ya-ting Huo, Xin Chen, and Lu-qian Zhou. 2016. "Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation for the Rehabilitation of Moderate-to-Severe COPD: A Meta-Analysis." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 11 (1). Dove Medical Press Ltd.: 2965–75. <https://doi.org/10.2147/COPD.S120555>.
- Chen, Ruoling, Kenneth Wilson, Yang Chen, Dongmei Zhang, Xia Qin, Meizi He, Zhi Hu, Ying Ma, and John R Copeland. 2013. "Association between Environmental Tobacco Smoke Exposure and Dementia Syndromes." *Occupational and Environmental Medicine* 70 (1). BMJ Publishing Group Ltd: 63–69. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100785>.
- Chiappa, Gaspar R., Fernando Queiroga, Ethiane Meda, Leonardo F. Ferreira, Fernando Diefenthaler, Marcos Nunes, Marco A. Vaz, Maria Christina L. Machado, Luis Eduardo Nery, and J. Alberto Neder. 2009. "Heliox Improves Oxygen Delivery and Utilization during Dynamic Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (11): 1004–10. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1793OC>.
- Christensen, Erik Hohwü, Rune Hedman, and Bengt Saltin. 1960. "Intermittent and Continuous Running (A Further Contribution to the Physiology of Intermittent Work.)." *Acta Physiologica Scandinavica* 50 (3–4). John Wiley & Sons, Ltd: 269–86. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1960.tb00181.x>.
- Chu, C M, V L Chan, A W N Lin, I W Y Wong, W S Leung, and C K W Lai. 2004. "Readmission Rates and Life Threatening Events in COPD Survivors Treated with Non-Invasive Ventilation for Acute Hypercapnic Respiratory Failure." *Thorax* 59 (12). BMJ Publishing Group: 1020–25. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.024307>.

- Clanton, Thomas L., and Sanford Levine. 2009a. "Respiratory Muscle Fiber Remodeling in Chronic Hyperinflation: Dysfunction or Adaptation?" *Journal of Applied Physiology* 107 (1). American Physiological Society: 324–35. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00173.2009>.
- Clini, Enrico, Ernesto Crisafulli, Alessandro Radaeli, and Mario Malerba. 2013. "COPD and the Metabolic Syndrome: An Intriguing Association." *Internal and Emergency Medicine*. Intern Emerg Med. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0700-x>.
- "Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation—A Consensus Conference Report." 1999. *Chest* 116 (2). Elsevier: 521–34. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.521>.
- Collins, Peter F., Ian A. Yang, Yuan-Chin Chang, and Annalicia Vaughan. 2019. "Nutritional Support in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Evidence Update." *Journal of Thoracic Disease* 11 (S17): S2230–37. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.41>.
- Corner, Eve, and Rachel Garrod. 2010. "Does the Addition of Non-Invasive Ventilation during Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Augment Patient Outcome in Exercise Tolerance? A Literature Review." *Physiotherapy Research International* 15 (1): 5–15. <https://doi.org/10.1002/pri.451>.
- Coronell, C., M. Orozco-Levi, R. Méndez, A. Ramírez-Sarmiento, J. B. Gáldiz, and J. Gea. 2004. "Relevance of Assessing Quadriceps Endurance in Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 24 (1): 129–36. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00079603>.
- Costes, F, A Agresti, I Court-Fortune, F Roche, J M Vergnon, and J C Barthelemy. 2003. "Noninvasive Ventilation during Exercise Training Improves Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *J Cardiopulm Rehabil* 23 (4): 307–13.
- Costes, Frédéric, André Agresti, Isabelle Court-Fortune, Frédéric Roche, Jean-Michel Vergnon, and Jean Claude Barthélémy. 2003. "Noninvasive Ventilation During Exercise Training Improves Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 23 (4): 307–13. <https://doi.org/10.1097/00008483-200307000-00008>.
- Costes, Frédéric, André Agresti, Isabelle Court-Fortune, Frédéric Roche, Jean-Michel Vergnon, and Jean Claude Barthélémy. 2003. "Noninvasive Ventilation during Exercise Training Improves Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 23 (4): 307–13. <https://doi.org/10.1097/00008483-200307000-00008>.
- Cotes, J. E., and J. C. Gilson. 1956. "EFFECT OF OXYGEN ON EXERCISE ABILITY IN CHRONIC RESPIRATORY INSUFFICIENCY." *The Lancet* 267 (6928). Elsevier: 872–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)91341-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(56)91341-1).
- Couillard, A. 2011. "Prognostic Factors in COPD: The Head, the Legs and the Breath!" *Revue Des Maladies Respiratoires*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.09.026>.
- Couillard, A, and C Prefaut. 2005. "From Muscle Disuse to Myopathy in COPD: Potential Contribution of Oxidative Stress." *The European Respiratory Journal* 26 (4). European Respiratory Society: 703–19. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00139904>.
- Couillard, Annabelle, François Maltais, Didier Saey, Richard Debigaré, Annie Michaud, Christelle Koechlin, Pierre LeBlanc, and Christian Préfaut. 2003. "Exercise-Induced Quadriceps Oxidative Stress and Peripheral Muscle Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167 (12): 1664–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-1028OC>.
- Couillard, Annabelle, and C. Prefaut. 2005. "From Muscle Disuse to Myopathy in COPD: Potential Contribution of Oxidative Stress." *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00139904>.
- Crișan, Alexandru F., Cristian Oancea, Bogdan Timar, Ovidiu Fira-Mladinescu, Alexandru Crișan, and Voicu Tudorache. 2014. "Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." Edited by Stephen D. Ginsberg. *PLoS ONE* 9 (7). Public Library of Science: e102468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102468>.

- Crul, Tim, Dries Testelmans, Martijn A. Spruit, Thierry Troosters, Rik Gosselink, Ineke Geeraerts, Marc Decramer, and Ghislaine Gayan-Ramirez. 2010. "Gene Expression Profiling in Vastus Lateralis Muscle during an Acute Exacerbation of COPD." *Cellular Physiology and Biochemistry* 25 (4–5). Cell Physiol Biochem Press: 491–500. <https://doi.org/10.1159/000303054>.
- Cui, Limin, Haixia Liu, and Lei Sun. 2019. "Multidisciplinary Respiratory Rehabilitation in Combination with Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Elderly Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Pakistan Journal of Medical Sciences* 35 (2). Professional Medical Publications: 500–505. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.459>.
- Cuvelier, A., L.C. Molano, and J.-F. Muir. 2005. "Ventilation à Domicile Chez Les Patients Atteints de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)." *Revue Des Maladies Respiratoires* 22 (4). Elsevier BV: 615–33. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85614-1](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85614-1).
- Dang, Delphine Nguyen, Michaël Gluck, Freddy Pirnay, Renaud Louis, and Marc Vanderthommen. 2011. "Interest of Neuromuscular Electro-Stimulation (NMES) in COPD Patients during an Ambulatory Comprehensive Respiratory Rehabilitation Program." *European Respiratory Journal* 38 (Suppl 55).
- Dangers, L., C. Morelot-Panzini, M. Schmidt, and A. Demoule. 2014. "Mécanismes Neurophysiologiques de La Dyspnée : De La Perception à La Clinique." *Réanimation* 23 (4). Springer Paris: 392–401. <https://doi.org/10.1007/s13546-014-0902-4>.
- Davis, Christopher, Khadija Sheikh, Damien Pike, Sarah Svenningsen, David G. McCormack, Denis O'Donnell, J. Alberto Neder, and Grace Parraga. 2016. "Ventilation Heterogeneity in Never-Smokers and COPD: Comparison of Pulmonary Functional Magnetic Resonance Imaging with the Poorly Communicating Fraction Derived From Plethysmography." *Academic Radiology* 23 (4). Elsevier USA: 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.10.022>.
- Debigaré, R., C. H. Côté, F. S. Hould, P. LeBlanc, and F. Maltais. 2003. "In Vitro and in Vivo Contractile Properties of the Vastus Lateralis Muscle in Males with COPD." *European Respiratory Journal* 21 (2). European Respiratory Society: 273–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00036503>.
- Debigaré, Richard, François Maltais, Claude H. Côté, Annie Michaud, Marc André Caron, Mahroo Mofarrah, Pierre LeBlanc, and Sabah N.A. Hussain. 2008. "Profiling of mRNA Expression in Quadriceps of Patients with COPD and Muscle Wasting." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 5 (2). COPD: 75–84. <https://doi.org/10.1080/15412550801940457>.
- Decramer, Marc, Vera De Bock, and René Dom. 1996. "Functional and Histologic Picture of Steroid-Induced Myopathy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (6 I). American Thoracic Society: 1958–64. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665061>.
- Decramer, Marc, Ludovic M. Lacquet, Robert Fagard, and Phillippe Rogiers. 1994. "Corticosteroids Contribute to Muscle Weakness in Chronic Airflow Obstruction." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150 (1). American Thoracic Society: 11–16. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.1.8025735>.
- Demeyer, Heleen, Marcos Costilla-Frias, Zafeiris Louvaris, Elena Gimeno-Santos, Maggie Tabberer, Roberto A. Rabinovich, Corina De Jong, et al. 2018. "Both Moderate and Severe Exacerbations Accelerate Physical Activity Decline in COPD Patients." *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.02110-2017>.
- Dempsey, J A, L Romer, J Rodman, J Miller, and C Smith. 2006. "Consequences of Exercise-Induced Respiratory Muscle Work." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 151 (2–3): 242–50.
- Dempsey, Jerome A., Lee Romer, Joshua Rodman, Jordan Miller, and Curtis Smith. 2006. "Consequences of Exercise-Induced Respiratory Muscle Work." *Respiratory Physiology and Neurobiology* 151 (2–3): 242–50. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.12.015>.

- Dolmage, Thomas E., and Roger S. Goldstein. 2006. "Response to One-Legged Cycling in Patients with COPD." *Chest* 129 (2). American College of Chest Physicians: 325–32. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.325>.
- Domej, Wolfgang, Karl Oettl, and Wilfried Renner. 2014. "Oxidative Stress and Free Radicals in COPD--Implications and Relevance for Treatment." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 9. Dove Press: 1207–24. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>.
- Donaldson, Gavin C., Terence A.R. Seemungal, Irem S. Patel, Angshu Bhowmik, Tom M.A. Wilkinson, John R. Hurst, Peter K. MacCallum, and Jadwiga A. Wedzicha. 2005. "Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients With COPD." *Chest* 128 (4). Elsevier: 1995–2004. <https://doi.org/10.1378/CHEST.128.4.1995>.
- Dreher, M., J. H. Storre, and Wolfram Windisch. 2007. "Noninvasive Ventilation during Walking in Patients with Severe COPD: A Randomised Cross-over Trial." *European Respiratory Journal* 29 (5). European Respiratory Society: 930–36. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075806>.
- Dreher, Michael, Jan H. Storre, Claudia Schmoor, and Wolfram Windisch. 2010. "High-Intensity versus Low-Intensity Non-Invasive Ventilation in Patients with Stable Hypercapnic COPD: A Randomised Crossover Trial." *Thorax* 65 (4). BMJ Publishing Group: 303–8. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.124263>.
- Duiverman, Marieke L, Johan B Wempe, Gerrie Bladder, Judith M Vonk, Jan G Zijlstra, Huib A M Kerstjens, and Peter J Wijkstra. 2011. "Two-Year Home-Based Nocturnal Noninvasive Ventilation Added to Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial." *Respiratory Research* 12 (1). BioMed Central: 112. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-112>.
- Dyer, F., J. Callaghan, K. Cheema, and J. Bott. 2012. "Ambulatory Oxygen Improves the Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Selected Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Chronic Respiratory Disease* 9 (2). SAGE PublicationsSage UK: London, England: 83–91. <https://doi.org/10.1177/1479972312438702>.
- Dyer, Fran, Lizzie Flude, Farid Bazari, Caroline Jolley, Catherine Englebretsen, Dilys Lai, Michael I. Polkey, and Nicholas S. Hopkinson. 2011. "Non-Invasive Ventilation (NIV) as an Aid to Rehabilitation in Acute Respiratory Disease." *BMC Pulmonary Medicine* 11 (December). BioMed Central: 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-58>.
- Eagan, T M L, T Ueland, P D Wagner, J A Hardie, T E Mollnes, J K Damås, P Aukrust, and P S Bakke. 2010. "Systemic Inflammatory Markers in COPD: Results from the Bergen COPD Cohort Study." *The European Respiratory Journal* 35 (3). European Respiratory Society: 540–48. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088209>.
- Eapen, Mathew Suji, Stephen Myers, Eugene Haydn Walters, and Sukhwinder Singh Sohal. 2017. "Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A True Paradox." *Expert Review of Respiratory Medicine* 11 (10): 827–39. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1360769>.
- Eckert, Danny J., David P. White, Amy S. Jordan, Atul Malhotra, and Andrew Wellman. 2013. "Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea: Identification of Novel Therapeutic Targets." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188 (8). American Thoracic Society: 996–1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC>.
- Eisner, Mark D., Nicholas Anthonisen, David Coultas, Nino Kuenzli, Rogelio Perez-Padilla, Dirkje Postma, Isabelle Romieu, Edwin K. Silverman, and John R. Balmes. 2010. "An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (5). American Thoracic Society: 693–718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>.
- Elbehairy, Amany F., Natya Raghavan, Sicheng Cheng, Ling Yang, Katherine A. Webb, J. Alberto Neder, Jordan A. Guenette, Mahmoud I. Mahmoud, and Denis E. O'Donnell. 2015. "Physiologic Characterization of the Chronic Bronchitis Phenotype in GOLD Grade IB COPD." *Chest* 147 (5). Elsevier Inc: 1235–45. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1491>.

- Emtner, Margareta, Janos Porszasz, Mary Burns, Attila Somfay, and Richard Casaburi. 2003. "Benefits of Supplemental Oxygen in Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (9). Am J Respir Crit Care Med: 1034–42. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525OC>.
- Engelen, M P, A M Schols, R J Lamers, and E F Wouters. 1999. "Different Patterns of Chronic Tissue Wasting among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 18 (5). Elsevier: 275–80. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(98\)80024-1](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(98)80024-1).
- Etienne Lemarié, Bruno Housset. 2005. *La Pneumologie Fondée Sur Les Preuves*. <http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/PNFP5-Chapitre9-BPCO.pdf>.
- Eves, Neil D., Laura C. Sandmeyer, Eric Y. Wong, Lee W. Jones, Giles F. MacDonald, Gordon T. Ford, Stewart R. Petersen, Marc D. Bibeau, and Richard L. Jones. 2009. "Helium-Hyperoxia." *Chest* 135 (3). American College of Chest Physicians: 609–18. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1517>.
- Fletcher, C. M., P. C. Elmes, A. S. Fairbairn, and C. H. Wood. 1959. "The Significance of Respiratory Symptoms and the Diagnosis of Chronic Bronchitis in a Working Population." *British Medical Journal* 2 (5147). BMJ Publishing Group: 257–66. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5147.257>.
- Franssen, Frits M.E., and Carolyn L. Rochester. 2014. "Comorbidities in Patients with COPD and Pulmonary Rehabilitation: Do They Matter?" *European Respiratory Review* 23 (131). European Respiratory Society: 131–41. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007613>.
- Franssen, Frits M E, Roelinka Broekhuizen, Paul P Janssen, Emiel F M Wouters, and Annemie M W J Schols. 2005. "Limb Muscle Dysfunction in COPD: Effects of Muscle Wasting and Exercise Training." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 37 (1): 2–9.
- Fuhrman, C., and M.-C. Delmas. 2010. "Épidémiologie Descriptive de La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) En France." *Revue Des Maladies Respiratoires* 27 (2): 160–68. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2009.08.003>.
- Gagnon, Philippe, François Maltais, Laurent Bouyer, Fernanda Ribeiro, Valérie Coats, Cynthia Brouillard, Martin Noël, Mathieu Rousseau-Gagnon, and Didier Saey. 2013. "Distal Leg Muscle Function in Patients with COPD." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10 (2). COPD: 235–42. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.719047>.
- Gagnon, Philippe, Didier Saey, Isabelle Vivodtzev, Louis Laviolette, Vincent Mainguy, Julie Milot, Steeve Provencher, and François Maltais. 2009. "Impact of Preinduced Quadriceps Fatigue on Exercise Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Subjects." *Journal of Applied Physiology* 107 (3). American Physiological Society: 832–40. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91546.2008>.
- Garrod, R., E. A. Paul, and J. A. Wedzicha. 2000. "Supplemental Oxygen during Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD with Exercise Hypoxaemia." *Thorax* 55 (7). Thorax: 539–43. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.7.539>.
- Gea, Joaquim, Alvar Agustí, and Josep Roca. 2013. "Pathophysiology of Muscle Dysfunction in COPD." *Journal of Applied Physiology* 114 (9). American Physiological Society Bethesda, MD: 1222–34. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>.
- Gerardi, DA, L Lovett, ML Benoit-Connors, JZ Reardon, and RL ZuWallack. 1996. "Variables Related to Increased Mortality Following Out-Patient Pulmonary Rehabilitation." *European Respiratory Journal* 9 (3).
- Glass, David J. 2005. "Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy Signaling Pathways." *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.04.018>.
- Gloeckl, Rainer, Vasileios Andrianopoulos, Antje Stegemann, Julian Oversohl, Tessa Schneeberger, Ursula Schoenheit-Kenn, Wolfgang Hitzl, Michael Dreher, A. Rembert Koczulla, and Klaus Kenn. 2019a. "High-pressure Non-invasive Ventilation during Exercise in COPD Patients with Chronic Hypercapnic Respiratory Failure: A Randomized, Controlled, Cross-over Trial." *Respirology* 24 (3). Blackwell Publishing: 254–61. <https://doi.org/10.1111/resp.13399>.

- GOLD. 2015. "Global Initiative for Chronic Obstructive." *Global Obstructive Lung Disease*, <http://www.goldcopd.org>. <https://doi.org/10.1097/00008483-200207000-00004>.
- Goodwin, R. D., M. J. Zvolensky, and K. M. Keyes. 2008. "Nicotine Dependence and Mental Disorders among Adults in the USA: Evaluating the Role of the Mode of Administration." *Psychological Medicine* 38 (9). Cambridge University Press: 1277–86. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003012>.
- Gosker, H. R., M. K.C. Hesselink, H. Duimel, K. A. Ward, and A. M.W.J. Schois. 2007. "Reduced Mitochondrial Density in the Vastus Lateralis Muscle of Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 30 (1). European Respiratory Society: 73–79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146906>.
- Gosker, Harry R., Maurice P. Zeegers, Emiel F.M. Wouters, and Annemie M.W.J. Schols. 2007. "Muscle Fibre Type Shifting in the Vastus Lateralis of Patients with COPD Is Associated with Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Thorax*. Thorax. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.078980>.
- Gosselink, R, T Troosters, and M Decramer. 1996. "Peripheral Muscle Weakness Contributes to Exercise Limitation in COPD." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (3): 976–80. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.3.8630582>.
- Gosselink, Rik, Thierry Troosters, and Marc Decramer. 1996. "Peripheral Muscle Weakness Contributes to Exercise Limitation in COPD." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (3). American Thoracic Society: 976–80. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.3.8630582>.
- Gouzi, Fares, Jonathan Maury, Nicolas Molinari, Pascal Pomiès, Jacques Mercier, Christian Préfaut, and Maurice Hayot. 2013. "Reference Values for Vastus Lateralis Fiber Size and Type in Healthy Subjects over 40 Years Old: A Systematic Review and Metaanalysis." *Journal of Applied Physiology* 115 (3): 346–54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01352.2012>.
- Gouzi, Fares, Christian Préfaut, Aldjia Abdellaoui, Anne Vuillemin, Nicolas Molinari, Gregory Ninot, Gwenaëlle Caris, and Maurice Hayot. 2011. "Evidence of an Early Physical Activity Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 92 (10). W.B. Saunders: 1611–1617.e2. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.05.012>.
- Gravier, F.-É., T. Bonnevie, C. Medrinal, D. Debeaumont, J. Dupuis, C. Viacroze, J.-F. Muir, and C. Tardif. 2016. "Ventilation Non Invasive Au Cours de La Réhabilitation Respiratoire Des Patients Atteints de BPCO." *Revue Des Maladies Respiratoires* 33 (6): 422–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.09.006>.
- Guo, Yeting, Harry R. Gosker, Annemie M. W. J. Schols, Sophia Kapchinsky, Jean Bourbeau, Marco Sandri, R. Thomas Jagoe, et al. 2013. "Autophagy in Locomotor Muscles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188 (11). American Thoracic Society: 1313–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0732OC>.
- Hamilton, Alan L., Kieran J. Killian, Edie Summers, and Norman L. Jones. 1995. "Muscle Strength, Symptom Intensity, and Exercise Capacity in Patients with Cardiorespiratory Disorders." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152 (6 D). American Thoracic Society: 2021–31. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520771>.
- Hannink, J. D. C., H. W. H. van Hees, P. N. R. Dekhuijzen, H. A. C van Helvoort, and Y. F. Heijdra. 2014. "Non-Invasive Ventilation Abolishes the IL-6 Response to Exercise in Muscle-Wasted COPD Patients: A Pilot Study." *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 24 (1): 136–43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01484.x>.
- Hansel, Trevor T, and Peter J Barnes. 2009. "New Drugs for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The Lancet* 374 (9691). Elsevier: 744–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61342-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61342-8).

- Harms, Craig A., Mark A. Babcock, Steven R. McClaran, David F. Pegelow, Glenn A. Nickele, William B. Nelson, and Jerome A. Dempsey. 1997. "Respiratory Muscle Work Compromises Leg Blood Flow during Maximal Exercise." *Journal of Applied Physiology* 82 (5). American Physiological Society: 1573–83. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.5.1573>.
- Harris, James. 2011. "Autophagy and Cytokines." *Cytokine*. Cytokine. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.08.022>.
- Hawkins, P., L. C. Johnson, D. Nikolettou, C. H. Hamnegård, R. Sherwood, M. I. Polkey, and J. Moxham. 2002. "Proportional Assist Ventilation as an Aid to Exercise Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Thorax* 57 (10): 853–59. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.853>.
- Helgerud, J., S. Bjørgen, T. Karlsen, V. S. Husby, S. Steinshamn, R. S. Richardson, and J. Hoff. 2010. "Hyperoxic Interval Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Oxygen Desaturation at Peak Exercise." *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 20 (1). John Wiley & Sons, Ltd: e170–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00937.x>.
- Helgerud, Jan, Kjetill Høydal, Eivind Wang, Trine Karlsen, Pål Berg, Marius Bjerkaas, Thomas Simonsen, et al. 2007. "Aerobic High-Intensity Intervals Improve  $\dot{V}O_{2\max}$  More than Moderate Training." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 39 (4): 665–71. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180304570>.
- Helvoort, Hanneke A.C. van, Marjolein H.J. van de Pol, Yvonne F. Heijdra, and P. N. Richard Dekhuijzen. 2005. "Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Respiratory Medicine* 99 (12). W.B. Saunders: 1555–67. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.028>.
- Highcock, M P, J M Shneerson, and I E Smith. 2003. "Increased Ventilation with NiPPV Does Not Necessarily Improve Exercise Capacity in COPD." *The European Respiratory Journal* 22 (1). European Respiratory Society: 100–105. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00292203>.
- Hill, Kylie, Vinicius Cavalheri, Sunita Mathur, Marc Roig, Tania Janaudis-Ferreira, Priscila Robles, Thomas E Dolmage, and Roger Goldstein. 2018. "Neuromuscular Electrostimulation for Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 5 (5). John Wiley and Sons Ltd: CD010821. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010821.pub2>.
- Hill, Kylie, Nola M. Cecins, Peter R. Eastwood, and Sue C. Jenkins. 2010. "Inspiratory Muscle Training for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Practical Guide for Clinicians." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.06.010>.
- Hogg, James C., Fanny Chu, Soraya Utokaparch, Ryan Woods, W. Mark Elliott, Liliana Buzatu, Ruben M. Cherniack, et al. 2004. "The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 350 (26). Massachusetts Medical Society : 2645–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>.
- Hogg, James C., Peter D. Paré, and Tillie-Louise Hackett. 2017. "The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Physiological Reviews* 97 (2). American Physiological Society Bethesda, MD: 529–52. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2015>.
- Hopkinson, N. S., W. D.C. Man, M. J. Dayer, E. T. Ross, A. H. Nickol, N. Hart, J. Moxham, and M. I. Polkey. 2004. "Acute Effect of Oral Steroids on Muscle Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *European Respiratory Journal* 24 (1). European Respiratory Society: 137–42. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00139003>.
- Hopkinson, Nicholas S., Rachel C. Tennant, Mark J. Dayer, Elisabeth B. Swallow, Trevor T. Hansel, John Moxham, and Michael I. Polkey. 2007. "A Prospective Study of Decline in Fat Free Mass and Skeletal Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Respiratory Research* 8 (1). BioMed Central: 25. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-25>.

- How, Stephen C., Alison K. McConnell, Bryan J. Taylor, and Lee M. Romer. 2007. "Acute and Chronic Responses of the Upper Airway to Inspiratory Loading in Healthy Awake Humans: An MRI Study." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 157 (2–3). Elsevier: 270–80. <https://doi.org/10.1016/J.RESP.2007.01.008>.
- Hugli, O, Y Schutz, and J W Fitting. 1996. "The Daily Energy Expenditure in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (1). American Public Health Association: 294–300. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542132>.
- Hussain, Omar, Eileen G. Collins, Nalan Adiguzel, W. Edwin Langbein, Martin J. Tobin, and Franco Laghi. 2011. "Contrasting Pressure-Support Ventilation and Helium–oxygen during Exercise in Severe COPD." *Respiratory Medicine* 105 (3). Elsevier: 494–505. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2010.08.008>.
- Jaitovich, Ariel, and Esther Barreiro. 2018. "Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease What We Know and Can Do for Our Patients." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2140CI>.
- Jakobsson, P., L. Jorfeldt, and A. Brundin. 1990. "Skeletal Muscle Metabolites and Fibre Types in Patients with Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), with and without Chronic Respiratory Failure." *European Respiratory Journal* 3 (2): 192–96.
- Jakobsson, Per, Lennart Jorfeldt, and Jan Henriksson. 1995. "Metabolic Enzyme Activity in the Quadriceps Femoris Muscle in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151 (2 I). American Thoracic Society: 374–77. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842194>.
- Jobin, Jean, François Maltais, Jean François Doyon, Pierre LeBlanc, Pierre Michel Simard, Andrée Anne Simard, and Clermont Simard. 1998. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Capillarity and Fiber-Type Characteristics of Skeletal Muscle." *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 18 (6). J Cardiopulm Rehabil: 432–37. <https://doi.org/10.1097/00008483-199811000-00005>.
- Johnson, Bruce D., Idelle M. Weisman, R. Jorge Zeballos, and Ken C. Beck. 1999. "Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise: The Exercise Tidal Flow-Volume Loop." *Chest* 116 (2). Elsevier: 488–503. <https://doi.org/10.1378/CHEST.116.2.488>.
- Johnson, James E., Daniel J. Gavin, and Stacy Adams-Dramiga. 2002. "Effects of Training with Heliox and Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Exercise Ability in Patients with Severe COPD." *Chest* 122 (2). Elsevier: 464–72. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.464>.
- Jones, Joshua H., Joel T. Zelt, Daniel M. Hirai, Camilla V. Diniz, Aida Zaza, Denis E. O'Donnell, and J. Alberto Neder. 2017. "Emphysema on Thoracic CT and Exercise Ventilatory Inefficiency in Mild-to-Moderate COPD." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 14 (2). Taylor and Francis Ltd: 210–18. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1253670>.
- Keilty, S E, J Ponte, T A Fleming, and J Moxham. 1994. "Effect of Inspiratory Pressure Support on Exercise Tolerance and Breathlessness in Patients with Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Thorax* 49 (10). BMJ Publishing Group Ltd: 990–94. <https://doi.org/10.1136/THX.49.10.990>.
- Ki Moon Bang, P. J. Gergen, R. Kramer, and B. Cohen. 1993. "The Effect of Pulmonary Impairment on All-Cause Mortality in a National Cohort." *Chest* 103 (2). Elsevier: 536–40. <https://doi.org/10.1378/chest.103.2.536>.
- Kim, Victor, Joshua O. Benditt, Robert A. Wise, and Amir Sharafkhaneh. 2008. "Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Proceedings of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-124ET>.
- Kneidinger, Nikolaus, Rainer Gloeckl, Ursula Schönheit-Kenn, Katrin Milger, Wolfgang Hitzl, Jürgen Behr, and Klaus Kenn. 2018. "Impact of Nocturnal Noninvasive Ventilation on Pulmonary Rehabilitation in Patients with End-Stage Lung Disease Awaiting Lung Transplantation." *Respiration* 95 (3). S. Karger AG: 161–68. <https://doi.org/10.1159/000484056>.

- Koehler, C., F. Maltais, D. Saey, A. Michaud, P. LeBlanc, M. Hayot, and C. Préfaut. 2005. "Hypoxaemia Enhances Peripheral Muscle Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Thorax* 60 (10). BMJ Publishing Group: 834–41. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.037531>.
- Köhnlein, Thomas, Wolfram Windisch, Dieter Köhler, Anna Drabik, Jens Geiseler, Sylvia Hartl, Ortrud Karg, et al. 2014. "Non-Invasive Positive Pressure Ventilation for the Treatment of Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective, Multicentre, Randomised, Controlled Clinical Trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 2 (9). Lancet Publishing Group: 698–705. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
- Konokhova, Yana, Sally Spendiff, R. Thomas Jagoe, Sudhakar Aare, Sophia Kapchinsky, Norah J. MacMillan, Paul Rozakis, et al. 2016. "Failed Upregulation of TFAM Protein and Mitochondrial DNA in Oxidatively Deficient Fibers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Locomotor Muscle." *Skeletal Muscle* 6 (1). BioMed Central Ltd.: 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13395-016-0083-9>.
- Koopman, Maud, Martijn A. Spruit, Frits M.E. Franssen, Jeannet Delbressine, Emiel F.M. Wouters, Denny Mathew, Anton Vink, and Lowie E.G.W. Vanfleteren. 2019. "Effects of Non-Invasive Ventilation Combined with Oxygen Supplementation on Exercise Performance in COPD Patients with Static Lung Hyperinflation and Exercise-Induced Oxygen Desaturation: A Single Blind, Randomized Cross-Over Trial." *Journal of Clinical Medicine* 8 (11). MDPI AG: 2012. <https://doi.org/10.3390/jcm8112012>.
- Koppers, Ralph J H, Petra J E Vos, Cecile R L Boot, and Hans Th M Folgering. 2006. "Exercise Performance Improves in Patients with COPD Due to Respiratory Muscle Endurance Training." *Chest* 129 (4). American College of Chest Physicians: 886–92. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.886>.
- Kraemer, W. J., N. A. Ratamess, A. C. Fry, and D. N. French. 1996. "Strength Testing: Development and Evaluation of Methodology." In *Physiological Assessment of Human Fitness (2nd Ed., Pp. 119-150)*. Champaign, IL: Human Kinetics., Peter J. M, 28:936. Human Kinetics. <https://doi.org/10.1097/00005768-199607000-00027>.
- Kramer, Naomi, Thomas J. Meyer, Joseph Meharg, Richard D. Cece, and Nicholas S. Hill. 1995. "Randomized, Prospective Trial of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151 (6). American Thoracic Society: 1799–1806. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767523>.
- Krzyzanowski, M., W. Jedrychowski, and M. Wysocki. 1986. "Factors Associated with the Change in Ventilatory Function and the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a 13-Year Follow-up of the Cracow Study. Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Review of Respiratory Disease* 134 (5). American Lung Association : 1011–19. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.1011>.
- la Tribonnière, Xavier de, and Rémi Gagnayre. 2013. "L'interdisciplinarité En Éducation Thérapeutique Du Patient : Du Concept à Une Proposition de Critères d'évaluation." *Education Thérapeutique Du Patient - Therapeutic Patient Education* 5 (1). EDP Sciences: 163–76. <https://doi.org/10.1051/tp/2013027>.
- Lange, P, J Nyboe, G Jensen, P Schnohr, and M Appleyard. 1991. "Ventilatory Function Impairment and Risk of Cardiovascular Death and of Fatal or Non-Fatal Myocardial Infarction." *The European Respiratory Journal* 4 (9). European Respiratory Society: 1080–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1756841>.
- Langen, R.C.J., H.R. Gosker, A.H.V. Remels, and A.M.W.J. Schols. 2013. "Triggers and Mechanisms of Skeletal Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45 (10). Pergamon: 2245–56. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2013.06.015>.
- Larson, J. L., M. J. Kim, J. T. Sharp, and D. A. Larson. 1988. "Inspiratory Muscle Training with a Pressure Threshold Breathing Device in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Review of Respiratory Disease* 138 (3). Am Rev Respir Dis: 689–96. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.689>.

- Laveneziana, Pierantonio, Thomas Similowski, and Capucine Morelot-Panzini. 2015. "Multidimensional Approach to Dyspnea." *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 21 (2): 127–32. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000134>.
- Laveneziana, Pierantonio, Katherine A. Webb, Josuel Ora, Karin Wadell, and Denis E. O'Donnell. 2011. "Evolution of Dyspnea during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact of Critical Volume Constraints." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184 (12). American Thoracic Society: 1367–73. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1128OC>.
- Lavolette, Louis, Pierantonio Laveneziana, and ERS Research Seminar Faculty. 2014. "Dyspnoea: A Multidimensional and Multidisciplinary Approach." *The European Respiratory Journal* 43 (6). European Respiratory Society: 1750–62. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092613>.
- Leest, Sietske van der, and Marieke L. Duiverman. 2018. "High-Intensity Non-Invasive Ventilation in Stable Hypercapnic COPD: Evidence of Efficacy and Practical Advice." *Respirology*, November. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111). <https://doi.org/10.1111/resp.13450>.
- Levine, Sanford, Larry Kaiser, John Leferovich, and Boris Tikunov. 1997. "Cellular Adaptations in the Diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 337 (25): 1799–1806. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372503>.
- Levinger, Itamar, Craig Goodman, David L Hare, George Jerums, Deidre Toia, and Steve Selig. 2009. "The Reliability of the 1RM Strength Test for Untrained Middle-Aged Individuals." *Journal of Science and Medicine in Sport* 12 (2). Elsevier: 310–16. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2007.10.007>.
- Liao, Hao, Wendi Pei, Hongfu Li, Yu-wen Luo, Kai Wang, Rui Li, Limei Xu, and Xin Chen. 2017. "Efficacy of Long-Term Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Stable Hypercapnic COPD Patients with Respiratory Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 12 (October). Dove Press: 2977–85. <https://doi.org/10.2147/COPD.S148422>.
- Lin, Jiun-Lih, and Paul S. Thomas. 2010. "Current Perspectives of Oxidative Stress and Its Measurement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 7 (4). Taylor & Francis: 291–306. <https://doi.org/10.3109/15412555.2010.496818>.
- Liu, Ying, and Fanghua Gong. 2019. "Determination of Whether Supplemental Oxygen Therapy Is Beneficial during Exercise Training in Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-analysis." *Experimental and Therapeutic Medicine* 18 (5). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8026>.
- Llewellyn, David J, Iain A Lang, Kenneth M Langa, Felix Naughton, and Fiona E Matthews. 2009. "Exposure to Secondhand Smoke and Cognitive Impairment in Non-Smokers: National Cross Sectional Study with Cotinine Measurement." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 338 (February). British Medical Journal Publishing Group: b462. <https://doi.org/10.1136/bmj.b462>.
- Locke, Emily, Stephen Thielke, Paula Diehr, Anthony G. Wilsdon, R. Graham Barr, Nadia Hansel, Vishesh K. Kapur, et al. 2013. "Effects of Respiratory and Non-Respiratory Factors on Disability among Older Adults with Airway Obstruction: The Cardiovascular Health Study." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10 (5): 588–96. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.781148>.
- Lötters, F., B. van Tol, G. Kwakkel, and R. Gosselink. 2002. "Effects of Controlled Inspiratory Muscle Training in Patients with COPD: A Meta-Analysis." *European Respiratory Journal* 20 (3). European Respiratory Society: 570–76. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00237402>.
- Louvaris, Zafeiris, Nikolaos Chynkiamis, Stavroula Spetsioti, Andreas Asimakos, Spyros Zakyntinos, Peter D. Wagner, and Ioannis Vogiatzis. 2020. "Greater Exercise Tolerance in COPD during Acute Interval, Compared to Equivalent Constant-load, Cycle Exercise: Physiological Mechanisms." *The Journal of Physiology*, June. Wiley. <https://doi.org/10.1113/jp279531>.

- Luger, Tana M., Jerry Suls, and Mark W. Vander Weg. 2014. "How Robust Is the Association between Smoking and Depression in Adults? A Meta-Analysis Using Linear Mixed-Effects Models." *Addictive Behaviors* 39 (10). Pergamon: 1418–29. <https://doi.org/10.1016/J.ADDBEH.2014.05.011>.
- MacNee, W. 2005. "Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Proceedings of the American Thoracic Society* 2 (1): 50–60. <https://doi.org/10.1513/pats.200411-056SF>.
- MacNee, William. 1995. "Definitions, Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Staging." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152 (5\_pt\_2). American Lung Association: S78–83. [https://doi.org/10.1164/ajrccm/152.5\\_Pt\\_2.S78](https://doi.org/10.1164/ajrccm/152.5_Pt_2.S78).
- MacNee, W.,.. 2001. "Oxidative Stress and Lung Inflammation in Airways Disease." *European Journal of Pharmacology* 429 (1–3). Elsevier: 195–207. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01320-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01320-6).
- Maddocks, Matthew, Claire M. Nolan, William D.C. Man, Michael I. Polkey, Nicholas Hart, Wei Gao, Gerrard F. Rafferty, John Moxham, and Irene J. Higginson. 2016. "Neuromuscular Electrical Stimulation to Improve Exercise Capacity in Patients with Severe COPD: A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (1). Lancet Publishing Group: 27–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00503-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00503-2).
- Maddocks, Matthew, Dinesh Shrikrishna, Simone Vitoriano, Samantha A. Natanek, Rebecca J. Tanner, Nicholas Hart, Paul R. Kemp, John Moxham, Michael I. Polkey, and Nicholas S. Hopkinson. 2014. "Skeletal Muscle Adiposity Is Associated with Physical Activity, Exercise Capacity and Fibre Shift in COPD." *European Respiratory Journal* 44 (5). European Respiratory Society: 1188–98. <https://doi.org/10.1183/09031936.00066414>.
- MADOR, M. JEFFERY, THOMAS J. KUFEL, LILIBETH A. PINEDA, ANN STEINWALD, AJAY AGGARWAL, AMITA M. UPADHYAY, and MOHAMMED A. KHAN. 2001. "Effect of Pulmonary Rehabilitation on Quadriceps Fatiguability during Exercise." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (4): 930–35. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2006125>.
- Mador, M. Jeffery, Omer Deniz, Ajay Aggarwal, and Thomas J. Kufel. 2003. "Quadriceps Fatigability after Single Muscle Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (1). American Thoracic Society: 102–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200202-0800C>.
- Mador, M. Jeffery, Thomas J. Kufel, and Lilibeth Pineda. 2000. "Quadriceps Fatigue after Cycle Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (2 I). American Lung Association: 447–53. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9904092>.
- Mador, M. Jeffery, Thomas J. Kufel, Lilibeth A. Pineda, and Gyanendra K. Sharma. 2000. "Diaphragmatic Fatigue and High-Intensity Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (1). American Lung Association: 118–23. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9903010>.
- Mador, M Jeffery, Erkan Bozkanat, Ajay Aggarwal, Mary Shaffer, and Thomas J Kufel. 2004. "Endurance and Strength Training in Patients with COPD." *Chest* 125 (6): 2036–45. <https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2036>.
- Maffioletti, Nicola A., Marc Roig, Eleftherios Karatzanos, and Serafim Nanas. 2013. "Neuromuscular Electrical Stimulation for Preventing Skeletal-Muscle Weakness and Wasting in Critically Ill Patients: A Systematic Review." *BMC Medicine* 11 (1). BioMed Central: 137. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-137>.
- Majid, Hashir, and Tania Nadeem. 2017. "Anxiety and Depression in COPD Patients." In *Depression and Anxiety in Patients with Chronic Respiratory Diseases*, 57–72. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7009-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7009-4_4).
- Maltais, F, P LeBlanc, J Jobin, C Bérubé, J Bruneau, L Carrier, M J Breton, G Falardeau, and R Belleau. 1997. "Intensity of Training and Physiologic Adaptation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (2). American Thoracic Society: 555–61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032194>.

- Maltais, F, P LeBlanc, C Simard, J Jobin, C Bérubé, J Bruneau, L Carrier, and R Belleau. 1996. "Skeletal Muscle Adaptation to Endurance Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (2 Pt 1): 442–47. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756820>.
- Maltais, F, H Reissmann, and S B Gottfried. 1995a. "Pressure Support Reduces Inspiratory Effort and Dyspnea during Exercise in Chronic Airflow Obstruction." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151 (4): 1027–33. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.4.7697226>.
- Maltais, F, M Simon, J Jobin, M Desmeules, M J Sullivan, M Bélanger, and P Leblanc. 2001. "Effects of Oxygen on Lower Limb Blood Flow and O<sub>2</sub> Uptake during Exercise in COPD." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33 (6): 916–22. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00010>.
- Maltais, F, MJ Sullivan, P LeBlanc, BD Duscha, FH Schachat, C Simard, JM Blank, and J Jobin. 1999. "Altered Expression of Myosin Heavy Chain in the Vastus Lateralis Muscle in Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 13 (4).
- Maltais, François, Marc Decramer, Richard Casaburi, Esther Barreiro, Yan Burelle, Richard Debigaré, P. N. Richard Dekhuijzen, Frits Franssen, Ghislaine Gayan-Ramirez, Joaquim Gea, Harry R. Gosker, Rik Gosselink, Maurice Hayot, Sabah N. A. Hussain, Wim Janssens, Micheal I. Polkey, Josep Roca, Didier Saey, Annemie M. W. J. Schols, Martijn A. Spruit, Michael Steiner, Tanja Taivassalo, Thierry Troosters, Ioannis Vogiatzis, and Peter D. Wagner. 2014. "An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (9). American Thoracic Society: e15–62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>.
- Maltais, François, Marc Decramer, Richard Casaburi, Esther Barreiro, Yan Burelle, Richard Debigaré, P N Richard Dekhuijzen, Frits Franssen, Ghislaine Gayan-Ramirez, Joaquim Gea, Harry R Gosker, Rik Gosselink, Maurice Hayot, Sabah N A Hussain, Wim Janssens, Micheal I Polkey, Josep Roca, Didier Saey, Annemie M W J Schols, Martijn A Spruit, Michael Steiner, Tanja Taivassalo, Thierry Troosters, Ioannis Vogiatzis, Peter D Wagner, et al. 2014. "An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (9). American Thoracic Society: e15-62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>.
- Maltais, François, Pierre LeBlanc, François Whittom, Clermont Simard, Karine Marquis, Marthe Bélanger, Marie Josée Breton, and Jean Jobin. 2000. "Oxidative Enzyme Activities of the Vastus Lateralis Muscle and the Functional Status in Patients with COPD." *Thorax* 55 (10). BMJ Publishing Group: 848–53. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.10.848>.
- Maltais, François, Andrée Anne Simard, Clermont Simard, Jean Jobin, Pierre Desgagnés, Pierre LeBlanc, and Richard Janvier. 1996. "Oxidative Capacity of the Skeletal Muscle and Lactic Acid Kinetics during Exercise in Normal Subjects and in Patients with COPD." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (1). American Thoracic Society: 288–93. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542131>.
- Man, William D.C., Mohamed G.G. Soliman, Johanne Gearing, Sheena G. Radford, Gerrard F. Rafferty, Barry J. Gray, Michael I. Polkey, and John Moxham. 2003. "Symptoms and Quadriceps Fatigability after Walking and Cycling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (5). American Thoracic Society: 562–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-162OC>.
- Marciniuk, Darcy D., Scott J. Butcher, John K. Reid, G. Fred MacDonald, Neil D. Eves, Ron Clemens, and Richard L. Jones. 2007. "The Effects of Helium-Hyperoxia on 6-Min Walking Distance in COPD: A Randomized, Controlled Trial." *Chest* 131 (6). American College of Chest Physicians: 1659–65. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2514>.
- Marginean, C, M S Popescu, M Vladaia, D Tudorascu, D C Pirvu, and F Petrescu. 2018. "Involvement of Oxidative Stress in COPD." *Current Health Sciences Journal* 44 (1). Editura Medicală Universitară: 48–55. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.01.08>.

- Marillier, Mathieu, Anne Catherine Bernard, Samuel Vergès, and J. Alberto Neder. 2020. "Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training." *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01590>.
- Márquez-Martín, Eduardo, Francisco Ortega Ruiz, Pilar Cejudo Ramos, Jose Luis López-Campos, Borja Valencia Azcona, and Emilia Barrot Cortés. 2014. "Randomized Trial of Non-Invasive Ventilation Combined with Exercise Training in Patients with Chronic Hypercapnic Failure Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Respiratory Medicine* 108 (12). W.B. Saunders Ltd: 1741–51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.005>.
- Marquis, K, R Debigare, Y Lacasse, P LeBlanc, J Jobin, G Carrier, and F Maltais. 2002. "Midhigh 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* 166 (6): 809–13.
- Mathew, Amanda R., Lee Hogarth, Adam M. Leventhal, Jessica W. Cook, and Brian Hitsman. 2017. "Cigarette Smoking and Depression Comorbidity: Systematic Review and Proposed Theoretical Model." *Addiction* 112 (3). John Wiley & Sons, Ltd (10.1111): 401–12. <https://doi.org/10.1111/add.13604>.
- McCarthy, Bernard, Dymrna Casey, Declan Devane, Kathy Murphy, Edel Murphy, and Yves Lacasse. 2015. "Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2 (February). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>.
- McKenzie, D. K., and F. Bellemare. 1995. "Respiratory Muscle Fatigue." *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1016-5\\_32](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1016-5_32).
- McKenzie, David K., Jane E. Butler, and Simon C. Gandevia. 2009. "Respiratory Muscle Function and Activation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Journal of Applied Physiology*. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00163.2009>.
- Meek, Paula M., Richard M. Schwartzstein, Lewis Adams, Murray D. Altose, Eileen H. Breslin, Virginia Carrieri-Kohlman, Audrey Gift, et al. 1999. "Dyspnea: Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Lung Association. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.159.1.ats898>.
- Menadue, Collette, Amanda J Piper, Alex J van 't Hul, and Keith K Wong. 2014. "Non-Invasive Ventilation during Exercise Training for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, May. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007714.pub2>.
- Mercken, Evi M., Lori D. Calvert, Sally J. Singh, Geja J. Hageman, Annemie M. Schols, and Michael C. Steiner. 2009. "Dichloroacetate Modulates the Oxidative Stress and Inflammatory Response to Exercise in COPD." *Chest* 136 (3). American College of Chest Physicians: 744–51. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2890>.
- Mikkelsen, Rie Lambæk, Thomas Middelboe, Charlotta Pisinger, and Kurt Bjerregaard Stage. 2004. "Anxiety and Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A Review." *Nordic Journal of Psychiatry* 58 (1). Taylor & Francis: 65–70. <https://doi.org/10.1080/08039480310000824>.
- Miller, Andrew H. 2009. "Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the Translational Interface." *Brain, Behavior, and Immunity* 23 (2). Academic Press: 149–58. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2008.08.006>.
- Miller, Andrew H., and Charles L. Raison. 2016. "The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target." *Nature Reviews Immunology* 16 (1). Nature Publishing Group: 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
- Moga, Ana Maria, Michel De Marchie, Didier Saey, and Jadranka Spahija. 2015. "Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP) with Standard Exhalation Valve Does Not Improve Maximum Exercise Capacity in Patients with COPD." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 12 (1): 46–54. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.908830>.

- Montes de Oca, M., S. H. Torres, J. De Sanctis, A. Mata, N. Hernández, and C. Tálamo. 2005. "Skeletal Muscle Inflammation and Nitric Oxide in Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 26 (3). European Respiratory Society: 390–97. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00107404>.
- Montes De Oca, Maria, John Rassulo, and Bartolome R. Celli. 1996. "Respiratory Muscle and Cardiopulmonary Function during Exercise in Very Severe COPD." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (5). American Thoracic Society: 1284–89. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912737>.
- Morélot-Panzini, Capucine, Hélène Gilet, Bernard Aguilaniu, Philippe Devillier, Alain Didier, Thierry Perez, Christophe Pignier, Benoit Arnould, and Thomas Similowski. 2016. "Real-Life Assessment of the Multidimensional Nature of Dyspnoea in COPD Outpatients." *The European Respiratory Journal* 47 (6). European Respiratory Society: 1668–79. <https://doi.org/10.1183/13993003.01998-2015>.
- Murphy, Patrick B., Sunita Rehal, Gill Arbane, Stephen Bourke, Peter M.A. Calverley, Angela M. Crook, Lee Dowson, et al. 2017. "Effect of Home Noninvasive Ventilation with Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death after an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 317 (21). American Medical Association: 2177–86. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>.
- Natanek, Samantha A., Harry R. Gosker, Ilse G.M. Slot, Gemma S. Marsh, Nicholas S. Hopkinson, William D.-C. Man, Ruth Tal-Singer, et al. 2013. "Heterogeneity of Quadriceps Muscle Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Implications for Stratified Medicine?" *Muscle & Nerve* 48 (4). John Wiley and Sons Inc.: 488–97. <https://doi.org/10.1002/mus.23784>.
- Neder, J. A., D. Sword, S. A. Ward, E. Mackay, L. M. Cochrane, and Chris J. Clark. 2002. "Home Based Neuromuscular Electrical Stimulation as a New Rehabilitative Strategy for Severely Disabled Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." *Thorax* 57 (4). Thorax: 333–37. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.4.333>.
- Neder, J. Alberto, Flavio F. Arbex, Maria Clara N. Alencar, Conor D.J. O'donnell, Julia Cory, Kathy A. Webb, and Denis E. O'Donnell. 2015. "Exercise Ventilatory Inefficiency in Mild to End-Stage COPD." *European Respiratory Journal* 45 (2). European Respiratory Society: 377–87. <https://doi.org/10.1183/09031936.00135514>.
- Neder, J. Alberto, Danilo C. Berton, Paulo De Tarso Müller, Amany F. Elbehairy, Alcides Rocha, Paolo Palange, and Denis E. O'Donnell. 2017. "Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease." In *Annals of the American Thoracic Society*, 14:S22–29. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1033FR>.
- Neunhäuserer, Daniel, Eva Steidle-Kloc, Gertraud Weiss, Bernhard Kaiser, David Niederseer, Sylvia Hartl, Marcus Tschentscher, et al. 2016. "Supplemental Oxygen During High-Intensity Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Medicine* 129 (11). Elsevier Inc.: 1185–93. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.023>.
- Newell, S. Z., D. K. McKenzie, and S. C. Gandevia. 1989. "Inspiratory and Skeletal Muscle Strength and Endurance and Diaphragmatic Activation in Patients with Chronic Airflow Limitation." *Thorax* 44 (11). BMJ Publishing Group Ltd: 903–12. <https://doi.org/10.1136/thx.44.11.903>.
- Nguyen, Taitan, Joseph Shrager, Larry Kaiser, Lijuan Mei, Monica Daood, Jon Watchko, Neal Rubinstein, and Sanford Levine. 2000. "Developmental Myosin Heavy Chains in the Adult Human Diaphragm: Coexpression Patterns and Effect of COPD." *Journal of Applied Physiology* 88 (4). American Physiological Society: 1446–56. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1446>.

- Nici, Linda, Claudio Donner, Emiel Wouters, Richard Zuwallack, Nicolino Ambrosino, Jean Bourbeau, Mauro Carone, et al. 2006. "American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>.
- Nishimura, Koichi, Takateru Izumi, Mitsuhiro Tsukino, and Toru Oga. 2002. "Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival than Airway Obstruction in Patients with COPD." *Chest* 121 (5). Elsevier: 1434–40. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>.
- Noakes, T. D., and A. St Clair Gibson. 2004. "Logical Limitation to the 'Catastrophe' Models of Fatigue during Exercise in Humans." *British Journal of Sports Medicine*. British Association of Sport and Exercise Medicine. <https://doi.org/10.1136/bjsem.2003.009761>.
- Nonoyama, Mika L., D. Brooks, Y. Lacasse, G. H. Guyatt, and R. S. Goldstein. 2007. "Oxygen Therapy during Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005372.pub2>.
- Nyberg, André, Didier Saey, and François Maltais. 2015. "Why and How Limb Muscle Mass and Function Should Be Measured in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Annals of the American Thoracic Society* 12 (9). American Thoracic Society: 1269–77. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201505-278PS>.
- O'Donnell, D. E. 2006a. "Hyperinflation, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2): 180–84. <https://doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>.
- O'Donnell DE. 2008. "Implications Cliniques de La Distension Thoracique, Ou Quand La Physiopathologie Change La Prise En Charge Thérapeutique." *Revue Des Maladies Respiratoires*, no. 25: 1305–18. <https://doi.org/RMRE-12-2008-25-10-0761-8425-101019-200812663>.
- O'Donnell, Denis E., Christine D'Arsigny, and Katherine A. Webb. 2001. "Effects of Hyperoxia on Ventilatory Limitation during Exercise in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (4). American Lung Association: 892–98. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2007026>.
- O'Donnell, Denis E., Amany F. Elbehairy, Katherine A. Webb, and J. Alberto Neder. 2017a. "The Link between Reduced Inspiratory Capacity and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Annals of the American Thoracic Society* 14 (Supplement\_1). American Thoracic Society: S30–39. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-834FR>.
- O'Donnell, Denis E., Kathryn M. Milne, Matthew D. James, Juan Pablo de Torres, and J. Alberto Neder. 2020. "Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications." *Advances in Therapy*. Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01128-9>.
- O'Shaughnessy, T C, T W Ansari, N C Barnes, and P K Jeffery. 1997. "Inflammation in Bronchial Biopsies of Subjects with Chronic Bronchitis: Inverse Relationship of CD8+ T Lymphocytes with FEV1." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (3). American Public Health Association: 852–57. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117016>.
- Oga, Toru, Koichi Nishimura, Mitsuhiro Tsukino, Susumu Sato, and Takashi Hajiro. 2003. "Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167 (4). American Thoracic Society: 544–49. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-583OC>.
- Oliveira, Cristino Carneiro, Cláudia Regina Carrascosa, Audrey Borghi-Silva, Danilo C. Berton, Fernando Queiroga, Eloara M.V. Ferreira, Luiz E. Nery, and J. Alberto Neder. 2010. "Influence of Respiratory Pressure Support on Hemodynamics and Exercise Tolerance in Patients with COPD." *European Journal of Applied Physiology* 109 (4). Springer Verlag: 681–89. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1408-8>.
- Ong, Kian Chung, Arul Earnest, and Suat Jin Lu. 2005. "A Multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD." *Chest* 128 (6). American College of Chest Physicians: 3810–16. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3810>.

- Orozco-Levi, M. 2003. "Structure and Function of the Respiratory Muscles in Patients with COPD: Impairment or Adaptation?" *European Respiratory Journal, Supplement*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004607>.
- Orozco-Levi, M, J Gea, JL Lloreta, M Felez, J Minguella, S Serrano, and JM Broquetas. 1999. "Subcellular Adaptation of the Human Diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *European Respiratory Journal* 13 (2).
- Ottenheijm, Coen A.C., Leo M.A. Heunks, and P. N.Richard Dekhuijzen. 2007. "Diaphragm Muscle Fiber Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Toward a Pathophysiological Concept." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-020PP>.
- O'Donnell, Denis E. 2002. "Exercise Limitation and Clinical Exercise Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." In *Clinical Exercise Testing*, 15:138–58. Basel: KARGER. <https://doi.org/10.1159/000062216>.
- Palange, Paolo, Gabriele Valli, Paolo Onorati, Rosa Antonucci, Patrizia Paoletti, Alessia Rosato, Felice Manfredi, and Pietro Serra. 2004. "Effect of Heliox on Lung Dynamic Hyperinflation, Dyspnea, and Exercise Endurance Capacity in COPD Patients." *Journal of Applied Physiology* 97 (5). American Physiological Society: 1637–42. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01207.2003>.
- Paneroni, Mara, Carla Simonelli, Michele Vitacca, and Nicolino Ambrosino. 2017. "Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 96 (8): 541–48. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000667>.
- Parshall, Mark B., Richard M. Schwartzstein, Lewis Adams, Robert B. Banzett, Harold L. Manning, Jean Bourbeau, Peter M. Calverley, et al. 2012. "An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185 (4). American Thoracic Society: 435–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>.
- Peiffer, C. 1999. "Mécanismes de La Dyspnée: Théories Récentes et État de La Question." *Médecine/Sciences* 15 (6–7): 857. <https://doi.org/10.4267/10608/1443>.
- Pelgrim, Charlotte E., Julia D. Peterson, Harry R. Gosker, Annemie M.W.J. Schols, Ardy van Helvoort, Johan Garssen, Gert Folkerts, and Aletta D. Kraneveld. 2019. "Psychological Co-Morbidities in COPD: Targeting Systemic Inflammation, a Benefit for Both?" *European Journal of Pharmacology* 842 (January). Elsevier: 99–110. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2018.10.001>.
- Pepin, Véronique, Didier Saey, François Whittom, Pierre LeBlanc, and François Maltais. 2005. "Walking versus Cycling: Sensitivity to Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (12). American Thoracic Society: 1517–22. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1037OC>.
- PERSSON, CONNY, CALLE BENGTTSSON, LEIF LAPIDUS, ELISABETH RYBO, GUNNAR THIRINGER, and HANS WEDEL. 1986. "PEAK EXPIRATORY FLOW AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND DEATH." *American Journal of Epidemiology* 124 (6). Oxford University Press: 942–48. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114483>.
- Petersson, Johan, and Robb W. Glenny. 2014. "Gas Exchange and Ventilation–perfusion Relationships in the Lung." *European Respiratory Journal* 44 (4). European Respiratory Society: 1023–41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037014>.
- Petrovic, Milos, Michael Reiter, Harald Zipko, Wolfgang Pohl, and Theodor Wanke. 2012. "Effects of Inspiratory Muscle Training on Dynamic Hyperinflation in Patients with COPD." *International Journal of COPD* 7 (November). Dove Press: 797–805. <https://doi.org/10.2147/COPD.S23784>.
- Picard, Martin, Richard Godin, Michael Sinnreich, Jacinthe Baril, Jean Bourbeau, Hélène Perrault, Tanja Taivassalo, and Yan Burelle. 2008. "The Mitochondrial Phenotype of Peripheral Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Disuse or Dysfunction?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178 (10). Am J Respir Crit Care Med: 1040–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1005OC>.

- Pitta, Fabio, Thierry Troosters, Vanessa S. Probst, Martijn A. Spruit, Marc Decramer, and Rik Gosselink. 2006. "Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD." *Chest* 129 (3). American College of Chest Physicians: 536–44. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>.
- Polese, G., M Vitacca, L. Bianchi, A. Rossi, and N Ambrosino. 2000. "Nasal Proportional Assist Ventilation Unloads the Inspiratory Muscles of Stable Patients with Hypercapnia Due to COPD." *European Respiratory Journal* 16 (3): 491. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003491.x>.
- Polkey, M. I., and K. F. Rabe. 2009. "Chicken or Egg: Physical Activity in COPD Revisited." *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176808>.
- Polkey, Michael I., Dimitris Kyroussis, Carl Hugo Hamnegard, Gary H. Mills, Malcolm Green, and John Moxham. 1996. "Diaphragm Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (5). American Thoracic Society: 1310–17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912741>.
- Polkey, Michael I., Dimitris Kyroussis, Carl Hugo Hamnegard, Gary H. Mills, Philip D. Hughes, Malcolm Green, and John Moxham. 1997. "Diaphragm Performance during Maximal Voluntary Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (2). American Thoracic Society: 642–48. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032207>.
- Polkey, Michael I., and John Moxham. 2011. "Attacking the Disease Spiral in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Update." In *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 11:461–64. Royal College of Physicians. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-5-461>.
- Polkey, Michael I., Peter Hawkins, Dimitris Kyroussis, Sheric G Ellum, Roy Sherwood, and John Moxham. 2000. "Inspiratory Pressure Support Prolongs Exercise Induced Lactataemia in Severe COPD." *Thorax* 55 (7). BMJ Publishing Group Ltd: 547–49. <https://doi.org/10.1136/THORAX.55.7.547>.
- Préfaut, Christian. 1995. "Activité Physique et Equilibre Cardio-Respiratoire." *Bull Acad Natle Méd* 7 (179): 1461–70. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k62357897/f139.item>.
- Prieur, Guillaume, Clement Medrinal, Yann Combret, Elise Dupuis Lozeron, Tristan Bonnevie, Francis Edouard Gravier, Jean Quieffin, Bouchra Lamia, Jean Christian Borel, and Gregory Reychler. 2019. "Nasal High Flow Does Not Improve Exercise Tolerance in COPD Patients Recovering from Acute Exacerbation: A Randomized Crossover Study." *Respirology* 24 (11). Blackwell Publishing: 1088–94. <https://doi.org/10.1111/resp.13664>.
- Prieur, Guillaume, Guillaume Prieur, Guillaume Prieur, Yann Combret, Yann Combret, Clement Medrinal, and Clement Medrinal. 2020. "High Flow Nasal Therapy during Early Pulmonary Rehabilitation in Patients with Acute Severe Exacerbation of COPD: Beneficial or Illusory?" *Respiratory Research* 21 (1). BioMed Central: 150. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01415-y>.
- Puente-Maestu, L., J. Pérez-Parra, R. Godoy, N. Moreno, A. Tejedor, F. Gonzalvez-Aragoneses, J. L. Bravo, F. Villar Alvarez, S. Camano, and A. Agusti. 2009. "Abnormal Mitochondrial Function in Locomotor and Respiratory Muscles of COPD Patients." *European Respiratory Journal* 33 (5). European Respiratory Society: 1045–52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>.
- Puhan, Milo A, Elena Gimeno-Santos, Christopher J Cates, and Thierry Troosters. 2016. "Pulmonary Rehabilitation Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 12 (December). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005305.pub4>.
- Puhan, Milo A, Alex Suarez, Christian Lo Cascio, Alfred Zahn, Markus Heitz, and Otto Braendli. 2006. "Didgeridoo Playing as Alternative Treatment for Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Randomised Controlled Trial." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 332 (7536). British Medical Journal Publishing Group: 266–70. <https://doi.org/10.1136/bmj.38705.470590.55>.

- Rabinovich, R. A., M. Figueras, E. Ardite, N. Carbó, T. Troosters, X. Filella, J. A. Barberà, J. C. Fernandez-Checa, J. M. Argilés, and J. Roca. 2003. "Increased Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Plasma Levels during Moderate-Intensity Exercise in COPD Patients." *European Respiratory Journal* 21 (5). European Respiratory Society: 789–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00042702>.
- Rahman, I, D Morrison, K Donaldson, and W MacNee. 1996. "Systemic Oxidative Stress in Asthma, COPD, and Smokers." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (4): 1055–60. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887607>.
- "Recommandations de La Société de Pneumologie de Langue Française Sur La Prise En Charge de La BPCO." 2010. *Revue Des Maladies Respiratoires* 27 (June): S36–69. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(10\)70005-X](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(10)70005-X).
- Remels, A. H., P. Schrauwen, R. Broekhuizen, J. Willems, S. Kersten, H. R. Gosker, and A. M. Schols. 2007. "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Expression Is Reduced in Skeletal Muscle in COPD." *European Respiratory Journal* 30 (2). *Eur Respir J*: 245–52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144106>.
- Reuveny, Ronen, Issahar Ben-Dov, Mark Gaides, and Nira Reichert. 2005. "Ventilatory Support during Training Improves Training Benefit in Severe Chronic Airway Obstruction." *Israel Medical Association Journal* 7 (3): 151–55. <https://doi.org/10.1097/00008483-200507000-00013>.
- Reychler, G., J. Roeseler, and P. Delguste. 2011. *Kinésithérapie Respiratoire*. Elsevier Masson.
- Ricci, C., S. Terzoni, M. Gaeta, A. Sorgente, A. Destrebecq, and F. Gigliotti. 2014. "Physical Training and Noninvasive Ventilation in COPD Patients: A Meta-Analysis." *Respiratory Care* 59 (5): 709–17. <https://doi.org/10.4187/respcare.02626>.
- Ries, Andrew L., Gerene S. Bauldoff, Brian W. Carlin, Richard Casaburi, Charles F. Emery, Donald A. Mahler, Barry Make, Carolyn L. Rochester, Richard ZuWallack, and Carla Herrerias. 2007. "Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." *Chest* 131 (5 SUPPL.): 4S–42S. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2418>.
- Rochester, DF, and NM Braun. 1985. "Determinants of Maximal Inspiratory Pressure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The American Review of Respiratory Disease* 132 (1). *Am Rev Respir Dis*. <https://doi.org/10.1164/ARRD.1985.132.1.42>.
- Rodrigues, Miguel K., Mayron F. Oliveira, Aline Soares, Erika Treptow, and J. Alberto Neder. 2013. "Additive Effects of Non-Invasive Ventilation to Hyperoxia on Cerebral Oxygenation in COPD Patients with Exercise-Related O<sub>2</sub> Desaturation." *Clinical Physiology and Functional Imaging* 33 (4). *Clin Physiol Funct Imaging*: 274–81. <https://doi.org/10.1111/cpf.12024>.
- Romer, Lee M., Andrew T. Lovering, Hans C. Haverkamp, David F. Pegelow, and Jerome A. Dempsey. 2006. "Effect of Inspiratory Muscle Work on Peripheral Fatigue of Locomotor Muscles in Healthy Humans." *Journal of Physiology* 571 (2). John Wiley & Sons, Ltd: 425–39. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.099697>.
- Rooyackers, J. M., P. N.R. Dekhuijzen, C. L.A. Van Herwaarden, and H. T.M. Folgering. 1997. "Training with Supplemental Oxygen in Patients with COPD and Hypoxaemia at Peak Exercise." *European Respiratory Journal* 10 (6). *Eur Respir J*: 1278–84. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061278>.
- Rowell, Loring B., Donal S. O’Leary, and Dean L. Kellogg. 2011. "Integration of Cardiovascular Control Systems in Dynamic Exercise." In *Comprehensive Physiology*, 770–838. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp120117>.
- Ryrsø, C. K., P. Thaning, C. Siebenmann, C. Lundby, P. Lange, B. K. Pedersen, Y. Hellsten, and U. W. Iepsen. 2018. "Effect of Endurance versus Resistance Training on Local Muscle and Systemic Inflammation and Oxidative Stress in COPD." *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 28 (11). Blackwell Munksgaard: 2339–48. <https://doi.org/10.1111/sms.13227>.

- Saetta, MARINA, ANTONINO Di STEFANO, GRAZIELLA TURATO, FABRIZIO M. FACCHINI, LAURA CORBINO, CRISTINA E. MAPP, PIERO MAESTRELLI, ADALBERTO CIACCIA, and LEONARDO M. FABBRI. 1998. "CD8 + T-Lymphocytes in Peripheral Airways of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (3). American Thoracic Society New York, NY: 822–26. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9709027>.
- Saey, D, A Michaud, A Couillard, C H Cote, M J Mador, P LeBlanc, J Jobin, and F Maltais. 2005. "Contractile Fatigue, Muscle Morphometry, and Blood Lactate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Am J Respir Crit Care Med* 171 (10): 1109–15.
- Saey, Didier, Richard Debigaré, Pierre LeBlanc, M. Jeffery Mador, Claude H. Côté, Jean Jobin, and François Maltais. 2003. "Contractile Leg Fatigue after Cycle Exercise: A Factor Limiting Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (4). American Thoracic Society: 425–30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-856OC>.
- Saey, Didier, Annie Michaud, Annabelle Couillard, Claude H. Côté, M. Jeffery Mador, Pierre LeBlanc, Jean Jobin, and François Maltais. 2005. "Contractile Fatigue, Muscle Morphometry, and Blood Lactate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171 (10): 1109–15. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1005OC>.
- Sanchez, J., C. Bastien, G. Medrano, M. Riquet, and J. P. Derenne. 1984. "Metabolic Enzymatic Activities in the Diaphragm of Normal Men and Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Clinical Respiratory Physiology* 20 (6): 535–40. <https://europepmc.org/article/med/6440609>.
- Satta, A., G. B. Migliori, A. Spanevello, M. Neri, R. Bottinelli, M. Canepari, M. A. Pellegrino, and C. Reggiani. 1997. "Fibre Types in Skeletal Muscles of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Related to Respiratory Function and Exercise Tolerance." *European Respiratory Journal* 10 (12): 2853–60. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10122853>.
- Schols, A. M. W. J., P. B. Soeters, R. Mostert, W. H. M. Saris, and E. F. M. Wouters. 1991. "Energy Balance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Review of Respiratory Disease* 143 (6). American Lung Association: 1248–52. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.6.1248>.
- Schols, Annemie M.W.J., Peter B. Soeters, Annemarie M.C. Dingemans, Rob Mostert, Peter L. Frantzen, and Emiel F.M. Wouters. 1993. "Prevalence and Characteristics of Nutritional Depletion in Patients with Stable COPD Eligible for Pulmonary Rehabilitation." *American Review of Respiratory Disease* 147 (5). American Lung Association: 1151–56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm>.
- Schols, Annemie M, Ivone M Ferreira, Frits M Franssen, Harry R Gosker, Wim Janssens, Maurizio Muscaritoli, Christophe Pison, et al. 2014. "Nutritional Assessment and Therapy in COPD: A European Respiratory Society Statement." *The European Respiratory Journal* 44 (6). European Respiratory Society: 1504–20. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070914>.
- Schols, Annemie MWJ, Roelinka Broekhuizen, Clarie A Weling-Scheepers, and Emiel F Wouters. 2005. "Body Composition and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The American Journal of Clinical Nutrition* 82 (1). Oxford University Press (OUP): 53–59. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.53>.
- Scorsone, Debora, Stefano Bartolini, Riccardo Saporiti, Fulvio Braidò, Michele Baroffio, Riccardo Pellegrino, Vito Brusasco, and Emanuele Crimi. 2010. "Does a Low-Density Gas Mixture or Oxygen Supplementation Improve Exercise Training in COPD?" *Chest* 138 (5). American College of Chest Physicians: 1133–39. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0120>.
- Semenza, Gregg L. 2011. "Mechanisms of Disease: Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease." *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011165>.
- Serres, I, V Gautier, A Varray, and C Préfaut. 1998. "Impaired Skeletal Muscle Endurance Related to Physical Inactivity and Altered Lung Function in COPD Patients." *Chest* 113 (4): 900–905.

- Serres, Isabelle, Véronique Gautier, Alain Varray, and Christian Préfaut. 1998. "Impaired Skeletal Muscle Endurance Related to Physical Inactivity and Altered Lung Function in COPD Patients." *Chest* 113 (4): 900–905. <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.900>.
- Seymour, J. M., M. A. Spruit, N. S. Hopkinson, S. A. Natanek, W. D.C. Man, A. Jackson, H. R. Gosker, et al. 2010. "The Prevalence of Quadriceps Weakness in COPD and the Relationship with Disease Severity." *European Respiratory Journal* 36 (1): 81–88. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104909>.
- Seymour, John M., Katie Ward, Abrar Raffique, Joerg S. Steier, Paul S. Sidhu, Michael I. Polkey, John Moxham, and Gerrard F. Rafferty. 2012. "Quadriceps and Ankle Dorsiflexor Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Muscle and Nerve* 46 (4). Muscle Nerve: 548–54. <https://doi.org/10.1002/mus.23353>.
- Sharp, J. T., J. Danon, W. S. Druz, N. B. Goldberg, H. Fishman, and W. Machnach. 1974. "Respiratory Muscle Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Its Relationship to Disability and to Respiratory Therapy." *AMER.REV.RESP.DIS*. Am Rev Respir Dis. <https://doi.org/10.1164/arrd.1974.110.6P2.154>.
- Shrikrishna, Dinesh, and Nicholas S. Hopkinson. 2012. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Consequences beyond the Lung." *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. Royal College of Physicians. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-1-71>.
- Similowski, Thomas, Jean-François. Muir, Jean-Philippe. Derenne, and Impr. Corlet). 2004. *La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)*. J. Libbey Eurotext. <https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=2tN6PeRf83gC&oi=fnd&pg=PA21&dq=bpc+et+consequences+hemodynamiques&ots=VKqKIFyhOA&sig=rvP9cG6U-VUvWkeXq11xf88PkrE#v=onepage&q&f=false>.
- Similowski, Thomas, Sheng Yan, Alain P. Gauthier, Peter T. Macklem, and François Bellemare. 1991. "Contractile Properties of the Human Diaphragm during Chronic Hyperinflation." *New England Journal of Medicine* 325 (13): 917–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251304>.
- Siu, Parco M. 2009. "Muscle Apoptotic Response to Denervation, Disuse, and Aging." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 41 (10). Med Sci Sports Exerc: 1876–86. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a6470b>.
- Somfay, Attila, János Pórszász, Sang Moo Lee, and Richard Casaburi. 2002. "Effect of Hyperoxia on Gas Exchange and Lactate Kinetics Following Exercise Onset in Nonhypoxemic COPD Patients." *Chest* 121 (2). Elsevier: 393–400. <https://doi.org/10.1378/chest.121.2.393>.
- Soriano, Joan B, Amanuel Alemu Abajobir, Kalkidan Hassen Abate, Semaw Ferede Abera, Anurag Agrawal, Muktar Beshir Ahmed, Amani Nidhal Aichour, et al. 2017. "Global, Regional, and National Deaths, Prevalence, Disability-Adjusted Life Years, and Years Lived with Disability for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *The Lancet Respiratory Medicine* 5 (9). Elsevier: 691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- SPLF Alvéole. 2010. "8es Journées Francophones 'Alvéole.'" *Revue Des Maladies Respiratoires - Actualités*, November, 553–646. <https://www.rev-mal-respir.com/revue/RMRA/>
- Spruit, M. A., R. Gosselink, T. Troosters, K. De Paepe, and M. Decramer. 2002. "Resistance versus Endurance Training in Patients with COPD and Peripheral Muscle Weakness." *European Respiratory Journal* 19 (6). European Respiratory Society: 1072–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00287102>.
- Spruit, Martijn A., Sally J. Singh, Chris Garvey, Richard ZuWallack, Linda Nici, Carolyn Rochester, Kylie Hill, et al. 2013. "An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188 (8): e13–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>.
- St Croix, C. M., B. J. Morgan, T. J. Wetter, and J. A. Dempsey. 2000. "Fatiguing Inspiratory Muscle Work Causes Reflex Sympathetic Activation in Humans." *Journal of Physiology* 529 (2): 493–504. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x>.

- “Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms.” 1960. *British Medical Journal* 2 (5213). BMJ Publishing Group: 1665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098438/>.
- Stark-Leyva, Kristy N., Ken C. Beck, and Bruce D. Johnson. 2004. “Influence of Expiratory Loading and Hyperinflation on Cardiac Output during Exercise.” *Journal of Applied Physiology* 96 (5). American Physiological Society: 1920–27. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00756.2003>.
- Stein, David A., Bernard L. Bradley, and Warren C. Miller. 1982. “Mechanisms of Oxygen Effects on Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Chest* 81 (1): 6–10. <https://doi.org/10.1378/chest.81.1.6>.
- Struik, F. M., R. T.M. Sprooten, H. A.M. Kerstjens, G. Bladder, M. Zijnen, J. A. Sin, N. A.M. Cobben, J. M. Vonk, and P. J. Wijkstra. 2014. “Nocturnal Non-Invasive Ventilation in Copd Patients with Prolonged Hypercapnia after Ventilatory Support for Acute Respiratory Failure: A Randomised, Controlled, Parallel-Group Study.” *Thorax* 69 (9). BMJ Publishing Group: 826–34. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205126>.
- Struik, F M, Y Lacasse, R S Goldstein, H A M Kerstjens, and P J Wijkstra. 2014. “Nocturnal Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Stable COPD: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis.” *Respiratory Medicine* 108 (2). Elsevier: 329–37. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.007>.
- Struik, Fransien M, Yves Lacasse, Roger Goldstein, Huib A.M. Kerstjens, and Peter J Wijkstra. 2013. “Nocturnal Non-Invasive Positive Pressure Ventilation for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, June. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002878.pub2>.
- Swallow, E. B., H. R. Gosker, K. A. Ward, A. J. Moore, M. J. Dayer, N. S. Hopkinson, A. M. W. J. Schols, J. Moxham, and M. I. Polkey. 2007. “A Novel Technique for Nonvolitional Assessment of Quadriceps Muscle Endurance in Humans.” *Journal of Applied Physiology* 103 (3). American Physiological Society: 739–46. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00025.2007>.
- Swallow, Elisabeth B., Diana Reyes, Nicholas S. Hopkinson, William D.C. Man, Raphaël Porcher, Edward J. Cetti, Alastair J. Moore, John Moxham, and Michael I. Polkey. 2007. “Quadriceps Strength Predicts Mortality in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Thorax* 62 (2): 115–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062026>.
- Swallow, Elisabeth B, Diana Reyes, Nicholas S Hopkinson, William D-C Man, Raphaël Porcher, Edward J Cetti, Alastair J Moore, John Moxham, and Michael I Polkey. 2007. “Quadriceps Strength Predicts Mortality in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Thorax* 62 (2): 115–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062026>.
- Taivassalo, Tanja, and Sabah N.A. Hussain. 2016. “Contribution of the Mitochondria to Locomotor Muscle Dysfunction in Patients with COPD.” *Chest* 149 (5). Elsevier B.V.: 1302–12. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.021>.
- Thomas, Mike, Marc Decramer, and Denis E O’Donnell. 2013. “No Room to Breathe: The Importance of Lung Hyperinflation in COPD.” *Primary Care Respiratory Journal* 22 (1). Nature Publishing Group: 101–11. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00025>.
- Toledo, Andreza, Audrey Borghi-Silva, Luciana Maria Malosá Sampaio, Karla Paiva Ribeiro, Vilmar Baldissera, and Dirceu Costa. 2007. “The Impact of Noninvasive Ventilation during the Physical Training in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).” *Clinics* 62 (2): 113. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000200004>.
- Troosters, T., J. Vilaro, R. Rabinovich, A. Casas, J. A. Barberà, R. Rodriguez-Roisin, and J. Roca. 2002. “Physiological Responses to the 6-Min Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *European Respiratory Journal* 20 (3). European Respiratory Society: 564–69. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.02092001>.
- Troosters, Thierry, and Heleen Demeyer. 2015. “Physical Inactivity as a Missing Link in Understanding the Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1123ED>.

- Tuder, Rubin M., Jeong H. Yun, Anil Bhunia, and Iwona Fijalkowska. 2007. "Hypoxia and Chronic Lung Disease." *Journal of Molecular Medicine* 85 (12). Springer-Verlag: 1317–24. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0280-4>.
- Tufvesson, Ellen, Marie Ekberg, and Leif Bjermer. 2013. "Inflammatory Biomarkers in Sputum Predict COPD Exacerbations." *Lung* 191 (4). Springer US: 413–16. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9473-5>.
- Tung, Lan Fang, Sheng Yeh Shen, Hui Hsuan Shih, Yen Ting Chen, Chia Te Yen, and Shu Chuan Ho. 2020. "Effect of High-Flow Nasal Therapy during Early Pulmonary Rehabilitation in Patients with Severe AECOPD: A Randomized Controlled Study." *Respiratory Research* 21 (1). BioMed Central Ltd.: 84. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1328-z>.
- Valbuza, Juliana Spelta, Márcio Moysés De Oliveira, Cristiane Fiquene Conti, Lucila Bizari F. Prado, Luciane Bizari Coin De Carvalho, and Gilmar Fernandes Do Prado. 2010. "Methods for Increasing Upper Airway Muscle Tonus in Treating Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review." *Sleep and Breathing*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0377-9>.
- Van't Hul, A, R Gosselink, P Hollander, P Postmus, and G Kwakkel. 2006. "Training with Inspiratory Pressure Support in Patients with Severe COPD." *The European Respiratory Journal* 27 (1): 65–72. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00036505>
- Van't Hul, Aj, R. Gosselink, P. Hollander, P. Postmus, and G. Kwakkel. 2004. "Acute Effects of Inspiratory Pressure Support during Exercise in Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 23 (1): 34–40. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00016903>.
- Vandewalle, Henry. 2000. "Au-Delà Du Principe de Surcompensation." *Les Cahiers de l'INSEP* 27 (1). PERSEE Program: 17–28. <https://doi.org/10.3406/insep.2000.1532>.
- Vassilakopoulos, Theodoros, Maziar Divangahi, George Rallis, Osama Kishta, Basil Petrof, Alain Comtois, and Sabah N. A. Hussain. 2004. "Differential Cytokine Gene Expression in the Diaphragm in Response to Strenuous Resistive Breathing." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 (2): 154–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1071OC>.
- Verges, Samuel, Damien Bachasson, and Bernard Wuyam. 2010. "Effect of Acute Hypoxia on Respiratory Muscle Fatigue in Healthy Humans." *Respiratory Research* 11 (1). Respir Res. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-109>.
- Vermeeren, M A, A M Schols, and E F Wouters. 1997. "Effects of an Acute Exacerbation on Nutritional and Metabolic Profile of Patients with COPD." *The European Respiratory Journal* 10 (10). European Respiratory Society: 2264–69. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10102264>.
- Vestbo, Jørgen, Eva Prescott, Thomas Almdal, Morten Dahl, Børge G. Nordestgaard, Teis Andersen, Thorkild I. A. Sørensen, and Peter Lange. 2006. "Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173 (1). American Thoracic Society: 79–83. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-969oc>.
- Vitacca, Michele, and Nicolino Ambrosino. 2018. "Non-Invasive Ventilation as an Adjunct to Exercise Training in Chronic Ventilatory Failure: A Narrative Review." *Respiration*. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000493691>.
- Vitacca, Michele, Dicle Kaymaz, Barbara Lanini, Guido Vaghegini, Pinar Ergün, Francesco Gigliotti, Nicolino Ambrosino, and Mara Paneroni. 2018. "Non-Invasive Ventilation during Cycle Exercise Training in Patients with Chronic Respiratory Failure on Long-Term Ventilatory Support: A Randomized Controlled Trial." *Respirology* 23 (2). John Wiley & Sons, Ltd (10.1111): 182–89. <https://doi.org/10.1111/resp.13181>.
- Vitacca, Michele, Irene Pietta, Marta Lazzeri, and Mara Paneroni. 2019. "Effect of High-Flow Nasal Therapy during Exercise Training in COPD Patients with Chronic Respiratory Failure: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial." *Trials* 20 (1). BioMed Central Ltd.: 336. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3440-2>.

- Vivodtzev, Isabelle, Jean Louis Pépin, Gabrielle Vottero, Valerie Mayer, Bernard Porsin, Patrick Lévy, and Bernard Wuyam. 2006. "Improvement in Quadriceps Strength and Dyspnea in Daily Tasks after 1 Month of Electrical Stimulation in Severely Deconditioned and Malnourished COPD." *Chest* 129 (6). American College of Chest Physicians: 1540–48. <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1540>.
- Vogelmeier, Claus F., Gerard J. Criner, Fernando J. Martinez, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome R. Celli, et al. 2017. "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary." *European Respiratory Journal* 49 (3). European Respiratory Society: 1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>.
- Vogiatzis, I., S. Nanas, and C. Roussos. 2002. "Interval Training as an Alternative Modality to Continuous Exercise in Patients with COPD." *European Respiratory Journal* 20 (1): 12–19. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.01152001>.
- Vogiatzis, Ioannis, Dimitris Athanasopoulos, Helmut Habazettl, Andrea Aliverti, Zafiris Louvaris, Evgenia Cherouveim, Harrieth Wagner, Charis Roussos, Peter David Wagner, and Spyros Zakynthinos. 2010. "Intercostal Muscle Blood Flow Limitation during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (9). American Thoracic Society: 1105–13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0172OC>.
- Vogiatzis, Ioannis, Nikolaos Chynkiamis, Matthew Armstrong, Nicholas Lane, Tom Hartley, William Gray, and Stephen Bourke. 2019. "Intermittent Use of Portable NIV Increases Exercise Tolerance in COPD: A Randomised, Cross-Over Trial." *Journal of Clinical Medicine* 8 (1). MDPI AG: 94. <https://doi.org/10.3390/jcm8010094>.
- Vogiatzis, Ioannis, Helmut Habazettl, Andrea Aliverti, Dimitris Athanasopoulos, Zafeiris Louvaris, Antonella Lomauro, Harrieth Wagner, Charis Roussos, Peter D. Wagner, and Spyros Zakynthinos. 2011. "Effect of Helium Breathing on Intercostal and Quadriceps Muscle Blood Flow during Exercise in COPD Patients." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 300 (6). American Physiological Society Bethesda, MD: 1549–59. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2010>.
- Vogiatzis, Ioannis, Gerasimos Terzis, Grigoris Stratakos, Evgenia Cherouveim, Dimitris Athanasopoulos, Stauroula Spetsioti, Ioannis Nasis, Panagiota Manta, Charis Roussos, and Spyros Zakynthinos. 2011. "Effect of Pulmonary Rehabilitation on Peripheral Muscle Fiber Remodeling in Patients with COPD in GOLD Stages II to IV." *Chest* 140 (3). American College of Chest Physicians: 744–52. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3058>.
- Wadell, K., K. Henriksson-Larsén, and R. Lundgren. 2001. "Physical Training with and without Oxygen in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exercise-Induced Hypoxaemia." *Journal of Rehabilitation Medicine* 33 (5). J Rehabil Med: 200–205. <https://doi.org/10.1080/165019701750419581>.
- Wagner, P. D. 2008. "The Biology of Oxygen." In *European Respiratory Journal*, 31:887–90. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155407>.
- WAGNER, Peter D. 2006. "Skeletal Muscles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Deconditioning, or Myopathy?" *Respirology* 11 (6). John Wiley & Sons, Ltd: 681–86. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00939.x>.
- Wang, Tyng-Guey, Yen-Ho Wang, Fu-Tan Tang, Kwan-Hwa Lin, and I-Nan Lien. 2002. "Resistive Inspiratory Muscle Training in Sleep-Disordered Breathing of Traumatic Tetraplegia." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 83 (4). W.B. Saunders: 491–96. <https://doi.org/10.1053/APMR.2002.30937>.
- Ward, Christopher P, Kaki M York, and John G McCoy. 2012. "Risk of Obstructive Sleep Apnea Lower in Double Reed Wind Musicians." *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8 (3). American Academy of Sleep Medicine: 251–55. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1906>.
- Wasserman, Karlman. 1982. "Dyspnea on Exertion: Is It the Heart or the Lungs?" *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 248 (16). American Medical Association: 2039–43. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330160083033>.

- West, John B. (John Burnard), C T Dollery, and A Naimark. 1964. "Distribution of Blood Flow in Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures." *Journal of Applied Physiology* 19 (July): 713–24. <https://doi.org/10.1152/jappl.1964.19.4.713>.
- Whipp, B. J., S. A. Ward, and K. Wasserman. 1984. "Ventilatory Responses to Exercise and Their Control in Man." *American Review of Respiratory Disease*. American Lung Association . <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.129.2p2.s17>.
- Whipp, B J, and S A Ward. 1982. "Cardiopulmonary Coupling during Exercise." *Journal of Experimental Biology* 100 (1).
- Whittom, F, J Jobin, P M Simard, P Leblanc, C Simard, S Bernard, R Belleau, and F Maltais. 1998. "Histochemical and Morphological Characteristics of the Vastus Lateralis Muscle in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30 (10): 1467–74. <https://doi.org/10.1097/00005768-199810000-00001>.
- Whittom, François, Jean Jobin, Pierre Michel Simard, Pierre Leblanc, Clermont Simard, Sarah Bernard, Roger Belleau, and François Maltais. 1998. "Histochemical and Morphological Characteristics of the Vastus Lateralis Muscle in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30 (10): 1467–74. <https://doi.org/10.1097/00005768-199810000-00001>.
- "WHO | Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." 2017. WHO. World Health Organization.
- Wijkstra, Peter J., Yves Lacasse, Gordon H. Guyatt, Ciro Casanova, Peter C. Gay, Jeffrey Meecham Jones, and Roger S. Goldstein. 2003. "A Meta-Analysis of Nocturnal Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Stable COPD." *Chest*. American College of Chest Physicians. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.337>.
- Woodcock, A. A., E. R. Gross, and D. M. Geddes. 1981. "OXYGEN RELIEVES BREATHLESSNESS IN 'PINK PUFFERS.'" *The Lancet* 317 (8226). Elsevier: 907–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91612-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91612-3).
- Wouters, E. F. M. 2005. "Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Proceedings of the American Thoracic Society* 2 (1): 26–33. <https://doi.org/10.1513/pats.200408-039MS>.
- Wu, Chih-Wei, Po-Chun Hsieh, Mei-Chen Yang, I-Shiang Tzeng, Yao-Kuang Wu, and Chou-Chin Lan. 2019. "<p>Impact Of Peak Oxygen Pulse On Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</P>." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 14 (November). Dove Medical Press Ltd.: 2543–51. <https://doi.org/10.2147/COPD.S224735>.
- Wu, Xu, Xianglin Hu, Weiping Hu, Guiling Xiang, and Shanqun Li. 2020. "Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Exercise Capacity and Quality of Life in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Bioscience Reports* 40 (5). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/BSR20191912>.
- Wuyam, B, JF Payen, P Levy, H Bensaidane, H Reutenauer, JF Le Bas, and AL Benabid. 1992. "Metabolism and Aerobic Capacity of Skeletal Muscle in Chronic Respiratory Failure Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *European Respiratory Journal* 5 (2).
- Young, A. 1983. "Rehabilitation of Patients with Pulmonary Disease." *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 12 (3): 410–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378052>.
- Zhou, Lu-qian, Xiao-ying Li, Li-li Guan, Jian-hua Chen, Bing-peng Guo, Wei-liang Wu, Ya-ting Huo, et al. 2017. "Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation with Built-in Software in Stable Hypercapnic COPD: A Short-Term Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 12 (April). Dove Medical Press Ltd.: 1279–86. <https://doi.org/10.2147/COPD.S127540>.
- Zysman, M., F. Chabot, P. Devillier, B. Housset, C. Morelot-Panzini, and N. Roche. 2016. "Pharmacological Treatment Optimization for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française." *Revue Des Maladies Respiratoires* 33 (10). Elsevier Masson SAS: 911–36. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.004>.

# **ANNEXES**



## **Annexe 1 :**

### **Etude 3 : Impact du Renforcement des muscles Inspiratoires du Coronarien sur les Apnées/hypopnées Obstructives du Sommeil. Etude RICAOS**

Bien que cette étude ne concerne pas la réhabilitation des patients BPCO, le réentraînement à l'effort des muscles respiratoires fait partie de l'arsenal thérapeutique s'appliquant à la réhabilitation pulmonaire. Le syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil concerne aussi la population des patients BPCO avec un impact majeur dans la morbi-mortalité dans cette population. D'autre part, du fait de mon approche de professionnel de la rééducation, et kinésithérapeute des deux services de réhabilitation cardiaque et respiratoire, mon sens du bénéfice à apporter aux patients m'a conduit à initier avec mes collègues cette étude hors de mon cursus doctoral. C'est pour ces raisons que les résultats partiels de cette étude sont présentés ici.

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet de communications affichées au cours des congrès suivants: Journées Nationales du Groupe Exercice Réadaptation et Sport (GERS) en septembre 2017, au congrès mondial de rééducation (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, ISPRM) à Paris en juillet 2018 et au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Paris en septembre 2018 dont l'abstract est le suivant.

**Impact of Inspiratory Muscle Training on Obstructive Sleep Apnea in Coronary Artery Disease Patients. The RICAOS study: preliminary results.**

**P. Labeix, M. Berger, H. Iddir, F. Roche, D. Hupin**

Obstructive Sleep Apnea (OSA) affects 5% of the adult population and its prevalence is up to 13 times higher in coronary artery disease (CAD) patients. However, OSA in this population is less symptomatic, leading to lower adherence to positive airway pressure (CPAP). While oropharyngeal exercise showed significant decrease in apnea hypopnea index (AHI) in patients with moderate OSA, there were no studies testing the impact of specific inspiratory muscle training (IMT).

The aim of our study was to assess the effectiveness of IMT on AHI reduction in CAD patients with moderate OSA and engaged in a cardiac rehabilitation program post-infarction.

We included patients involving in a cardiac rehabilitation program after infarction, presenting an AHI between 15 and 30. Patients were randomized in a 1:1 allocation in a control group (CTL - classic training) or in an IMT group (classic training + IMT). IMT consisted in an inspiration into a device allowing the air to pass during the inspiration only according to the force developed. The resistance applied was 70% of the maximum inspiratory pressure (Pimax). Patients in the IMT group perform 2 sets of 30 breaths a day, 6 days a week for 2 months.

We included 20 patients ( $59\pm 10$  years;  $BMI=27\pm 3$  kg/m<sup>2</sup>). All the patients showed a significant decrease in AHI after rehabilitation ( $21.5\pm 5.1$  to  $16.3\pm 7.8$ ,  $p<0.009$ ). The IMT group ( $n=10$ ) significantly improved Pimax ( $p<0.05$ ) and had a significant decrease of AHI by 25% ( $-8.7$ ,  $p=0.02$ ). In the CTL group ( $n=10$ ), AHI decreased by 23% ( $-5.2$ ;  $p=0.1$ ).

A specific IMT during cardiac rehabilitation contributes to reduce significantly AHI in coronary patients with moderate OSA.

# Impact of Inspiratory Muscle Training on Obstructive Sleep Apnea in coronary patients.

## The RICAOS study : preliminary results.

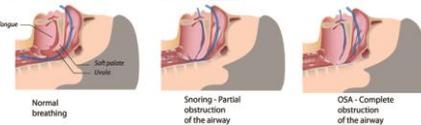


LABEIX P.<sup>1-2</sup> PT, MSc, BERGER M.<sup>1-3</sup> PhD, BADET L.<sup>3</sup> BSc, IDDIR H.<sup>1-3</sup>, ROCHE F.<sup>1-3</sup> MD, PhD, HUPIN D.<sup>1-2</sup> MD, PhD.

<sup>1</sup>CHU Saint-Etienne, Service de physiologie clinique et de l'exercice, centre VISAS - Saint-Etienne (France), <sup>2</sup>Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, EA7424, F-42023 - Saint-Etienne (France), <sup>3</sup>Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, Laboratoire SNA-EPIS 4607 - système Nerveux Autonome - Saint-Etienne (France).

### Introduction

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) affects 2 to 5% of the adult population,<sup>1</sup> and its prevalence is 13 times higher in coronary artery disease (CAD) patients.<sup>2</sup> However, the semiology of OSA in this population is less suggestive, leading to under diagnosis and lower adherence to CPAP treatment. Therefore, it seems important to propose alternative solution for these patients.



Patients with OSA have neurogenic changes in the genioglossus<sup>3</sup>. Oropharyngeal exercises showed significant decrease in apnea hypopnea index (AHI) in patients with moderate OSA<sup>4</sup>. While upper airway dilator muscles are activated in response to a bout of pressure threshold IMT<sup>5</sup>, **there were no studies testing the impact of specific inspiratory muscle training (IMT) on OSA severity.**

### Objectives

The aim of our study was then to assess the effectiveness of IMT on AHI reduction in CAD patients with moderate OSA and engaged in a cardiopulmonary (post-myocardial infarction) rehabilitation program.

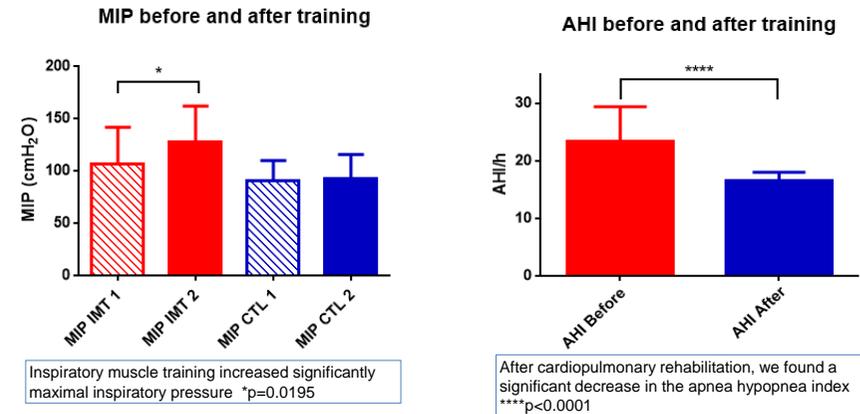
### Material and method

- CAD patients involving in a cardiac rehabilitation program,
- Free of treated/recognized OSA, presenting an AHI between 15 and 30.
- Randomize:
  - Control group (CTL) : classic training 3 times a week
  - IMT group : classic training 3 times a week + IMT 6 times a week
- Inspiratory Muscle Training : 2 sets of 30 breaths a day, 6 days a week for 2 months. Resistance = 70% of the maximum inspiratory pressure (MIP).

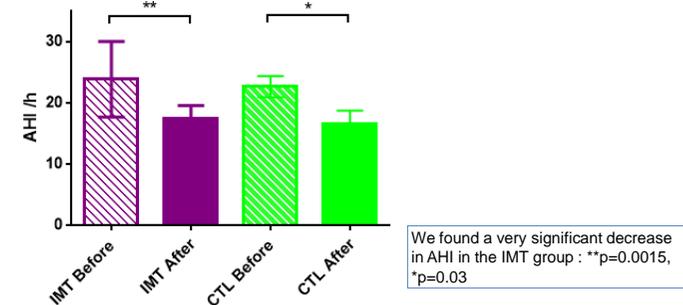
Patients characteristics

	IMT group (mean±SD)	CTL group (mean±SD)	P value
gender (M/F)	9/3	11/0	
age (année)	61 ± 10	58 ± 8	0.62
height (cm)	169 ± 11	175 ± 7	0.11
weight (kg)	78 ± 14	82 ± 13	0.56
BMI	27.2 ± 3.4	26.8 ± 3.0	0.50
neck size (cm)	40 ± 3	40 ± 3	0.56
FEV-1 %	108 ± 14	99 ± 13	0.30
VO2 (ml/min/kg)	23.0 ± 3.6	20.1 ± 4.1	0.31
Pmax (Watt)	130 ± 60	118 ± 51	0.54
AHI (/h)	23.8 ± 6.2	22.0 ± 5.9	0.59
MIP (%)	108 ± 40	81 ± 18	*0.05
MEP (%)	106 ± 47	79 ± 14	0.07

### Results



AHI in groups before and after training



### Conclusions

Cardiac rehabilitation reduced significantly AHI in coronary patients with moderate OSA. No additional benefits were observed with inspiratory muscle training to date compared to conventional exercise training. However, magnitude of the decrease in OSA severity could be enhanced according to implementation of specific inspiratory muscle training in this population. Further research is needed to determine which patients benefit more of this alternative therapy.

### Bibliography

1. Haute Autorité de Santé - The place of and conditions for carrying out polysomnography and respiratory polygraphy in sleep disorders - 2012.
2. Mehra R. et al. Sleep apnea in acute coronary syndrome: High prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med.* 1 sept 2006;7(6):521-8.
3. Sabrosky JP et al. Neurogenic Changes in the Upper Airway of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 14;185(3):322-9.
4. Guimarães KC et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2009;179(10):962-6.
5. How S et al 2007. "Acute and Chronic Responses of the Upper Airway to Inspiratory Loading in Healthy Awake Humans: An MRI Study." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 157 (2-3). Elsevier: 270-80.

Cette étude est également le sujet d'un mémoire de Master 2 suivi par Melle Amandine Zellag en 2019-2020. Les résultats présentés ci-après ne sont pas définitifs, tous les patients n'ayant pas été encore inclus. Ces résultats sont issus de l'analyse de Melle Zellag et dont je suis directeur de mémoire.

### **Impact du Renforcement des muscles Inspiratoires du Coronarien sur les Apnées/hypopnées Obstructives du Sommeil. Etude RICAOS**

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) touche jusqu'à 5% de la population générale. Il se caractérise par à un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil et qui vont induire des épisodes d'interruptions (apnées) ou de réductions (hypopnées) de la ventilation pendant le sommeil.

Sa prévalence est multipliée par 13 chez le coronarien, mais il se caractérise aussi par une pauvreté sémiologique. Si l'intérêt du traitement par PPC chez le sujet non coronarien symptomatique (sommolence diurne et/ou 2 signes cliniques avec Index d'Apnée Hypopnée (IAH)  $\geq 20$ ) paraît acquis, le traitement par PPC d'un patient coronarien asymptomatique entraîne une faible adhésion du fait d'une absence de retentissement clinique. Dans les traitements préconisés, l'avancée mandibulaire ou la chirurgie peuvent être proposés pour des SAHOS modérés (IAH entre 15 et 29.9) ou pour des patients peu symptomatiques mais les résultats sont très variables.

La pathogenèse de SAHOS pourrait être expliquée par un relâchement excessif de l'oropharynx (langue, voile du palais et paroi latérale du pharynx), Eckert et al. décrivent une faiblesse de la réactivité des muscles dilateurs du pharynx (Eckert et al. 2013). En conséquence, différentes études ont exploré le bénéfice d'exercices spécifiques ciblant la cavité buccale, la langue et les structures oropharyngées afin de traiter le SAHOS (Valbuza et al. 2010). D'autres auteurs se sont intéressés aux exercices expiratoires pour diminuer l'IAH, ainsi, certains joueurs d'instrument à vent présentent moins de troubles du sommeil que les autres musiciens (Ward et al. 2012), Puhan et al. ont montré l'intérêt du digeridoo pour diminuer le SAHOS (Puhan et al. 2006). Or il a été montré aussi que la faiblesse des muscles inspiratoires (diaphragme et muscles intercostaux en particulier) explique les troubles du sommeil de patients tétraplégiques. Wang et al. ont ainsi démontré l'influence du renforcement de ces muscles inspiratoires sur les paramètres

sanguins (diminution significative du temps de  $SpO_2 < 90\%$  et diminution du temps de  $TcPCO_2 > 48\text{mmHg}$ ) de patients tétraplégiques présentant des troubles du sommeil, mais sans mesure de l'IAH (Wang et al. 2002). Une explication possible de ces changements du fait que les muscles dilatateurs des voies aériennes et en particulier le génioglosse seraient activés par un exercice de renforcement des muscles inspiratoires chez des sujets sains (How et al. 2007)

L'étude RICAOS a pour objectif d'évaluer la pertinence d'un renforcement des muscles inspiratoires sur la réduction de l'IAH chez le patient coronarien ayant un SAHOS modéré (IAH entre 15 et 30) et déjà engagé dans un programme de réhabilitation cardiaque post-infarctus.

### **Matériels et méthodes**

Les patients sont randomisés dans deux groupes : un groupe contrôle bénéficiant d'un réentraînement classique (CTL) et un groupe réentraînement bénéficiant en plus d'un réentraînement spécifique des muscles inspiratoires (IMT).

Le réentraînement classique comporte 20 séances de 90 minutes d'exercice, à raison de 3 séances par semaine pendant 7 semaines. Le contenu d'une séance est principalement constitué d'un entraînement au seuil ventilatoire sur vélo ou tapis roulant pendant 30 minutes. Pour le groupe IMT, le dispositif de renforcement des muscles inspiratoires est un petit appareil doté d'un embout buccal et d'une valve qui ne laisse passer l'air qu'en fonction d'une dépression initiée par les muscles inspiratoires (PowerBreathe®, Warwickshire, UK). La première séance sert d'apprentissage et de calibration de l'appareil. Pour le réglage initial, le patient inspire dans l'appareil contre une résistance égale à 50% de sa P<sub>Imax</sub> (mesurée à l'inclusion par PowerBreathe KH2), la résistance est augmentée progressivement jusqu'à obtenir la résistance maximale (RM) pour laquelle la valve ne s'ouvre plus. Il est demandé aux patients du groupe IMT de réaliser deux séries de 30 inspirations à une résistance égale à 70% de RM, 6 jours par semaine, durant toute la période de réhabilitation cardiaque. Un total de 72 séances d'IMT doit être réalisé par le patient. Ses jours de présence en réhabilitation cardiaque, le patient effectue une séance de renforcement respiratoire sous supervision. Cette supervision lors des venues du patient en rééducation permet également de réévaluer la résistance de l'appareil afin de prendre en compte le bénéfice du réentraînement et conserver une résistance à 70% de 1RM. Les séances étant en partie réalisées à domicile,

il est demandé aux patients de tenir un cahier de réentraînement inspiratoire avec indication de la date et de la difficulté à réaliser la séance.

L'IAH est calculé à partir d'une polygraphie ventilatoire réalisée à l'inclusion et reproduite à la fin du protocole.

### Résultats préliminaires

Quarante patients ont été inclus dans l'étude, 7 patients ne participent pas au calcul. Dans le groupe CTL un patient est exclu sur erreur d'inclusion et un patient pour données incomplètes. Dans le groupe IMT un patient est exclu sur erreur d'inclusion, 2 pour données incomplètes et 2 pour ne pas avoir suivi l'ensemble du réentraînement des muscles inspiratoires. L'analyse statistique se porte donc sur 15 patients pour le groupe IMT et 17 pour le groupe CTL. Nous ne retrouvons pas de différences significatives entre les groupes concernant les caractéristiques démographiques, anthropométriques ou cliniques (table 1). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type.

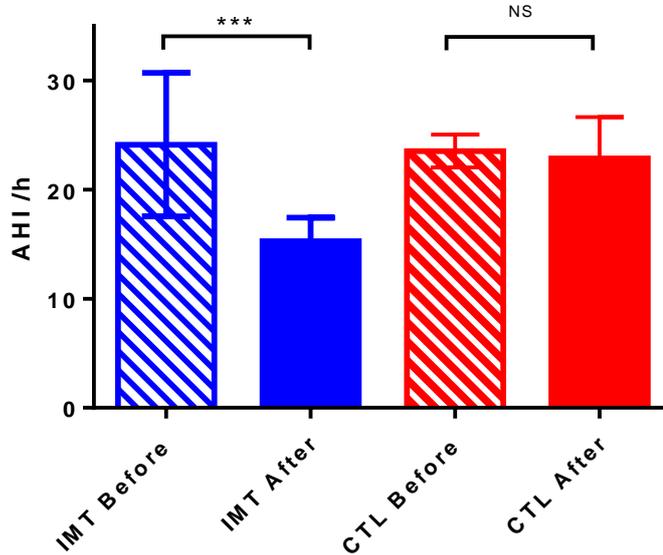
	Groupe CTL	Groupe IMT	p value
Genre (H/F)	16/ 1	11/ 4	
Age (année)	59.4 $\pm$ 10.1	58.3 $\pm$ 7.4	0.73
Taille (cm)	173.9 $\pm$ 8.2	168.9 $\pm$ 10.2	0.13
Poids (kg)	91.6 $\pm$ 22.1	80.1 $\pm$ 11.9	0.26
Indice de masse corporelle	30.2 $\pm$ 5.8	28.2 $\pm$ 3.9	0.50
Tour de cou (cm)	41 $\pm$ 2.8	39 $\pm$ 4.3	0.45
VEMS (L)	3.2 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.8	0.64
VEMS % pred	97.2 $\pm$ 19.1	99.0 $\pm$ 13.7	0.78
Pimax (cmH <sub>2</sub> O)	89.3 $\pm$ 15.9	104.6 $\pm$ 30.4	0.09
Pimax % pred	94.5 $\pm$ 21.8	109.9 $\pm$ 33.6	0.43
IAH total (/heure)	23.5 $\pm$ 6.2	24.1 $\pm$ 6.6	0.80
IDO (/heure)	22.6 $\pm$ 7.0	24.0 $\pm$ 6.8	0.57
VO <sub>2</sub> max Spé (ml <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	20.6 $\pm$ 4.3	22.1 $\pm$ 4.4	0.40
Puissance maximale (Watt)	140.5 $\pm$ 29.2	148.8 $\pm$ 36.9	0.52

Table 1 : caractéristiques des patients, les valeurs sont données en moyennes  $\pm$  écart-type.

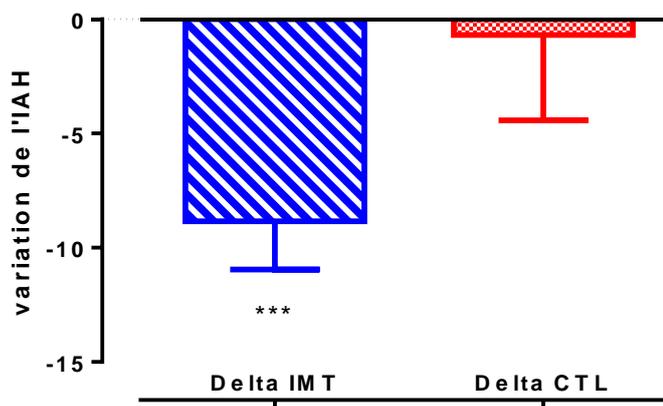
### Résultats sur le sommeil

Pour le groupe total, les résultats montrent une diminution significative de l'IAH de  $-4.5$  événements par heure, ( $23.8 \pm 6.3$  avant programme et  $19.3 \pm 13.2$  après rééducation;  $p=0.0015$ ). Dans le groupe IMT, nous observons une diminution significative de l'IAH de  $-8.9 \pm 1.7$  ( $p=0.0002$ ) événements par heure. Dans le groupe

CTL, on observe une diminution non significative de l'IAH ( $-0.7 \pm 9.5$ ,  $p=0.29$ ) (graphique 1). La différence entre les deux groupes montre une différence non significative en faveur du groupe IMT ( $p=0.077$ ) (graphique 2).



Graphique 1 : modification de l'index d'apnée hypopnée (IAH) dans les deux groupes. Baisse significative dans le groupe entraînement (IMT) avant (Before) et après réentraînement (After);  $p=0.0002$ . Baisse non significative dans le groupe contrôle (CTL).



Graphique 2 : Variation de l'Index d'apnée/hypopnée (IAH) après réhabilitation cardiaque. Baisse de  $-8.9 \pm 1.7$  ( $p=0.0002$ ) pour le groupe entraînement des muscles inspiratoires (IMT) et baisse de  $-0.7 \pm 9.5$  ( $p=0.29$ ) pour le groupe contrôle (CTL). Différence entre les deux groupes non significative ( $p=0.077$ ).

Pour l'index de désaturation nocturne, nous retrouvons les mêmes différences de résultat. Pour le groupe complet l'IDO diminue significativement de  $-4.3 \pm 13$  ( $p=0.002$ ) événements par heure. Seul le groupe IMT montre une amélioration significative de l'IDO,  $-8.7 \pm 2.2$  ( $p=0.0001$ ) événements/h versus le groupe contrôle ( $-0.2 \pm 15.7$ ;  $p=0.36$ ). Entre les deux groupes, la variation de l'IDO est statistiquement non significative ( $p=0.077$ ).

### **Résultats sur la force des muscles inspiratoires**

Les patients du groupe IMT améliorent significativement la force des muscles inspiratoires,  $102.1 \pm 29.9$  cmH<sub>2</sub>O avant entraînement et  $121.1 \pm 33.9$  cmH<sub>2</sub>O après entraînement ( $p=0,014$ ). Les patients du groupe CTL améliorent non significativement la Pimax ( $p=0,3$ ). Montrant l'efficacité de l'entraînement des muscles inspiratoire avec le PowerBreathe®.

### **Conclusions et Perspectives**

Ce jour, nous ne pouvons pas conclure que l'entraînement des muscles respiratoires en plus d'un réentraînement à l'effort apporte un avantage supplémentaire dans la diminution des syndromes d'apnées/hypopnées du sommeil. Cependant, nous pouvons noter une amélioration significative de l'IAH et de l'IDO seulement pour le groupe IMT, et une tendance à la significativité entre les deux groupes. Il manque encore des patients à inclure afin de pouvoir conclure définitivement sur un bénéfice potentiel ou non de cette thérapeutique, en effet le calcul d'effectif demande une inclusion de 48 patients, il manque donc 8 patients à inclure pour statuer.

A la suite de ses premières données encourageantes, nous avons déposé pour un Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP), un protocole sensiblement similaire incluant 170 patients atteints de SAOS modéré. Cette étude propose d'évaluer dans la population générale l'efficacité d'un entraînement des muscles inspiratoires. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée en double aveugle, avec évaluation de l'index d'apnée/hypopnée avant et après 12 semaines d'entraînement des muscles inspiratoires pour le groupe test ou entraînement sham pour le groupe contrôle. L'évaluation de l'IAH sera réitérée à 9 mois puis à 12 mois post entraînement.

## **Annexe 2**

### Les questionnaires

1/ Le questionnaire VQ11 est composé de 11 questions et évalue 3 domaines que sont : l'état fonctionnel, l'état psychologique et une composante relationnelle.

## Questionnaire de qualité de vie - VQ11

# Questionnaire de qualité de vie **BPCO-VQ11**

Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

Les phrases suivantes expriment des sentiments sur les conséquences d'une maladie respiratoire. Pour chacune, cochez l'intensité qui vous correspond le mieux maintenant. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Entièrement
<b>1</b>	Je souffre de mon essoufflement	<input type="checkbox"/>				
<b>2</b>	Je me fais du souci pour mon état respiratoire	<input type="checkbox"/>				
<b>3</b>	Je me sens incompris(e) par mon entourage	<input type="checkbox"/>				
<b>4</b>	Mon état respiratoire m'empêche de me déplacer comme je le voudrais	<input type="checkbox"/>				
<b>5</b>	Je suis somnolent(e) dans la journée	<input type="checkbox"/>				
<b>6</b>	Je me sens incapable de réaliser mes projets	<input type="checkbox"/>				
<b>7</b>	Je me fatigue rapidement dans les activités de la vie quotidienne	<input type="checkbox"/>				
<b>8</b>	Physiquement, je suis insatisfait(e) de ce que je peux faire	<input type="checkbox"/>				
<b>9</b>	Ma maladie respiratoire perturbe ma vie sociale	<input type="checkbox"/>				
<b>10</b>	Je me sens triste	<input type="checkbox"/>				
<b>11</b>	Mon état respiratoire limite ma vie affective	<input type="checkbox"/>				

S'il vous plaît, vérifiez d'avoir répondu à chaque question. En vous remerciant,

	Somme
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<b>Total</b>	





2/ Le questionnaire de Ricci & Gagnon : évalue à travers 9 questions la sédentarité du patient.



## EXAMEN PÉRIODIQUE DE SANTÉ

# QUESTIONNAIRE RICCI & GAGNON

## TEST D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ

D'après J. Ricci et L. Gagnon, université de Montréal, modifié par F. Laureys et J.M. Séné.

Le questionnaire d'auto-évaluation permet de déterminer votre profil : Inactif, actif ou très actif ?

Calculez en additionnant le nombre de points (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

(A) COMPORTEMENTS SÉDENTAIRES	POINTS					SCORES	
	1	2	3	4	5		
Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc) ?	+ de 5 h <input type="checkbox"/>	4 à 5 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	2 à 3 h <input type="checkbox"/>	Moins de 2h <input type="checkbox"/>		
<b>Total (A)</b>							
(B) ACTIVITÉS PHYSIQUES DE LOISIRS (DONT SPORTS)	1	2	3	4	5	SCORES	
	Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non <input type="checkbox"/>				Oui <input type="checkbox"/>	
	A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois / mois <input type="checkbox"/>	1 fois / semaine <input type="checkbox"/>	2 fois / semaine <input type="checkbox"/>	3 fois / semaine <input type="checkbox"/>	4 fois / semaine <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>		
<b>Total (B)</b>							
(C) ACTIVITÉS PHYSIQUES QUOTIDIENNES	1	2	3	4	5	SCORES	
	Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère <input type="checkbox"/>	Modérée <input type="checkbox"/>	Moyenne <input type="checkbox"/>	Intense <input type="checkbox"/>	Très intense <input type="checkbox"/>	
	En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ?	Moins de 2 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	5 à 6 h <input type="checkbox"/>	7 à 9 h <input type="checkbox"/>	Plus de 10 h <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2 <input type="checkbox"/>	3 à 5 <input type="checkbox"/>	6 à 10 <input type="checkbox"/>	11 à 15 <input type="checkbox"/>	Plus de 16 <input type="checkbox"/>		
<b>Total (C)</b>							
<b>Total (A) + (B) + (C)</b>							

Questionnaire Ricci & Gagnon - novembre 2016

Moins de 18 : Inactif / Entre 18 et 35 : actif / Plus de 35 : très actif





## FICHE D'INTERPRÉTATION DU RÉSULTAT AU QUESTIONNAIRE RICCI ET GAGNON

### À REMETTRE AU CONSULTANT

Résultats du questionnaire d'auto-évaluation qui permet de déterminer votre profil :  
Où en êtes-vous dans votre pratique d'activité physique ?

#### ▪ VOUS AVEZ UN SCORE INFÉRIEUR À 18 :

*« Vous avez le profil d'une personne qui pratique peu d'activité physique, nous vous encourageons à avoir une activité physique régulière pour votre santé.*

*C'est la régularité de l'activité physique qui compte et pas seulement son intensité.*

*Comment ? : saisissez toutes les occasions du quotidien pour bouger ;*

*déplacement à pieds, en vélo..., activités ménagères, petites courses, Jardinages, jeux avec les enfants, promenade avec le chien,...*

*Si vous voulez plus de conseils : saisissez l'occasion !*

*Demander aux professionnels du centre d'examen de santé (infirmière, médecin) de vous en donner. »*

#### ▪ VOUS AVEZ UN SCORE COMPRIS ENTRE 18 ET 35 :

*« Vous avez le profil d'une personne plutôt active, bravo !*

*Continuez ainsi pour garder les bénéfices pour votre santé.*

*Afin de maintenir un bon état de santé, sachez que c'est la régularité d'une activité physique qui compte et pas seulement son intensité. »*

#### ▪ VOUS AVEZ UN SCORE SUPÉRIEUR À 35 :

*« Vous avez le profil d'une personne plutôt très active, bravo ! Attention quand même à ne pas dépasser vos limites !*

*Avez-vous pensé à informer votre médecin traitant de vos activités sportives ?*

*La consultation médicale d'aujourd'hui peut être l'occasion d'en parler. »*



3/ Le COPD Assesement Test (CAT): qui évalue au travers de 8 items la qualité de vie au quotidien des patients BPCO.

Nom:

Date:



## Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

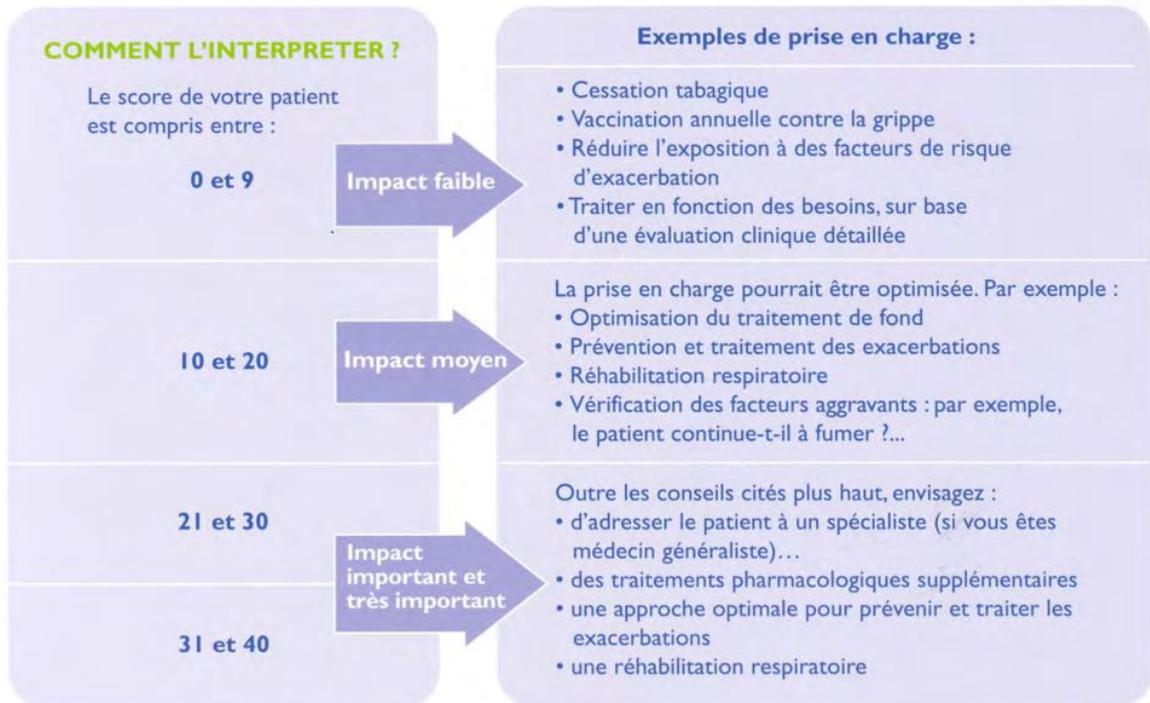
Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple: Je suis très heureux (heureuse)  0  1  2  3  4  5 Je suis très triste

	POINTS
Je ne tousse jamais <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Je tousse tout le temps	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 J'ai la poitrine très oppressée	<input type="text"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e)	<input type="text"/>
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="text"/>
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je dors bien <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je suis plein(e) d'énergie <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="text"/>
	<b>SCORE TOTAL</b> <input type="text"/>

Le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) et le logo sont des marques déposées du laboratoire GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.





4/ Le St Georges's Respiratory questionnaire (SGRQ): est composé de 17 items et évalue 4 composantes : l'impact de la maladie, les symptômes ressenties, l'activité quotidienne et une note totale sur la qualité de vie. Les scores sont donnés en pourcentage du score maximale possible pour chaque composante.

**QUESTIONNAIRE RESPIRATOIRE**  
**du St GEORGE'S HOSPITAL**  
(6 pages à remplir)

identification patient

<b>NOM</b>	
<b>Prénom</b>	
<b>Sexe</b>	Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>
<b>Date de naissance</b>	

questionnaire

<b>Médecin</b>	
<b>Date</b>	

## 1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir **AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS**  
 (Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e)?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	<b>Plus de 3 crises</b> <input type="checkbox"/> <b>3 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>2 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 crise.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Aucune crise.....</b> <input type="checkbox"/>				
<i>(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)</i>					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible?	<b>Une semaine ou plus ....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 jours ou plus.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Moins d'une journée.....</b> <input type="checkbox"/>				
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire?	<b>Aucune journée.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 ou 4 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Presque tous les jours..</b> <input type="checkbox"/> <b>Tous les jours.....</b> <input type="checkbox"/>				
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	<b>oui.....</b> <input type="checkbox"/> <b>non.....</b> <input type="checkbox"/>				

---

## 2ème PARTIE

---

**SECTION 1** *Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.*

### QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème.....
- Cela me pose pas mal de problèmes.....
- Cela me pose quelques problèmes.....
- Cela ne me pose aucun problème.....

### SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler.....
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler.....
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler.....

---

**SECTION 2** **VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.**

*Répondez en mettant une croix dans la case correspondant **à votre situation ces jours-ci***

- |  | VRAI                     | FAUX                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos.....                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faire sa toilette ou s'habiller.....             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher dans la maison.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat.....      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter un étage.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter une côte.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.**

*Voulez-vous signaler celles qui correspondent **à votre état ces jours-ci ?***

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca me fatigue quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je parle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je me penche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillage, ménage).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.**

*Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous **ces jours-ci ?***

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout me demande un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)**

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION**

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE QUOTIDIENNE ?**

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À  
CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIÈRE DONT VOTRE  
ÉTAT RESPIRATOIRE VOUS GÈNE**

*(Ne cochez **qu'une seule case**)*

- Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....
- Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....
- Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.
- Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....
- 

**Merci d'avoir rempli ce questionnaire.  
Avant de terminer, veuillez vérifier que vous avez bien répondu à toutes les  
questions.**

## Résumé

Parmi les traitements recommandés dans la Broncho pneumopathie Chronique obstructive, la réhabilitation respiratoire a montré une efficacité indéniable pour diminuer la dyspnée et améliorer la qualité de vie. Pourtant, les patients les plus sévères n'ont pas la possibilité de réaliser un effort suffisant pour induire une adaptation physiologique. L'ajout d'une ventilation non invasive (VNI) pendant les efforts, permet d'augmenter l'endurance à l'exercice, de diminuer la dyspnée. Son utilisation au cours d'une réhabilitation respiratoire permet une augmentation de la charge d'entraînement. Cependant la sélection des patients pouvant bénéficier le plus de la VNI à l'exercice reste empirique.

La question est donc de discriminer les patients qui s'améliorent le plus lors d'un effort avec la VNI en utilisant un test simple réalisable en pratique courante et de chercher un lien potentiel entre efficacité de la VNI et augmentation de la charge de travail pendant la réhabilitation.

Dans une première étude, à l'aide du test simple de maintien d'une extension du genou contre résistance réalisé après un exercice de pédalage, nous avons montré que l'application d'une VNI au cours de l'effort permettait de diminuer la fatigue musculaire du quadriceps. Nous avons également trouvé qu'un tiers des patients ne présentaient pas d'amélioration de la fatigue musculaire avec VNI, suggérant que ce test pouvait servir à discriminer les patients pouvant bénéficier de l'entraînement avec VNI.

Dans une deuxième étude, nous avons entraîné avec une VNI, des patients BPCO sévères présentant une limitation ventilatoire à l'effort afin de montrer un lien entre charge d'entraînement et efficacité de la VNI pour améliorer l'endurance du quadriceps. Nous avons confirmé les premiers résultats de la première étude et montré que l'entraînement avec VNI permettait d'augmenter la durée des efforts avec ou sans aide inspiratoire et que l'effet de prévention de la fatigue post-exercice avec VNI persistait après entraînement. Nous n'avons pas retrouvé de relation entre efficacité de la VNI et charge d'entraînement.

Nos travaux suggèrent que la diminution du travail respiratoire avec VNI à l'exercice a un effet sur la performance des muscles périphériques et que cet effet persiste après réhabilitation respiratoire.

Mots clés: Ventilation non invasive – réhabilitation respiratoire – BPCO – fatigue musculaire.

---

## Abstract

Among the treatments recommended in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), respiratory rehabilitation has shown undeniable effectiveness in reducing dyspnea and improving quality of life. However, the most severe patients do not have the possibility to make sufficient effort to induce physiological adaptation. The addition of noninvasive ventilation (NIV) during efforts, allows increasing exercise endurance and decreasing dyspnea. Its use during respiratory rehabilitation allows an increase of the training load. However, the selection of patients who can benefit the most from NIV during exercise remains empirical.

The question is therefore to discriminate the patients who improve the most during an effort with NIV using a simple test achievable in current practice and to seek after a relationship between the NIV-induced prevention of post-exercise quadriceps fatigue and the training load during the PR program with the adjunct of noninvasive ventilation.

In a first study, using a simple test of knee extension maintenance against resistance carried out after a cycling exercise, we showed that the application of NIV during exercise reduced quadriceps muscle fatigue. We also found that one third of the patients did not show an improvement in muscle fatigue with NIV, suggesting that this test could be used to discriminate between patients who could benefit from NIV training.

In a second study, we trained severe COPD patients with ventilatory effort limitation with NIV to show a link between training load and the effectiveness of NIV in improving quadriceps endurance. We confirmed the initial results of the first study and showed that training with NIV increased the duration of effort with or without inspiratory support and that the prevention effect of post-exercise fatigue with NIV persisted after training. We did not find a relationship between NIV effectiveness and training load.

Our work suggests that the decrease in respiratory work with NIV during exercise has an effect on peripheral muscle performance and that this effect persists after respiratory rehabilitation.

Keywords: Noninvasive ventilation - Pulmonary Rehabilitation - COPD - muscle fatigue.