



HAL
open science

Phénotypage et déterminants de la réponse à la réhabilitation respiratoire chez le patient atteint de la broncho-pneumopathie chronique obstructive

Yara Al Chikhanie

► **To cite this version:**

Yara Al Chikhanie. Phénotypage et déterminants de la réponse à la réhabilitation respiratoire chez le patient atteint de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2021. Français. NNT: 2021GRALS027 . tel-03626538

HAL Id: tel-03626538

<https://theses.hal.science/tel-03626538v1>

Submitted on 31 Mar 2022

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Mouvement et Comportement pour la santé et
l'Autonomie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Yara AL CHIKHANIE

Thèse dirigée par **Samuel VERGES**, Directeur de recherche,
Université Grenoble Alpes, INSERM, Laboratoire Hp2,
et encadrée par **Frédéric HERENGT**, MD, et **Daniel VEALE**, MD,
Centre de réadaptation cardiorespiratoire Dieulefit Santé,

Préparée au sein du **Laboratoire Hypoxie et Physiopathologies
cardiovasculaires et respiratoires**, INSERM, dans l'École Doctorale
Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement.

Phénotypage et déterminants de la réponse à la réhabilitation respiratoire chez le patient atteint de la Broncho- Pneumopathie Chronique Obstructive

Thèse soutenue publiquement le **6 Décembre 2021**,

Devant le jury composé de :

M. Samuel VERGES

Directeur de recherche, Université Grenoble Alpes (directeur de thèse)

M. Bruno DEGANO

PU-PH, CHU Grenoble (président du jury)

M. Mathieu GRUET

MCU, Université de Toulon (rapporteur)

M. Frédéric COSTES

PU-PH, CHU Clermont Ferrand (rapporteur)

Mme. Agnès BELLOCQ

PH, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière (examinatrice)





Université Grenoble Alpes

École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

UFR APS, Grenoble



Laboratoire Hypoxie et Physiopathologie

Grenoble



Centre de Réadaptation Cardio-Respiratoire Dieulefit Santé

Dieulefit



CHU Grenoble

Unité Médicale Sports & Pathologies Grenoble



Unité Inserm U1300

Grenoble

*A ma famille,
Leur amour, leur générosité et leur confiance à mon égard m'aideront toujours
à avancer*

Phénotypage et déterminants de la réponse à la réhabilitation respiratoire chez le patient BPCO

RESUME

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente la troisième cause de décès dans le monde. Elle touche 15 millions Français mais seul 1/3 reçoivent un diagnostic médical. Le dépistage et l'évaluation initiale des patients représentent un enjeu essentiel dans la prise en charge à long terme de la BPCO dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie et de diminuer le handicap.

La réhabilitation respiratoire (RR) est un traitement central de la BPCO, qui consiste en une prise en charge globale du malade comportant en particulier un réentraînement à l'effort, de la kinésithérapie respiratoire et une éducation thérapeutique du patient. Si la RR présente une efficacité démontrée pour améliorer la condition clinique du patient BPCO, il persiste des patients non-répondeurs selon certains critères, c'est-à-dire qui ne présentent pas les gains attendus par exemple en termes de tolérance à l'effort suite à une RR standard.

Le test de marche de 6 minutes (TM6) est le test de référence pour évaluer la performance physique du patient et constitue l'outil principal d'évaluation de l'effet de la RR. En effet, ce test est relativement facile à réaliser et permet une évaluation globale des capacités fonctionnelles et de la symptomatologie (en particulier la dyspnée) du patient.

Nous proposons d'analyser la réponse des patients BPCO à la RR afin de i) déterminer des phénotypes de patients présentant des réponses distinctes à la RR, et ii) d'identifier les prédicteurs de la réponse à la RR, pour à terme pouvoir proposer une optimisation de la RR selon ces phénotypes.

- Pour notre première étude, nous avons effectué une analyse rétrospective de 835 patients BPCO afin d'identifier des prédicteurs de la réponse à la RR en utilisant le gain au TM6 comme signe de réponse fonctionnelle.

- Ensuite, durant notre seconde étude, nous avons identifié 4 phénotypes de patients en se basant sur leurs caractéristiques, leur fonction respiratoire et leur TM6. Ensuite nous avons associé ces phénotypes à une probabilité de répondre ou non à la RR.
- L'étude suivante a évalué les trajectoires de la réponse à la RR répétée en analysant 190 patients qui ont effectué un second séjour et 62 patients qui ont effectué un troisième.
- Enfin, pour notre dernière étude, nous avons inclus 131 patients dans une analyse prospective multidimensionnelle afin d'évaluer l'effet intégré de la RR, d'analyser la réponse chez des sous-groupes de non-répondeurs pour des paramètres séparés, et d'identifier les prédicteurs de la réponse (fonctionnelle, musculaire, psychosociale, etc).

Cette thèse a permis de mieux analyser la non-réponse à la RR, d'identifier des facteurs prédicteurs de la réponse, et d'identifier des phénotypes de patients spécifiques. Des études ultérieures sont nécessaires pour identifier des phénotypes de réponse multidimensionnelle à la RR dans le but d'optimiser la prise en charge de la BPCO.

Mots clés : Bronchopneumopathie chronique obstructive, réhabilitation respiratoire, évaluation multidimensionnelle, non-réponse, phénotypage

Clustering and predictors of response to pulmonary rehabilitation in COPD patients

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death in the world. It affects 12 million French but only 1/3 receive a medical diagnosis. The initial assessment of patients is a key issue in the long-term management of COPD with the goal of improving quality of life and reducing disability.

Pulmonary rehabilitation (PR) is an effective treatment for COPD, which consists of a comprehensive management of the patient including exercise training, respiratory physiotherapy and patient's therapeutic education.

The 6-minute walk test (6MWT) is the standard test used to assess the patient's physical performance and is the main tool for evaluating the effect of rehabilitation. However, some non-responders according to this 6MWT criteria express an improvement of their general health status according to other criteria.

We propose to analyze responses of COPD patients to PR in order to determine phenotypes of patients with clusters according to their responses to PR, and to identify predictors of response to PR, with the goal to suggest optimizations of the RR according to the patients' phenotypes.

- In our first study, we analyzed retrospectively 835 COPD patients to identify predictors of response to PR while using the change in 6MWD as a functional outcome.
- In our second study, we identified 4 clusters of patients based on their pre-PR characteristics, lung function, and 6MWT parameters. We then associated these clusters to a probability of becoming a responder or a non-responder to PR.
- The following study evaluated trajectories of response to repeated PR in 190 patients who were admitted to a second PR program, and 62 patients who were admitted to a third one.
- Finally, for our last study, we included 131 patients in a prospective multidimensional analysis aiming to evaluate the comprehensive effect of PR, to analyze the

multidimensional responsiveness in subgroups of non-responders, and to identify predictors of response to the comprehensive evaluation: functional, muscular, psychosocial, etc..

In conclusion, this thesis allowed a better analysis of non-response to PR, an identification of factors predicting better response, and an identification of clusters of COPD patients. Further studies are needed to identify clusters of multidimensional response to PR in the purpose of optimizing the COPD care plan.

Key words : Chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, multidimensional evaluation, non-response, clustering.

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'examiner ce travail :

Je remercie le *Docteur Bruno DEGANO* qui a accepté d'être président du jury et donc a mené la soutenance de la thèse. Je lui remercie aussi pour son soutien et ses encouragements.

Je remercie le *Docteur Mathieu GRUET* pour son rapport de thèse et donc sa validation pour la soutenance de thèse avec ces commentaires constructifs et ses questions intéressantes.

Je remercie le *Docteur Frédéric COSTES* pour son rapport de thèse et donc sa validation pour la soutenance de thèse. Ses critiques et questionnements m'ont aidé à améliorer la dernière version de la thèse et préparer pour l'oral.

Je remercie la *Docteur Agnès BELLOCQ* examinatrice de la thèse pour ses questions et commentaires qui ont ouvert des nouvelles perspectives.

Plus particulièrement au *Docteur Samuel VERGES* qui par sa confiance, son soutien, sa détermination et ses conseils avisés, m'a permis d'avancer tout au long de ces années. Je savais tout au long de ma thèse que je pourrais compter sur lui, il n'est pas seulement mon directeur de thèse mais aussi ma personne de confiance. Je lui suis très reconnaissante et je souhaite lui formuler tout le respect que je lui porte.

Je tiens précieusement à remercier le *Docteur Frédéric HERENGT*, pneumologue à Dieulefit Santé, notamment à l'origine de ce travail, pour son encadrement, son dynamisme, sa persévérance, son engagement sans limite et son soutien tout au long de ce travail, toujours à l'écoute et prêt à réagir. Docteur Hérengt a aussi joué un rôle indispensable dans les ressources matérielles, financières et administratives pour ce travail. Son esprit professionnel perfectionniste m'a appris beaucoup. Je lui dois tout le respect et la reconnaissance.

Je remercie également *Docteur Daniel VEALE*, pneumologue à Dieulefit Santé, pour son encadrement, sa disposition à l'écoute, son encouragement, et sa positivité durant la durée de la thèse. Docteur Veale m'a aussi inclus dans ses travaux d'édition, de rédaction, de traduction d'article et je lui en remercie. Je lui dois tout le respect et la reconnaissance.

De plus, je remercie *Madame Adeline JURDITH*, directrice de Dieulefit Santé, de m'avoir accueillie dans son établissement et d'avoir accepté de fournir tout le matériel et la logistique nécessaires pour le bon fonctionnement des évaluations, mais aussi la bienveillance et le soutien moral.

Ce projet CIFRE n'aurait pas été possible à appliquer sans la participation de l'ANRT, je remercie donc le gouvernement Français.

Je remercie Madame le *Professeur ANNE-GUERIN* directrice de l'école doctorale ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement pour son soutien administratif et sa bienveillance.

Je remercie spécialement *Madame Annabel QUINQUENTON*, secrétaire du service de pneumologie pour sa patience, son travail nécessaire dans l'organisation du travail, son énergie positive contagieuse qui a joué un rôle principal dans mon bien-être au travail.

Un remerciement chaleureux et précieux à *Pierre PICHETTO*, coordinateur de rééducation, engagé dans mon développement personnel. Pierre n'est pas seulement mon tuteur, mon collègue et mon ami, mais aussi mon mentor. « Si l'intime n'a guère sa place dans la sphère professionnelle, il y a une relation spéciale qui brouille les frontières : c'est celle qui lie un mentor à son mentoré et vice versa ».

De plus je remercie tout le personnel de Dieulefit Santé pour son accueil dans les différents services, l'inclusion, la coordination des salles et des horaires, le partage du matériel et des compétences, pour le bon déroulement des évaluations : l'équipe de rééducation, les infirmières techniciennes (Sandrine, Annelise, Lisa), les infirmières de l'unité de pneumologie, la responsable des ressources humaines, la responsable des admissions, et tout personnel.

Je remercie évidemment *mes patients* qui ont accepté de participer à l'étude. J'admire leur volonté de participer à la progression de la science, leur participation dans le pur intérêt d'améliorer la prise en charge des patients futurs, et de réduire les conséquences de la maladie sur les autres. Je les remercie pour leur confiance.

Je remercie les enseignants qui ont développé ma passion pour la biologie, la physiologie, la réhabilitation cardio-respiratoire et la recherche. Leurs encouragements et leur croyance en moi

m'ont toujours poussé à aller plus loin: *Mme Norma (brevet), Mr George (terminale), Dr Zahra (UL), et Dr Rana (UL)*.

Les plus grands remerciements possibles :

Il n'y a pas des expressions suffisantes pour exprimer ma gratitude pour *ma famille*. Leur soutien, leur patience, leur encouragement et leur amour sont les facteurs principaux pour ma réussite. Ma famille est le vent sous mes ailes.

- Mes parents pour leur soutien, leur ouverture d'esprit, et leur encouragement infini. Mon père a toujours dit « tout grand projet est difficile au début mais qu'il faut tenir la route ». Il m'a appris la résilience et le courage. Ma mère m'a appris la bonté du cœur et la détermination. A sa mémoire.
- Mon frère pour son soutien moral et surtout financier. Mes succès sont en grande partie grâce à lui et à son encouragement. Je remercie aussi ma belle-sœur pour son encouragement.
- Ma sœur jumelle. Il n'y a pas de mots pour exprimer mon amour et ma gratitude pour sa présence dans ma vie. Je sais que je pourrai toujours compter sur elle surtout pour me pousser en avant quand mes pieds ne peuvent plus avancer seuls.

Enfin, je remercie chaleureusement ma chérie Lisa qui par sa présence, son encouragement et son soutien, a rendu ce travail beaucoup plus facile.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GENERALE.....	17
CHAPITRE I.....	20
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	20
1. LA RÉHABILITATION RESPIRATOIRE	21
1.2. <i>Équipe pluridisciplinaire</i>	21
1.3. <i>Contenu du séjour</i>	22
1.3.1. Contenu physique	22
1.3.1.1. Réentraînement à l'effort	22
1.3.1.2. Renforcement musculaire	22
1.3.1.3. Kinésithérapie respiratoire.....	23
1.3.1.4. Gymnastique	23
1.3.2. Contenu psychologique	24
1.3.3. Prise en charge diététique	24
1.3.4. Éducation thérapeutique du patient	24
1.3.5. Assistance sociale	25
1.4. <i>Évaluation de la réponse à la réhabilitation respiratoire</i>	25
2. LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE	28
2.1. <i>Définition</i>	28
2.2. <i>Épidémiologie</i>	31
2.3. <i>Causes</i>	32
2.4. <i>Diagnostic</i>	33
2.4.1. L'exploration respiratoire	35
2.4.1.1. La spirométrie	35
2.4.1.2. La pléthysmographie	37
2.4.1.3. Le test pharmacologique aux bronchodilatateurs	37
2.4.1.4. La capacité de transfert de l'oxyde de carbone	38
2.4.1.5. La gazométrie artérielle	38
2.4.2. La radiographie thoracique.....	38
2.4.3. Le scanner thoracique	39
2.4.4. Autre	39
2.5. <i>L'impact de la pathologie sur le patient</i>	40
2.5.1. Conséquences au niveau somatique	40
2.5.1.1. Capacités respiratoires.....	40
2.5.1.2. Performance physique	41
2.5.1.3. Masse corporelle.....	41
2.5.1.4. Masse musculaire.....	41
2.5.2. Conséquences au niveau psycho-social	42
2.5.2.1. Qualité de vie	42
2.5.2.2. Relations familiales et sociales.....	43
2.5.2.3. Symptômes anxieux et dépressifs.....	43
CHAPITRE II.....	52
CONTRIBUTION PERSONNELLE	52
1. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	54
1.1. <i>Données personnelles</i>	54
1.2. <i>Données sur la pathologie</i>	55
1.3. <i>Bilan diététique</i>	56
1.3.1. Impédancemétrie	56
1.3.2. Mini-nutritional assessment	56
1.4. <i>Exploration fonctionnelle respiratoire</i>	56
1.5. <i>Exploration fonctionnelle à l'exercice</i>	58
1.6. <i>Polygraphie</i>	60
1.7. <i>Test de marche de 6 minutes</i>	61

1.8.	<i>Test d'équilibre</i>	62
1.9.	<i>Test Glittre des activités de vie quotidienne</i>	62
1.10.	<i>Bilan musculaire</i>	64
1.10.1.	Force du quadriceps	64
1.10.2.	Force de préhension.....	64
1.10.3.	Une répétition maximale.....	65
1.10.4.	Endurance musculaire	66
1.10.5.	Circonférence musculaire et plis cutanés.....	66
1.11.	<i>Bilan respiratoire</i>	67
1.11.1.	Pression expiratoire maximale	67
1.11.2.	Pression inspiratoire maximale	68
1.11.3.	Pression inspiratoire nasale.....	68
1.11.4.	Endurance respiratoire.....	68
1.12.	<i>Endurance sur ergomètre</i>	69
1.12.1.	Endurance sur ergomètre en air ambiant	69
1.12.1.	Endurance sur ergomètre sous 4L/min O ₂	69
1.12.1.	Endurance sur ergomètre sous oxygénation à haut débit	69
1.13.	<i>Questionnaires de qualité de vie</i>	70
1.13.1.	Questionnaire disability related to COPD tool (DIRECT).....	70
1.13.2.	Questionnaire de qualité de vie chez le BPCO (VQ11)	71
1.13.3.	St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)	71
1.14.	<i>Questionnaire de la fatigue (Pichot)</i>	71
1.15.	<i>Questionnaire de l'anxiété</i>	72
1.15.1.	Questionnaire Hospital Anxiety and Depression (HAD-A)	72
1.15.2.	Questionnaire Beck Anxiety Inventory (BAI)	72
1.16.	<i>Questionnaire de dépression</i>	73
1.16.1.	Questionnaire Hospital Anxiety and Depression (HAD-D).....	73
1.16.2.	Questionnaire Beck Depression Inventory (BDI)	73
1.17.	<i>Évaluation du sevrage tabagique</i>	74
1.17.1.	Motivation au changement du comportement.....	74
1.17.2.	Questionnaire de dépendance à la nicotine.....	74
1.18.	<i>Évaluation de la prise des sprays</i>	74
2.	PROTOCOLE.....	75
2.1.	<i>Visite 0 : Inclusion</i>	75
2.2.	<i>Visite 1 : Explorations fonctionnelles respiratoires</i>	75
2.3.	<i>Visite 2 : Bilan musculaire, respiratoire, psychosocial et éducatif</i>	75
2.4.	<i>Visite 3 : Tests de marche, d'équilibre et des activités de vie quotidienne</i>	75
2.5.	<i>Visite 4 : Endurance sur ergomètre</i>	76
2.6.	<i>Séjour de réhabilitation</i>	76
3.	RÉSULTATS	77
3.1.	<i>Prédicteurs du changement de la distance de marche suite à la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO : une analyse de cohorte rétrospective</i>	79
3.2.	<i>Clustering des patients BPCO et leur réponse à la réhabilitation respiratoire.</i>	100
3.3.	<i>Trajectoires de la réponse des patients BPCO aux programmes répétés de la réhabilitation respiratoire</i>	117
3.4.	<i>La réponse multidimensionnelle à la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO : redéfinir la non-réponse</i>	140
CHAPITRE III		157
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES		157
BIBLIOGRAPHIE		167
ANNEXES		179

PUBLICATIONS

Articles constituant le travail de thèse dans des journaux à comité de lecture international

Al Chikhanie Y, Bailly S, Veale D, Hérengrt F, Verges S. Predictors of changes in 6-min walking distance following pulmonary rehabilitation in COPD patients: a retrospective cohort analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Nov 8. doi: 10.23736/S1973-9087.21.07059-3.

Al Chikhanie Y, Bailly S, Amroussia I, Veale D, Hérengrt F, Verges S. Trajectories of COPD patients' response to repeated pulmonary rehabilitation. *Respir Med*. 2021 Nov 5;190:106678. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106678.

Al Chikhanie Y, Bailly S, Amroussia I, Veale D, Hérengrt F, Verges S. Clustering of COPD patients and their response to pulmonary rehabilitation. (*en revision dans Respirology*)

Al Chikhanie Y, Bailly S, Amroussia I, Veale D, Hérengrt F, Verges S. The multidimensional response to pulmonary rehabilitation in COPD patients: redefining non-response. (*en soumission*)

Articles parallèles au travail de thèse dans des journaux à comité de lecture international

Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, Pépin JL, Verges S, Hérengrt F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 May; 287:103639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103639>.

Al Chikhanie Y, Veale D, Verges S, Hérengrt F. The effect of nasal high flow oxygen therapy on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*. 2021 June; 186:106523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106523>.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES. (HTTP://DRCURNEW.COM)	26
FIGURE 2. LA BRONCHITE CHRONIQUE ET L'EMPHYSÈME. (HTTPS://WWW.CANSTOCKPHOTO.FR)	29
FIGURE 3. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BPCO. (HTTPS://WWW.LIVINGWELLWITHCOPD.COM)	30
FIGURE 4. LES EMPHYSEMES. (HTTPS://SLIDETODOC.COM)	30
FIGURE 5. LES PHÉNOTYPES DE LA BPCO. (HTTPS://THORACICKEY.COM).....	34
FIGURE 6. SPIROMETRIE FORCEE. (HTTPS://RESSOURCES.UNISCIEL.FR)	36
FIGURE 7. PLÉTHYSMOGRAPHIE. (HTTPS://WWW.COSMED.COM).....	37
FIGURE 8. GAZOMÉTRIE ARTÉRIELLE. (HTTPS://UNITEDMED.MA)	38
FIGURE 9. RADIO THORACIQUE MONTRANT UNE DISTENSION THORACIQUE.	39
FIGURE 10. SCANNER DE L'EMPHYSÈME. A SUJET SAIN. B SUJET AVEC DES EMPHYSEMES : HYPODENSITÉS.	39
FIGURE 11. COURBE DÉBIT-VOLUME DU BPCO. (HTTPS://BPCO.FORUMGRATUIT.ORG).....	40
FIGURE 12. LA DYSFONCTION MUSCULAIRE: FORCE, ATROPHIE, STRESS OXYDATIF. (COPYRIGHT © 2016 AMERICAN THORACIC SOCIETY)	42
FIGURE 13. BOUTEILLE D'OXYGÈNE LIQUIDE À GAUCHE, LIVRAISON D'OXYGÈNE GAZEUX À DROITE. (HTTPS://RADIOTELEVISION2000.COM)	49
FIGURE 14. CONCENTRATEUR D'OXYGÈNE EN HAUT, LIVRAISON D'OXYGÈNE EN BAS. (HTTPS://EASYMEDICALSTORE.COM)	49
FIGURE 15. IMPÉDANCÉMÉTRIE. (HTTPS://WWW.NMMEDICAL.FR)	56
FIGURE 16. EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE. (HTTPS://WWW.REVIVALMEDIKALPLUS.COM)..	57
FIGURE 17. RESULTATS EFR. (HTTP://CLUB.QUOMODO.COM)	58
FIGURE 18. EXPLORATION RESPIRATOIRE À L'EXERCISE (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	60
FIGURE 19. POLYGRAPHIE NOCTURNE. (HTTPS://WWW.CHUMONTREAL.QC.CA)	61
FIGURE 20. TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES. (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	61
FIGURE 21. TEST D'ÉQUILIBRE. (HTTPS://WWW.THEPTDC.COM)	62
FIGURE 22. ACTIVITÉS DE VIE QUOTIDIENNE. (CONSENTEMENT DU PATIENT)	63
FIGURE 23. DYNAMOMÈTRE FORCE STATIQUE DU QUADRICEPS. (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	64
FIGURE 24. FORCE DE PRÉHENSION. (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	65
FIGURE 25. MESURE DE LA FORCE DYNAMIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS ET SUPÉRIEURS. (CONSENTEMENT DU PATIENT)	66
FIGURE 26. PLIS CUTANES. (CONSENTEMENT DU PATIENT)	67
FIGURE 27. MESURE DES PRESSIONS RESPIRATOIRES. (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	67
FIGURE 28. MESURE DE L'ENDURANCE RESPIRATOIRE AVEC SPIROTIGER. (CONSENTEMENT DU PATIENT) ..	69
FIGURE 29. ENDURANCE SUR ERGOMETRE. (CONSENTEMENT DU PATIENT).....	70
FIGURE 30. RECAPITULATIF DES METHODES DES ETUDES	77

ABBREVIATIONS

BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
RR	Réhabilitation respiratoire
TM6	Test de marche de 6 minutes
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
IMC	Indice de masse corporelle
AA	Air ambiant
VEMS	Volume expiratoire maximal durant la première seconde
CVF	Capacité Vitale Forcée
OLD	Oxygénation de longue durée
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire au repos
EFX	Exploration fonctionnelle à l'exercice
VO₂	Volume inspiratoire
VCO₂	Volume expiratoire
VE	Débit ventilatoire
FR	Fréquence respiratoire
FC	Fréquence cardiaque
TA	Tension artérielle
SpO₂	Saturation pulsée en oxygène
SaO₂	Saturation artérielle en oxygène
PaO₂	Pression artérielle en oxygène
PaCO₂	Pression artérielle en dioxyde de carbone
MI	Membre inférieur
MS	Membre supérieur
1RM	La charge maximale correspondant à une seule répétition
QDV	Qualité de vie
DIRECT	Disability related to COPD tool questionnaire
VQ11	Qualité de vie questionnaire
SGRQ	St George respiratory questionnaire

mMRC	Modified medical research council questionnaire
HAD-A	Hospital anxiety and depression – anxiety questionnaire
HAD-D	Hospital anxiety and depression – depression questionnaire
BDI	Beck depression inventory
BAI	Beck anxiety inventory
ETP	Education thérapeutique du patient
AVQ	Activités de vie quotidienne
Pmax	Puissance maximale
PImax	Pression inspiratoire maximale
PEmax	Pression expiratoire maximale

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente la troisième cause de décès dans le monde. En France, elle touche 6 à 8% de la population, soit 5 millions Français. Les causes principales sont le tabac (80%) et la pollution. Elle est définie comme une pathologie respiratoire caractérisée par une obstruction non réversible des voies respiratoires accompagnée par des manifestations systématiques significatives : troubles nutritionnels, altérations structurelles et fonctionnelles des muscles périphériques et respiratoires, ... (1-4) Les patients souffrent de symptômes invalidants, dyspnée et fatigue, d'une intolérance à l'exercice et d'une qualité de vie diminuée. (5)

A ce titre, la réhabilitation respiratoire (RR) a montré un effet bénéfique sur le soulagement des symptômes, la qualité de vie et les capacités et est recommandée dans cette indication. (6,7) Par ses effets bénéfiques sur les capacités pulmonaires, la RR a ainsi été proposée dans d'autres pathologies respiratoires non BPCO et est notamment indiquée dans la Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)/Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) (8) et récemment dans la maladie Coronavirus 2019 (COVID-19, maladie émergente à forme sévère). (9) La FPI, rare mais grave, touche 1 personne sur 5000. Même si les traitements innovants permettent de freiner le processus fibrosant, la dyspnée dans les activités de vie journalière reste le phénomène le plus invalidant pour les patients qui bénéficient alors de la RR. La COVID-19, émergente, à formes sévères qui peuvent aller jusqu'au syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS) et nécessiter une intubation et réanimation, donc une hospitalisation longue suivie d'un besoin de RR. La FPI et la COVID-19 ne feront pas l'objet des travaux présentés dans cette thèse mais ont constitué des sujets d'étude dans le cadre de travaux parallèles à cette thèse.

Le test de marche de 6 minutes (TM6) est le test utilisé universellement pour évaluer un programme de réhabilitation. (10) Il permet la comparaison de la distance parcourue en 6 minutes au début et à la fin du programme. Cependant, des études ont rapporté qu'entre 33% et 55% des participants présentent une amélioration minimale ou nulle au TM6 post-RR et sont donc considérés comme non-répondeurs. (11,12) Un indice de masse corporelle haut, une fonction respiratoire faible, une dyspnée moins sévère, et une distance faible au TM6 pré-RR ont été proposés comme des prédicteurs potentiels d'une meilleure réponse à la RR. (11-13)

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les prédicteurs de la réponse à la RR, en utilisant le TM6 mais aussi d'autres évaluations permettant une approche multidimensionnelles de la réponse à la RR.(14,15)

Le premier chapitre aborde la littérature existante sur la RR et la BPCO. Pour commencer, nous donnerons la définition de la RR, ses modalités, et l'évaluation de la réponse. Ensuite, nous donnerons la définition de la BPCO, les causes, le diagnostic, ainsi que son impact dans la vie du patient au niveau physique et psychologique, et la prise en charge. L'objectif de ce chapitre est donc de mettre en évidence l'importance de la RR dans la prise en charge des pathologies respiratoires mais aussi de souligner certaines questions se posant en situation clinique et nécessitant la conduite de travaux supplémentaires : par exemple, quels sont les prédicteurs de la réponse à la RR ? quels sont les différents phénotypes de patients ainsi que la réponse spécifique à chaque phénotype identifié ?

Le deuxième chapitre permet de présenter la méthodologie employée lors de ce travail de recherche. Nous décrirons en détails l'échantillon de patients étudié, les outils utilisés ainsi que la procédure mise en place pour cette étude. Ensuite nous présenterons les résultats sous forme de publications. Le premier article analysera les prédicteurs de la réponse fonctionnelle au TM6 post-RR. Le second article identifiera des phénotypes de patients et leur réponse à la RR. Ensuite, le troisième article étudiera les trajectoires de réponse à la RR répétée (2 et 3 séjours). Finalement. Le quatrième article analysera la réponse multidimensionnelle à la RR, ceci en vue d'identifier les prédicteurs de réponse multidimensionnelle à la RR et d'en optimiser l'efficacité.

Dans le troisième et dernier chapitre, nous discuterons les résultats de l'ensemble de ce travail de thèse et nous suggérerons de nouvelles perspectives de recherche.

En annexe, nous présenterons les travaux de recherche menés sur la fibrose pulmonaire et la COVID19 durant la durée de la thèse.

CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. La Réhabilitation Respiratoire

Dans cette partie, nous décrirons la RR en détails et comment évaluer la réponse à la RR.

1.1. Définition

La RR est recommandée pour tous les patients respiratoires présentant une intolérance à l'effort et des limitations dans leurs activités quotidiennes. Elle repose sur une approche multi et transdisciplinaire, incluant le réentraînement à l'effort, l'exercice musculaire, l'éducation thérapeutique et la kinésithérapie respiratoire, entre autres.(6,16)

Le programme de RR est structuré pour les patients BPCO (7,17) mais aussi utilisé pour d'autres pathologies respiratoires telles que la PID (18) et la COVID-19 (9) pour tous les effets positifs qu'elle a sur la capacité fonctionnelle, la qualité de vie et la dyspnée.

La RR peut s'implémenter dans différents contextes : chez le patient respiratoire chronique, suite à une exacerbation, pré et post greffe de poumons, post-lobectomie suite à un cancer des poumons, suite à une réanimation de détresse respiratoire avec intubation, etc

Nous allons détailler la RR dans les parties suivantes.

1.2. Équipe pluridisciplinaire

Le patient en RR est suivi par une équipe pluridisciplinaire :

- Pneumologues (suivi médical)
- Rééducateurs (kinésithérapeutes, professeurs d'activités physiques adaptées)
- Infirmiers(ères) (suivi médical et soins infirmiers)
- Infirmiers(ères) technicien(ne)s (explorations fonctionnelles respiratoires)
- Spécialistes du sevrage tabagique
- Diététicien(ne)
- Psychologue
- Assistant(e) social(e)
- Éducateurs thérapeutiques

1.3. Contenu du séjour

Selon les recommandations de l'American thoracic society et de l'European respiratory society, le séjour en RR doit se consister d'au moins 20 séances avec une fréquence d'au moins 2 fois par semaine.(17) Le programme complet contient des séances diversifiées : réentraînement à l'effort (vélo ou tapis roulant), gymnastique douce, aquagym, marche collective à l'extérieur, renforcement musculaire, kinésithérapie respiratoire et des ateliers éducatifs.(19,20)

1.3.1. Contenu physique

1.3.1.1. Réentraînement à l'effort

L'entraînement à l'exercice est un composant indispensable de la RR. Les principes de l'entraînement chez les pathologies respiratoires chroniques sont pareils que chez les sujets sains(6) ce qui inclut une individualisation de la prescription à l'exercice et la progression de la charge de travail. L'entraînement en endurance est essentiel. Le but est de diminuer l'essoufflement et la fatigue par le processus de réadaptation à l'effort. Le travail d'endurance est généralement effectué à 70-80% de la capacité maximale (vitesse maximale du TM6 ou puissance maximale de l'épreuve d'effort (cardio pulmonary exercise test, CPET).(21) Le réentraînement à l'effort contient un minimum de 2 séances par semaine de 30 min chacune, divisée en 2 parties de 15 min si nécessaire pour récupérer de la fatigue et de l'essoufflement. Les participants sont donc encouragés à noter leur dyspnée et leur fatigue sur 10 pour gérer la difficulté de la séance avec la progression du programme.(22) Il est également recommandé de mesurer la FC et la SpO2 durant l'effort.(23,24) Quand le patient arrive à tenir 30 min d'effort, la progression consistera à augmenter la vitesse ou la puissance.(8)

1.3.1.2. Renforcement musculaire

L'entraînement en force des muscles périphériques est aussi une composante importante de la RR. La résistance musculaire peut être accrue par la gravité, le poids du corps, des poids fixes ou mobiles. Les principes de l'American college of sports medicine utilisés d'habitude pour les sujets sains et les personnes âgées sont utilisés pour les patients respiratoires chroniques.(25) Ils recommandent un entraînement de 2-3 jours par semaine, 10-15 répétitions à une intensité de 40-50% 1RM (une répétition maximum).

La progression consiste à augmenter le poids, le nombre de répétitions par série, le nombre de séries par exercice, la diminution de la durée de pause entre les séries, etc.(6,25)

1.3.1.3. Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire permet, grâce à des techniques spécifiques de kinésithérapie, d'évacuer les sécrétions bronchiques qui gênent la respiration. Elle est indiquée en cas de pathologies respiratoires obstructives chez les enfants, chez les adultes BPCO, mais aussi pour le drainage post-opératoire ou post-réanimation, etc. Durant la séance, le kinésithérapeute utilise des techniques de manipulation pour aider la personne à tousser et à expulser les sécrétions qui gênent sa respiration. Les résultats thérapeutiques sont souvent rapides: en moyenne 6 à 7 séances suffisent.

Les techniques de kinésithérapie respiratoire pour adultes sont:

- Le désencombrement bronchique grâce à l'accélération rapide du flux respiratoire. Cette technique accélère le flux aérien à l'expiration et crée une turbulence qui enlève les sécrétions collées sur les parois des bronches.
- Avec la ventilation dirigée, le kinésithérapeute demande d'effectuer de grandes et longues inspirations et expirations successives dans différentes positions (assis, allongé sur le dos ou sur les côtés) pour permettre un drainage bronchique.
- Les vibrations manuelles (ou *clapping*) permettent de "décrocher" les sécrétions et sont souvent associées au désencombrement bronchique.
- Comme chez l'enfant, la toux provoquée est une technique aussi utilisée.

1.3.1.4. Gymnastique

Le but de l'entraînement en amplitude et souplesse est d'augmenter le « range of motion » des articulations et des muscles. L'American college of sports medicine recommande des séances de gymnastique 2-3 fois par semaine de 30-60 secondes par exercice répété 2-4 fois.(25) Le travail des membres supérieurs diminue l'essoufflement relié aux activités de vie journalière.(22) La gymnastique peut être faite dans une piscine et donc s'appelle aquagym.

1.3.2. Contenu psychologique

La RR diminue la dépression chez 52% des patients.(26) Le mécanisme par lequel la RR améliore l'état psychologique n'est pas encore clair mais pourrait être relié à l'amélioration des symptômes et du sentiment de contrôle de la maladie. L'annonce du diagnostic de BPCO, et donc de la gravité de la maladie, est un moment difficile, où se mêlent souvent des sentiments d'impuissance, de douleur, d'injustice et de désespoir. L'acceptation de la maladie peut prendre beaucoup de temps. Elle est d'autant plus difficile que l'efficacité des traitements actuellement disponibles est encore modeste. Le diagnostic peut donc s'accompagner de symptômes dépressifs et d'un repli sur soi, surtout si les malades sont des personnes âgées qui sont parfois isolées. Certains patients bénéficient donc d'un suivi psychologique durant leur séjour en RR.

La maladie bouleverse aussi la vie quotidienne et familiale, les projets, etc. Elle peut affecter également l'estime de soi, puisque la perte des capacités physiques, et donc d'une certaine autonomie, est parfois vécue comme dévalorisante. Il apparaît donc nécessaire que le malade et sa famille soient soutenus psychologiquement s'ils en ressentent le besoin.

Dans certains cas, l'intégration du malade à des activités artistiques et à des ateliers de groupe permet, en parallèle du soutien psychologique, de maintenir un contact social et de réduire l'isolement.

1.3.3. Prise en charge diététique

La prise en charge diététicienne est nécessaire pour les patients respiratoires. Un IMC haut est associé à un meilleur taux de survie et un IMC bas est associé à un taux de survie bas.(27,28) Le patient est pris en charge par un diététicien qui adapte le régime alimentaire avec des suppléments nutritionnels. Le régime alimentaire pourra être adapté de manière hypercalorique pour gagner de la graisse chez les patients maigres et dénutris, ou hypocalorique pour les patients obèses.(28)

1.3.4. Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique des patients (ETP)(29) est nécessaire pour l'autogestion de la maladie ce qui donne un sentiment de contrôle de la maladie. L'ETP se base sur du savoir, savoir être et savoir-faire. La bonne prise des sprays chez les BPCO est nécessaire pour gérer l'essoufflement et diminuer le risque d'exacerbation donc améliorer le pronostic et diminuer

les hospitalisations.(30) L'ETP sur l'oxygénothérapie est aussi nécessaire pour apprendre les précautions à suivre et les débits à utiliser selon les efforts. Un ETP sur la gestion de la ventilation et comment économiser le souffle est important pour réduire les dépenses énergétiques durant les activités de vie quotidienne.

En effet, les patients expriment un besoin d'apprendre à gérer leur maladie eux-mêmes et un besoin que les professionnels de santé soient clairs et soutenant pour aborder l'avenir de la maladie et un possible pronostic difficile. Récemment les sujets de l'ETP ont été précisés comme étant: l'éducation à la maladie, la gestion des symptômes, les tests cliniques, l'autonomie, l'oxygénothérapie, la prise des médicaments et la fin-de-vie.(31)

1.3.5. Assistance sociale

Les pathologies respiratoires chroniques posent un défi financier pour certains patients qui ont besoin d'aide régulière pour le ménage, des séances de kiné/APA régulières, des aménagements de la maison (pente au lieu des escaliers, etc), ou autres aides, pour alléger un peu le cout financier que la maladie impose en plus du handicap.

1.4. Évaluation de la réponse à la réhabilitation respiratoire

L'évaluation de la capacité physique est essentielle pour la RR pour évaluer le besoin d'oxygène supplémentaire, pour fixer la puissance d'entraînement et pour documenter la progression de la maladie et de la réhabilitation.

Le TM6 (Figure. 1) est le test utilisé de façon standard pour évaluer la capacité physique de patients respiratoires.(16,24) Il consiste à mesurer la distance maximale parcourue durant 6 minutes, la SpO₂, la FC et la dyspnée à l'effort.(32) Les BPCO au stade sévère (GOLD III-IV) désaturent beaucoup durant le TM6.(32) La désaturation chez les BPCO durant le TM6 peut baisser, rester constante ou augmenter ; généralement elle diminue avec la sévérité de la maladie.(16,33)

L'effet de la RR est quantifié en comparant la performance au TM6 à la fin du séjour par rapport à celle au début du séjour. Un gain ou une perte seront donc constatés en effectuant la différence entre la distance de marche à la sortie (post-RR) et la distance de marche à l'entrée

(pré-RR). De même, les questionnaires de qualité de vie sont utilisés à l'entrée et à la sortie pour évaluer une amélioration de la dyspnée et de la qualité de vie. L'efficacité de la RR a déjà été démontrée chez les BPCO sur la base d'un gain significatif de 30m post-RR. Ce seuil est considéré comme la différence minimale significative (minimal clinically important difference, MCID) pour classer un patient en tant que répondeur ou non, c'est-à-dire comme ayant un gain de périmètre de marche cliniquement significatif.

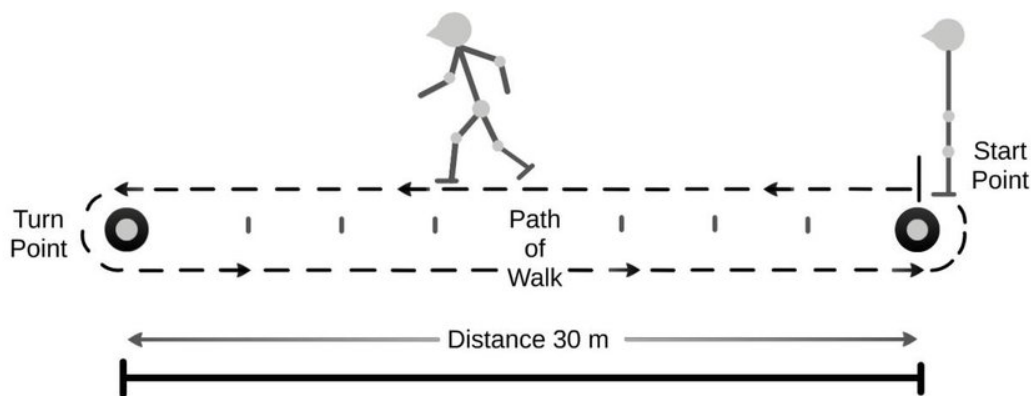


Figure 1. Test de marche de 6 minutes. (<http://drcurnew.com>)

1.5. Enjeux de recherche

- ⊕ La recherche s'intéresse en outre à identifier des profils de patients : analyse des symptômes, des effets des médicaments(34), etc.. Se pose donc la question d'identifier d'éventuels phénotypes de patients qui répondent ou non à la RR.(14)
- ⊕ D'autres études travaillent sur l'analyse de l'effet de la répétition de la RR chez les patients. Combien de temps dure l'effet d'un séjour de RR ? Est-il vraiment utile de la répéter ?(35)
- ⊕ L'évaluation de la réponse à la RR uniquement en se basant sur le TM6 et la fonction respiratoire peut s'avérer limitée. Des nouvelles études sont nécessaires pour proposer une évaluation multidimensionnelle de la réponse à la RR.(15)

Sur la base de ces enjeux de recherche, cette thèse a comme objectif d'identifier des phénotypes de patients, d'analyser la répétition de la RR, et finalement d'identifier la réponse multidimensionnelle à la RR chez des patients considérés comme non-répondeurs à un seul paramètre d'évaluation.

Synthèse

- La réhabilitation respiratoire est une composante essentielle dans la prise en charge des pathologies respiratoires en vue d'une amélioration physique, psychologique et au final de la qualité de vie.
- La réhabilitation respiratoire comprend une prise en charge pluridisciplinaire engageant du personnel de soins dans plusieurs domaines : rééducation, psychothérapie, diététique, assistance sociale, etc
- Le test de marche de 6 minutes est un test simple utilisé classiquement pour analyser la capacité physique à la marche et caractériser l'effet fonctionnel de la réhabilitation.
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la réponse à la RR, identifier des prédicteurs de la réponse et des phénotypes de patients correspondant à un profil de réponse spécifique à la RR.

2. La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Dans cette partie, nous décrivons la BPCO en détails et ses implications dans la vie des patients, ainsi que sa prise en charge.

2.1. Définition

La BPCO (Figure. 2) est une maladie bronchique inflammatoire chronique entraînant une obstruction non réversible des petites bronches.(36) Selon l’OMS, la BPCO est la troisième cause de mortalité au niveau mondial. Elle n'est pas seulement une maladie mais un terme qu'on utilise pour décrire les affections pulmonaires chroniques caractérisées par une obstruction chronique de la circulation de l'air à l'intérieur des poumons. Les termes plus familiers de « bronchites chroniques » et « emphysème » ne sont plus utilisés, mais sont maintenant inclus dans le diagnostic de la BPCO. L'inflammation est un mécanisme central responsable d'une augmentation de la production de mucus par les glandes de la paroi bronchique, ce qui provoque la toux et l'expectoration, et d'un épaissement de la paroi des bronches qui entraîne une diminution de leur calibre (obstruction bronchique).

La majorité des personnes affectées par des pathologies respiratoires chroniques souffrent de la BPCO. Elle progresse lentement et devient invalidante. Selon la définition de la haute autorité de la santé (HAS) en France, la BPCO se caractérise par une diminution progressive du souffle, liée à plusieurs facteurs :

- Les parois des bronches et des bronchioles deviennent plus épaisses et les cellules produisent plus de mucus que d'habitude. Les voies respiratoires ont un calibre diminué et sont encombrées ;
- Les petites bronches (bronchioles) et les alvéoles des poumons se déforment et perdent leur élasticité ;
- Puis les alvéoles pulmonaires, qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration, sont détruites (emphysème).

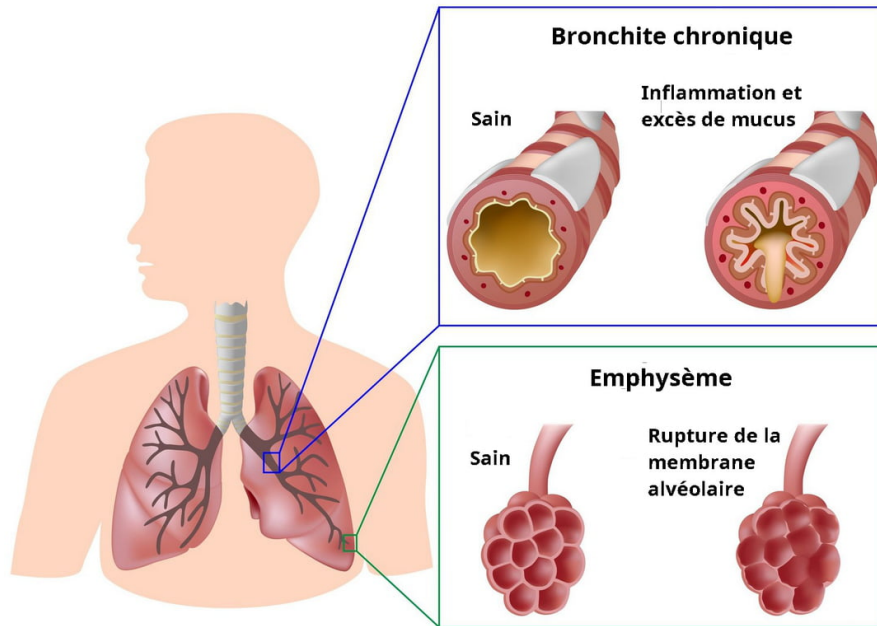


Figure 2. La bronchite chronique et l'emphysème. (<https://www.canstockphoto.fr>)

La BPCO est accompagnée par des manifestations systémiques significatives : troubles nutritionnels, altérations structurelles et fonctionnelles des muscles périphériques et respiratoires et arythmie.(37) Un mécanisme très important de la BPCO est constitué par les troubles des échanges gazeux qui contribuent à une hypoxémie.

Selon l'OMS, les symptômes les plus communs de la BPCO sont la dyspnée « manque d'air », la production excessive de crachats, et une toux chronique. Cependant, la BPCO n'est pas simplement une « toux de fumeur », mais une maladie sous-diagnostiquée, une affection pulmonaire qui met la vie en danger et qui peut mener progressivement à la mort.

D'un point de vue physiopathologique, les bronches sont d'abord soumises, par l'exposition tabagique ou d'autres expositions toxiques, à une réaction inflammatoire chronique pariétale avec une infiltration par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles. Cette inflammation entraîne une hyperplasie glandulaire associée, responsable d'une hypersécrétion de mucus formant un bouchon muco-inflammatoire et causant une obstruction bronchique. (Figure. 3) Si l'exposition au tabagisme est arrêtée précocement, l'essentiel de ces lésions peut régresser.

Si le tabagisme est poursuivi, des lésions parenchymateuses vont se développer avec une contraction et une hypertrophie des muscles lisses, touchant les voies aériennes distales, puis entraîner progressivement une destruction des attaches alvéolaires et une perte des fibres élastiques (Figure. 3). Les lésions sont alors irréversibles.

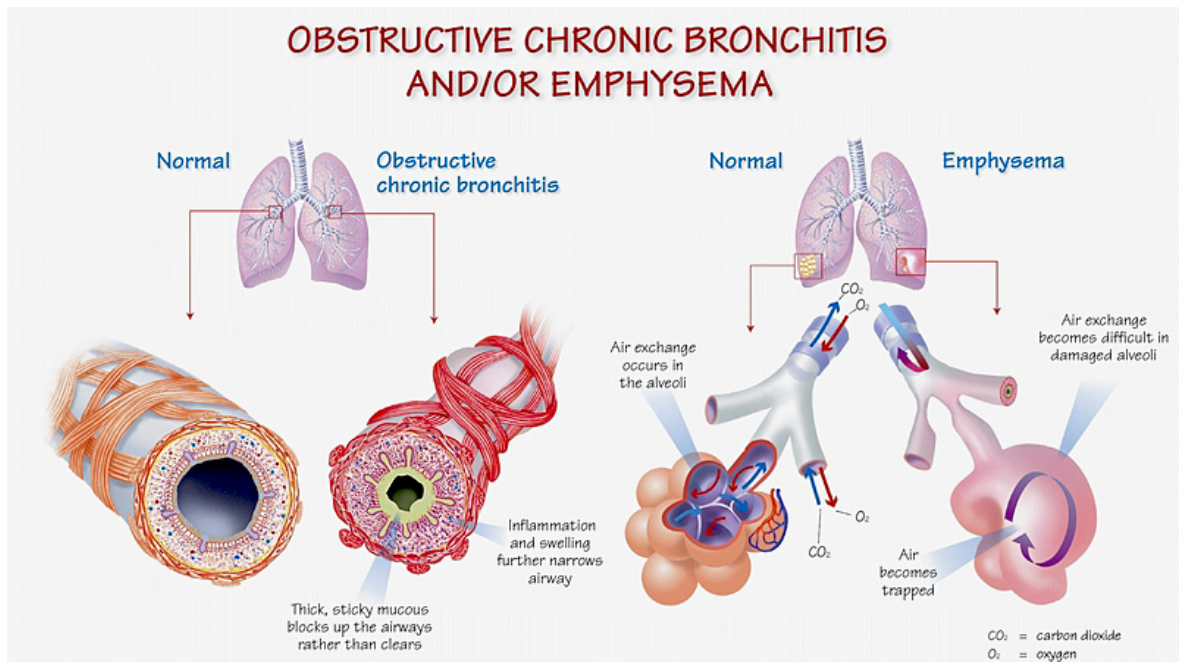


Figure 3. La physiopathologie de la BPCO. (<https://www.livingwellwithcopd.com>)

En lien avec ces lésions parenchymateuses, on retrouve fréquemment des lésions d'emphysème qui a une définition anatomique correspondant à la destruction des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales, sans fibrose, à l'origine d'une hyperinflation pulmonaire. On en distingue deux types selon la localisation (Figure. 4) : l'emphysème centro-lobulaire et panlobulaire.

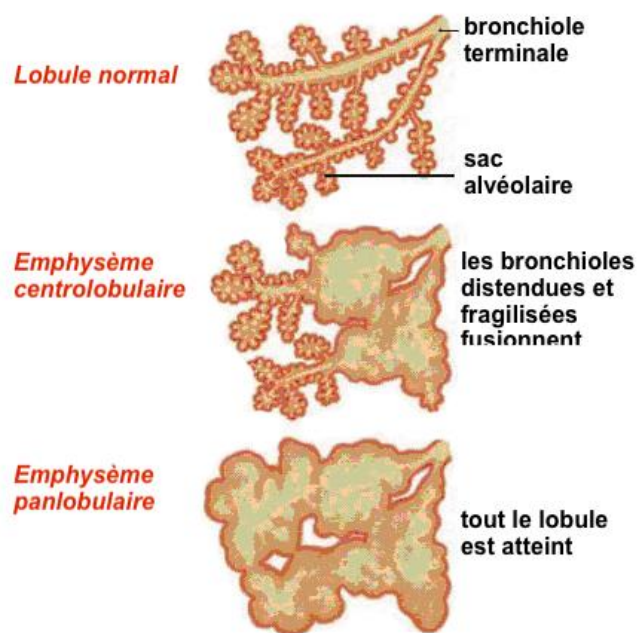


Figure 4. Les emphysèmes. (<https://slidetodoc.com>)

2.2.Épidémiologie

Dans le monde, la BPCO est en augmentation constante depuis 20 ans avec plus de 44 millions de malades, soit 4 à 10 % de la population adulte selon le pays. Selon l'OMS 2018, c'est la 3^{ème} cause de mortalité par maladie (3 000 000 de morts par an, c'était la 4^{ème} en 1990).(1,38) La mortalité par BPCO a doublé en 2020 par rapport à 1990 en raison de l'augmentation du tabagisme, notamment chez les femmes. En France, la BPCO concerne 3,5 - 5 millions de personnes, ce qui correspond à 6-8% de la population adulte.(39,40) C'est la 3^{ème} cause de mortalité par maladie (16 000 morts par an, 50 par jour) après les cancers et les maladies cardiovasculaires.(39)

En 2006, près de 200 000 adultes en France âgés de 25 ans ou plus étaient pris en charge en affection de longue durée pour une insuffisance respiratoire chronique grave ou une BPCO sévère (codes CIM-10 j42 [bronchite chronique], j43 [emphysème], j961 [insuffisance respiratoire chronique]) par les trois principaux régimes d'assurance maladie (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés [CNAM-TS], régime social des indépendants [RSI], mutualité sociale agricole [MSA]).(39) Les deux tiers étaient des hommes.

En 2006 également, et selon ces mêmes critères, 25 230 nouvelles prises en charge ont été effectuées chez l'adulte. Le coût global associé à la BPCO est estimé à 6 milliards d'euro par an.

La mortalité associée à la BPCO stagne malgré les progrès de la prise en charge, probablement en raison d'un sous-diagnostic de la maladie ou de diagnostics trop tardifs. Plus des 2/3, voir les 3/4 des malades souffrants de BPCO ne se savent pas atteints par cette maladie et ne bénéficient donc pas des traitements.

En 2006, environ 145 000 personnes atteintes de formes sévères de la maladie bénéficiaient d'une oxygénothérapie de longue durée (56 % d'hommes) associée ou non à un traitement par ventilation.(39) La BPCO entraîne en outre chaque année de nombreuses hospitalisations d'une durée moyenne de 8 jours et des décès liés aux exacerbations de la maladie (poussées d'aggravation des symptômes habituels).

En 2013, environ 16 000 décès par an, en moyenne, ont été enregistrés sur la période 2000-2011, soit une moyenne de 50 décès par jour.

En 1993, 20% des patients atteints de BPCO étaient des femmes. Aujourd'hui, elles représentent 40 à 45% des malades car les femmes sont de plus en plus nombreuses à fumer. En 2010, 30% des françaises fumaient. Selon l'enquête Eurobaromètre tabac de 2017, la France, avec 33 % de fumeurs quotidiens, se situe à un niveau très élevé de tabagisme comparé avec la moyenne européenne (24%).

2.3. Causes

Dans plus de 80 % des cas, la cause de la BPCO est le tabac. 30% des fumeurs dont l'intoxication dépasse 20 paquets-années (1 paquet par jour pendant 20 ans) feront une BPCO. Cela représente 3 500 000 – 5 000 000 cas en France. La BPCO atteint les adultes de plus de 45 ans et augmente de fréquence avec l'âge.

Les autres facteurs favorisants(41–44) sont:

- Tabagisme passif
- Consommation de cannabis
- Exposition à la pollution de l'air dans l'environnement externe
- Exposition à la pollution de l'air dans l'environnement: les carburants de biomasse utilisés pour faire la cuisine et pour le chauffage
- Exposition à la pollution de l'air au travail: l'industrie minière (poussières de charbon, de silice), l'industrie du textile (poussières organiques) et le secteur agricole (élevage de porcs, silos à grain, production laitière)
- Antécédents d'infections pulmonaires pendant l'enfance
- Hérité responsable de troubles génétiques rares comme la déficience en antitrypsine alpha 1 : molécule synthétisée par le foie dont le déficit est observé dans certaines maladies pulmonaires (emphysème) et hépatiques (cirrhose de l'enfant)
- Antécédents néonataux (prématurité)
- Tabagisme passif durant la grossesse

2.4.Diagnostic

La BPCO est une maladie sous-diagnostiquée. Le sous-diagnostic peut s'expliquer par la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez des patients fumeurs mais aussi par la nécessité de mesurer la fonction ventilatoire pour faire le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie (non accessible chez les médecins traitants).(39)

Les premiers signes sont : une toux, des crachats et une dyspnée. La sévérité et la fréquence des symptômes varient selon la sévérité de la maladie, jusqu'à un stade plus avancé : toux et crachats quotidiens, persistants, et dyspnée au repos. C'est déjà trop tard pour un diagnostic à ce stade.

Lorsque l'obstruction est importante, on peut retrouver :

- Un allongement de l'expiration avec les lèvres pincées
- Une diminution du murmure vésiculaire en cas d'emphysème (sifflement)
- Un thorax en tonneau témoignant de la distension thoracique

À un stade tardif, on peut retrouver cliniquement :

- Un signe de Hoover (pincement à la base du thorax lors de l'inspiration marquant une distension thoracique sévère)
- Une cyanose témoignant de l'hypoxie
- Des signes de tirage avec mise en action des muscles respiratoires accessoires
- Des signes d'insuffisance cardiaque droite
- Une amyotrophie
- Des signes de dénutrition

En regardant les signes cliniques, on peut classer les patients en un phénotype de *pink puffer* ou bien en *blue bloater*. (Figure. 5)



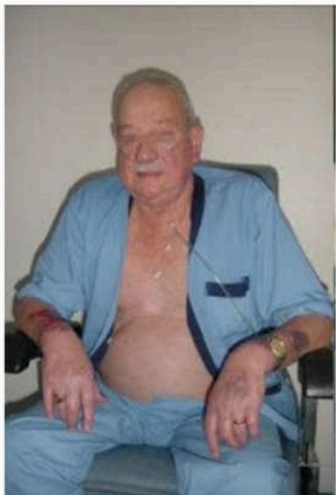

Blue Bloater (Chronic Bronchitis)	Pink Puffer (Emphysema)
	
Symptoms	Symptoms
<ul style="list-style-type: none"> • Chronic, productive cough • Purulent sputum • Hemoptysis • Mild dyspnea initially • Cyanosis (due to hypoxemia) • Peripheral edema (due to cor pulmonale) • Crackles, wheezes • Prolonged expiration • Obese • Complications • Secondary polycythemia vera due to hypoxemia • Pulmonary hypertension due to reactive vasoconstriction from hypoxemia • Cor pulmonale from chronic pulmonary hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnea • Minimal cough • Increased minute ventilation • Pink skin, Pursed-lip breathing • Accessory muscle use • Cachexia • Hyperinflation, barrel chest • Decreased breath sounds • Tachypnea • Complications • Pneumothorax due to bullae • Weight loss due to work of breathing
	

Figure 5. Les phénotypes de la BPCO. (<https://thoracickey.com>)

Certains de ces signes cliniques peuvent être retrouvés en cas d'exacerbation de BPCO, dont le diagnostic est posé devant une majoration de la dyspnée, de la toux et/ou de l'expectoration. L'exacerbation peut être d'intensité légère, modérée ou sévère (détresse respiratoire aiguë). Son étiologie principale est infectieuse (virale ou bactérienne).

Les patients consultent leurs médecins tardivement à un stade avancé parce que les symptômes au début ne sont pas pris au sérieux : la toux est mise sur le compte de la cigarette, « c'est normal puisque je fume », et la gêne respiratoire est souvent perçue trop tardivement par le patient qui la mettra sur le compte de l'âge, du manque d'entraînement physique, ou tout simplement parce que ses activités quotidiennes habituelles ne sont pas physiques (ascenseur, voiture, travail au bureau).

2.4.1. L'exploration respiratoire

Le diagnostic de BPCO se fait par une exploration fonctionnelle au repos (EFR), un test de souffle qui demande un équipement adéquat. Cette mesure de la fonction ventilatoire est encore à l'heure actuelle un frein au diagnostic en médecine de ville.(45) Gardons à l'esprit qu'il n'existe que 2000 pneumologues en France pour 3,5 millions de patients BPCO : ce qui rend cette solution difficilement réalisable et peu réaliste.(46)

L'EFR a pour objectifs :

- D'éliminer le principal diagnostic différentiel de la BPCO qu'est l'asthme,
- D'évaluer la sévérité et le pronostic de la BPCO et donc d'établir une stratégie thérapeutique adaptée.

L'EFR se déroule en plusieurs parties :

2.4.1.1. La spirométrie

La courbe débit-volume va permettre de mesurer le volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) (Figure. 6). Le VEMS est abaissé plus que le volume pulmonaire. Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) est inférieur à 70%, ce qui constitue la définition officielle de la BPCO (trouble ventilatoire obstructif), qu'il y ait ou pas des symptômes.

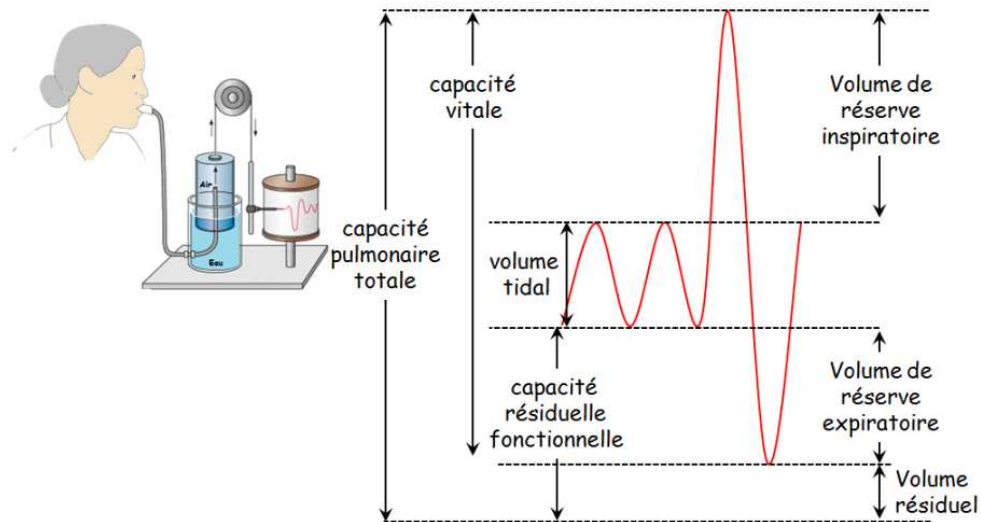


Figure 6. Spirométrie forcée. (<https://ressources.unisciel.fr>)

Suite à la spirométrie, plusieurs stades sont définis selon la classification GOLD.(47)

- Stade 1 : tabac
spirométrie normale, symptômes : toux, expectoration
- Stade 2 : BPCO débutante
VEMS/CV < 70 %
VEMS < 80 %
symptômes chroniques : toux, expectorations
- Stade 3 : BPCO modérée
VEMS/CV < 70 %
VEMS entre 30 et 70 %
symptômes: toux, expectoration, dyspnée
- Stade 4 : BPCO sévère
VEMS/CV < 70 %
VEMS < 30 %
VEMS < 50 % + insuffisance respiratoire ou des signes cardiaque droites
symptômes : toux, expectorations, dyspnée

Plusieurs stades sont définis selon BODE (Table. 1).(48)

1 note par item		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	> 21	< 21		
O	VEMS (% de la valeur théorique)	> 65	50-64	36-49	< 35
D	Dyspnée (mMRC)	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes (m)	> 350	250-349	150-249	< 149

Score BODE	0-2	3-4	5-6	7-10
Mortalité à 4 ans	15 %	30 %	40 %	80 %

Table.1. Le score de BODE qui évalue le risque de mortalité à 4 ans

2.4.1.2. La pléthysmographie

Cette évaluation permet de mesurer le volume pulmonaire non mobilisable, à savoir le volume résiduel et d'apprécier une éventuelle distension pulmonaire grâce la capacité pulmonaire totale, pathologique si supérieure à 120 % de la valeur théorique (Figure. 7).



Figure 7. Pléthysmographie. (<https://www.cosmed.com>)

2.4.1.3. Le test pharmacologique aux bronchodilatateurs

Cette étape clinique permet d'évaluer la réversibilité du trouble ventilatoire obstructif et de faire la différence entre un asthme et une BPCO. Il s'agit d'une mesure spirométrique supplémentaire qui s'effectue 15 minutes après l'inhalation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Si le VEMS augmente de plus de 200 mL et de plus de 12 %, on parle de réversibilité significative. Si en plus, après inhalation, le rapport VEMS / CVF se normalise (supérieur à 70 %), on parle de réversibilité complète. En cas de BPCO, le test de réversibilité s'avère négatif, ce qui signe la différence avec un asthme. Le diagnostic de BPCO est donc défini par un trouble ventilatoire

obstructif mesuré par un rapport VEMS / CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur

2.4.1.4. La capacité de transfert de l'oxyde de carbone

Ce test évalue la destruction alvéolaire qui est un reflet de la surface d'échange gazeux disponible. Une capacité de transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) inférieure à 70 % de la valeur théorique est considérée comme pathologique.

2.4.1.5. La gazométrie artérielle

Cette mesure est recommandée en cas de BPCO sévère à la recherche d'une hypoxémie témoignant d'une insuffisance respiratoire chronique (Figure. 8).



Figure 8. Gazométrie artérielle. (<https://unitedmed.ma>)

2.4.2. La radiographie thoracique

Cette évaluation devrait être réalisée systématiquement.(49) Si elle présente un faible intérêt dans le diagnostic positif de BPCO (distension thoracique avec horizontalisation des côtes et aplatissement des coupes diaphragmatiques), elle permet d'écarter certains diagnostics différentiels (cancer bronchique, tuberculose, insuffisance cardiaque) (Figure. 9).

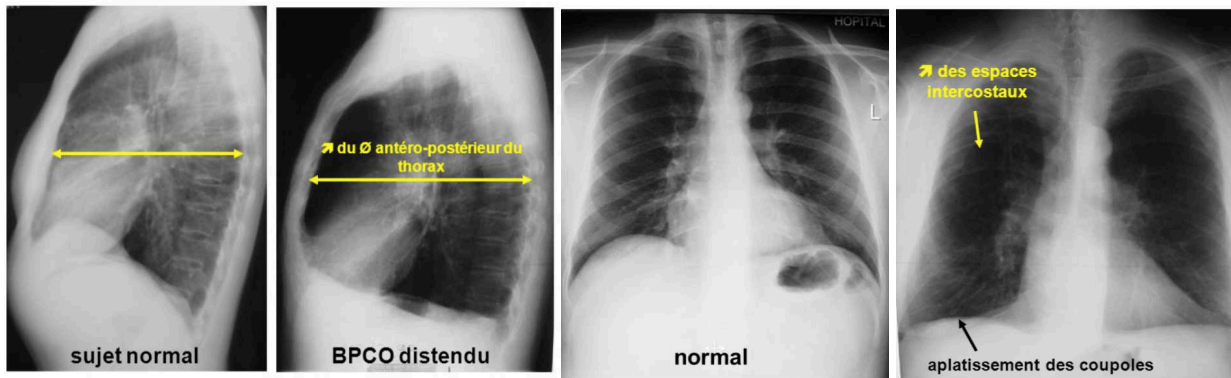


Figure 9. Radio thoracique montrant une distension thoracique.

2.4.3. Le scanner thoracique

Le scanner permet de diagnostiquer l'emphysème pulmonaire en montrant des hypodensités liées à une raréfaction du parenchyme pulmonaire mais est surtout utile au diagnostic précoce d'un cancer bronchique (Figure. 10).

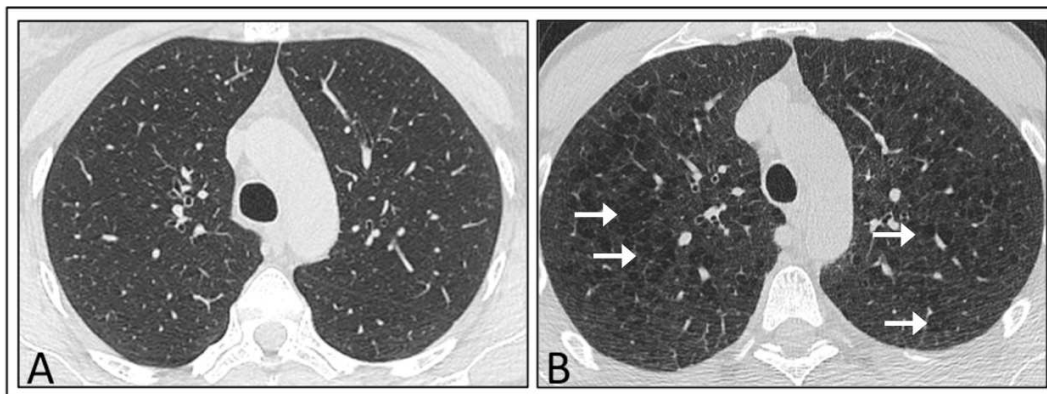


Figure 10. Scanner de l'emphysème. A sujet sain. B sujet avec des emphysèmes : hypodensités.

2.4.4. Autre

Une évaluation par polysomnographie peut être réalisée en cas de suspicion clinique de syndrome d'apnée du sommeil (SAS).(50)

Une évaluation sanguine pourra également être réalisée pour rechercher une polyglobulie liée à l'hypoxémie ou une anémie, comorbidité fréquente pouvant aggraver la dyspnée.

Un dosage de l'alpha1-antitrypsine est indiqué uniquement en cas de BPCO précoce car, en cas de déficit, les signes sont plus précoces et plus sévères.

2.5. L'impact de la pathologie sur le patient

Les symptômes sont banals : une toux chronique souvent le matin au réveil, "la toux du fumeur", un essoufflement à l'effort mis sur le compte d'un manque d'entraînement, d'un excès de poids, l'évolution est lente et sournoise s'étalant sur de nombreuses années, les symptômes deviennent gênants dans la vie quotidienne quand les lésions pulmonaires sont importantes. Les symptômes sont les mêmes aux 4 stades de la maladie, mais évidemment beaucoup plus sévères au stade 4. Des poussées d'exacerbation surviennent au cours des épisodes, plus ou moins fréquemment selon que le traitement est efficace et bien suivi (l'arrêt du tabac étant essentiel). Les conséquences de la maladie se manifestent sur les différentes dimensions du patient, que ce soit physiquement ou psychologiquement.

2.5.1. Conséquences au niveau somatique

2.5.1.1. Capacités respiratoires

La maladie se manifeste par une diminution des capacités expiratoires (obstruction du CO_2 dans les poumons et diminution du calibre des bronches, Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 70%), ceci étant généralement accompagné par une diminution des capacités inspiratoires, de l'endurance respiratoire, et de la DLCO (< 70%). L'inspiration et l'expiration anormale du BPCO sont visibles sur les courbes débit-volume (Figure. 11).

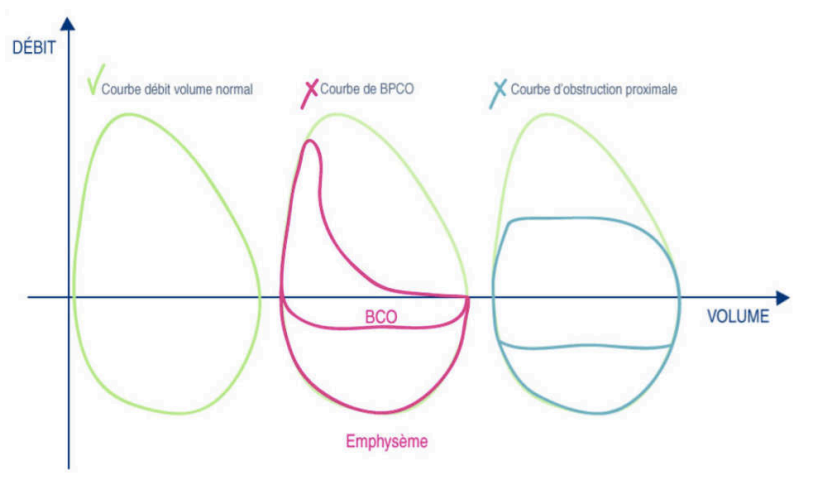


Figure 11. Courbe débit-volume du BPCO. (<https://bpc0.forumgratuit.org>)

2.5.1.2. Performance physique

La BPCO est accompagnée par un essoufflement dans les activités de vie quotidienne, ceci débutant par un signe de dyspnée aux efforts intenses(48) (sport, escaliers, pente) puis évoluant avec l'aggravation de la maladie, les symptômes d'essoufflements apparaissant aux efforts modérés (marche, promenade, etc), et finalement le patient exprimant la dyspnée au repos. Nous trouvons donc une diminution importante des performances physiques surtout évaluées par la capacité du patient à la marche. Le patient limité par l'essoufflement, limite donc ses activités physiques. Ces comportements sédentaires augmentent l'essoufflement. C'est donc un cercle vicieux ou une spirale de déconditionnement.(51)

2.5.1.3. Masse corporelle

Les patients BPCO aux stades avancés sont souvent des personnes maigres, l'indice de masse corporelle étant un facteur important dans la gravité de la maladie(2), le poids du patient est pris en compte dans la prise en charge. Plus haut le IMC, mieux le pronostic est.(52) A un stade avancé de la maladie, le risque de dénutrition augmente.

2.5.1.4. Masse musculaire

La perte de masse corporelle est accompagnée par une perte de masse musculaire due à l'inflammation chronique, et aux limitations des activités de vie quotidienne.(53–55) Cette perte en muscle limite aussi les activités par peur d'essoufflement, favorisant également le cercle vicieux du déconditionnement. La contribution inflammatoire peut être également associée à une dysfonction musculaire périphérique (Figure. 12). La capacité antioxydante est diminuée et la réponse à l'excès de reactive oxygene species est diminuée, ceci pouvant donc induire un stress oxydatif accru.(56)

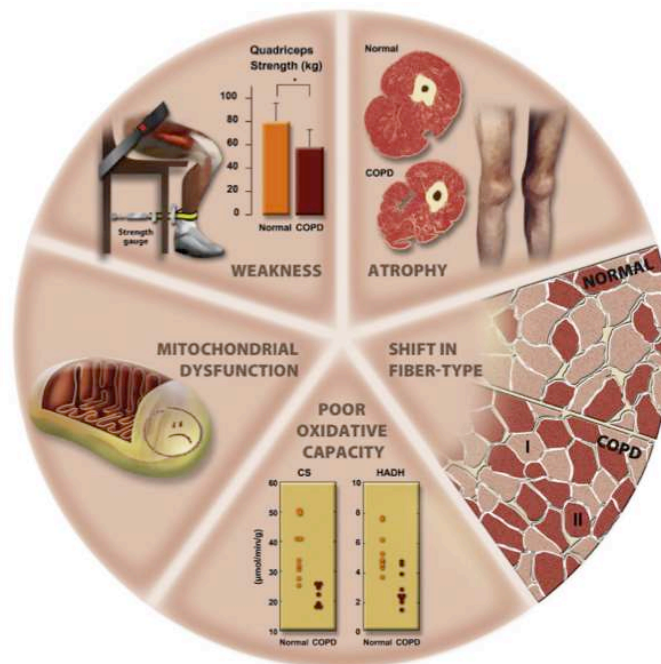


Figure 12. La dysfonction musculaire: force, atrophie, stress oxydatif. (Copyright © 2016 American Thoracic Society)

De plus, les médicaments de type corticoïde peuvent induire une myopathie médicamenteuse (*drug-induced myopathy*). L'utilisation quotidienne de corticostéroïdes pour plus d'1 an diminue significativement la fonction musculaire chez les patients respiratoires chronique.(57) La dysfonction musculaire chez les BPCO peut aussi être reliée à la malnutrition et au vieillissement.

2.5.2. Conséquences au niveau psycho-social

2.5.2.1. Qualité de vie

La BPCO est associée à un handicap sévère en termes de qualité de vie des patients, manifesté initialement par la dyspnée au cours des activités de la vie quotidienne.(5) L'autonomie et l'indépendance sont diminuées et les simples tâches de la vie quotidiennes deviennent handicapantes.(4) Plusieurs questionnaires adaptés au BPCO sont validés pour quantifier l'effet de la maladie sur la qualité de vie. Si le patient a aussi un SAS, sa qualité de vie est encore plus affectée surtout si son sommeil n'est pas efficace (avant appareillage).

2.5.2.2. Relations familiales et sociales

Le patient limité par son essoufflement évite les relations familiales et sociales durant lesquelles il serait obligé de faire un certain effort physique.(58) Il ne sort plus assez de chez lui, une isolation sociale s'installe et un sentiment d'incompétence générale se développe en se comparant aux autres. Les patients sous oxygénothérapie expriment cette limitation sociale plus que les autres, à cause du regard des autres quand ils sont en société avec leur bouteille d'oxygène. Les patients dans leur vie intime sont aussi très limités par leur essoufflement.

2.5.2.3. Symptômes anxieux et dépressifs

L'isolation sociale et le sentiment d'incompétence s'aggravent avec la progression de la maladie, et amènent à l'apparition des premiers signes de dépression. Le manque de souffle conduit lui à une anxiété chronique, une peur de mourir en suffocant, souvent exprimée par les patients. La chronicité de la maladie et le manque d'espoir sont aussi un facteur majeur dans l'installation de la dépression. Les comorbidités psychiatriques à savoir la dépression et l'anxiété chez les patients BPCO sont deux fois plus fréquentes que dans la population non BPCO. Leur prévalence varie en fonction des études du fait de la variété des méthodes de mesure des symptômes utilisées : il s'agit de 24% à 41% de dépression et de 10% à 19% d'anxiété dans cette population de patients BPCO.(59,60) Ces comorbidités peuvent souvent être sous-estimées et sous-traitées bien que responsables d'une augmentation du risque d'exacerbations, d'hospitalisation et de mortalité.(61)

2.6. Aspect chronique et évolution lente de la pathologie

La BPCO est une maladie chronique qui évolue lentement mais pourra conduire à l'insuffisance respiratoire chronique. Cette chronicité comme discutée précédemment est un facteur majeur dans l'état psychologique du patient qui doit accepter de passer le reste de sa vie avec cette maladie handicapante.

Au stade de l'insuffisance respiratoire chronique, plus de 60% des malades sont dépendants de l'oxygène pendant au moins 15 heures par jour, l'espérance de vie est diminuée, et l'autonomie est très limitée.

La pathologie étant chronique, elle peut être accompagnée par des complications. La complication la plus fréquente, reste la survenue d'une exacerbation entraînant une insuffisance respiratoire aiguë qui conduit en réanimation et nécessite une ventilation artificielle.(62)

La BPCO est une maladie chronique associée à de nombreux autres troubles : on parle des comorbidités associées à la BPCO.(43) Ces comorbidités peuvent affecter différents organes et des fonctions diverses : métaboliques, musculaires, cardiaques, gastro-intestinales, psychiques (anxiété, dépression)... En moyenne, un patient atteint de BPCO présente cinq comorbidités.

Des travaux récents ont permis de passer en revue 79 comorbidités observées chez les patients et de montrer que douze d'entre elles constituent des facteurs de mauvais pronostic et accroissent le risque de décès dans les cinq années suivantes : cancer du poumon, du pancréas, de l'œsophage ou encore du sein, fibrose pulmonaire, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, ulcères gastroduodénaux, cirrhose hépatique, diabète avec neuropathie, anxiété. D'ailleurs, la plupart des patients ne décèdent pas d'insuffisance respiratoire, mais d'accidents cardiovasculaires, de pneumonies, de cancer...(43,63)

La dysfonction des muscles squelettiques, est aussi une comorbidité qui représente un facteur de mauvais pronostic, indépendant des autres atteintes.(64) Les liens entre la BPCO et les comorbidités reposent très certainement sur des mécanismes inflammatoires, le stress oxydatif et l'altération de voies de signalisation communes à différentes fonctions de l'organisme.

2.7. Prise en charge

La BPCO ne peut être guérie, mais sa prise en charge ralentit son évolution et peut même inverser certains symptômes.

Les objectifs majeurs de prise en charge sont :

- La réduction de la mortalité
- La prévention de la progression de la maladie
- Le traitement des symptômes
- L'amélioration de la qualité de vie
- La prévention des complications et des exacerbations en termes de fréquence et de sévérité

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle inclut :

- Hygiène de vie : arrêt du tabac, activité physique régulière
- Médicaments : bronchodilatateurs, oxygénothérapie, vaccination
- Réhabilitation respiratoire : réentraînement physique, kinésithérapie respiratoire, éducation thérapeutique

2.7.1. Sevrage tabagique

Après un diagnostic de BPCO, la première mesure consiste à arrêter de fumer et/ou à interrompre l'exposition aux substances polluantes favorisant la maladie.(49)

Initialement, les bronches sont soumises, par l'exposition tabagique ou à d'autres toxiques, à une réaction inflammatoire chronique pariétale avec une infiltration par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles. Cette inflammation entraîne une hyperplasie glandulaire associée, responsable d'une hypersécrétion de mucus formant un bouchon muco-inflammatoire et causant une obstruction bronchique. Si l'exposition au tabagisme est arrêtée précocement, l'essentiel de ces lésions peut régresser.

Si le tabagisme est poursuivi, des lésions parenchymateuses vont se développer avec une contraction et une hypertrophie des muscles lisses, touchant les voies aériennes distales, puis entraîner progressivement une destruction des attaches alvéolaires et une perte des fibres élastiques. Les lésions sont alors irréversibles.

L'arrêt du tabac est donc primordial et recommandé quel que soit le stade de la maladie, afin de ralentir l'évolution de la pathologie, d'améliorer les symptômes et la qualité de vie.(65) Il est le seul traitement ayant un effet sur le ralentissement du déclin du VEMS.(66) Il aura également un impact sur certaines comorbidités et d'autres complications du tabagisme (cancer bronchopulmonaire, maladies cardio-vasculaires). L'HAS a également établi des recommandations pour l'accompagnement à l'arrêt du tabac.

En première intention et selon la dépendance du patient, il est recommandé de proposer un traitement nicotinique de substitution au patient car il a été prouvé qu'ils augmentent significativement l'abstinence tabagique à 6 mois.(49) La varénicline ou le bupropion sont à utiliser en deuxième et troisième intentions du fait d'un certain nombre d'effets indésirables. La cigarette électronique n'est pas recommandée par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé ni par l'HAS.

2.7.2. Vaccination

La vaccination anti-grippale est recommandée annuellement pour tous les patients atteints de BPCO quel que soit le stade de la maladie(49) mais elle n'est réalisée en pratique que dans 50 % des cas.(67) Elle permet de diviser par quatre le risque de grippe chez un patient atteint de BPCO et est particulièrement efficace chez les personnes âgées.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée par l'Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé par une dose de vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valences si le patient n'a pas été vacciné au préalable.

2.7.3. Médicaments

La prise en charge médicamenteuse repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs de courte ou de longue durée d'action, permettant de dilater les voies respiratoires et d'améliorer le débit d'air. Ceux-ci permettent une amélioration de la qualité de vie mais sans impact sur le ralentissement du déclin du VEMS.(66) Ce traitement peut être associé à des corticoïdes pour réduire l'inflammation locale en cas d'exacerbations répétées et de symptômes importants.(67,68)

Une éducation du patient est nécessaire lors de l'instauration et du suivi du traitement. En effet, il est important d'expliquer au patient la bonne utilisation de son inhalateur à son instauration et de vérifier sa bonne compréhension régulièrement, notamment en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique.(69) On remarque une mauvaise technique d'utilisation deux fois plus souvent chez les plus de 60 ans, et quatre fois plus chez les plus de 80 ans.(70)

- ⊕ Les bronchodilatateurs de courte durée d'action sont utilisés chez les patients ayant une BPCO légère ($VEMS > 80\%$ de la valeur théorique) en cas de dyspnée ou de limitation d'exercice.(49)
- ⊕ En cas de BPCO modérée ($50\% < VEMS < 80\%$), ou si les symptômes (notamment la dyspnée) persistent malgré l'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action, un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action peut être initié (Table. 2). Il existe deux classes de bronchodilatateur de longue durée d'action différents: les β 2-mimétiques et les anti- cholinergiques, d'efficacité similaire. Il n'a pas été démontré de différence entre les β 2-mimétiques et les anti-cholinergiques.

Famille	DCI	Nom Commercial	Posologie
β2-mimétiques	Formotérol	Foradil ® 12 µg	2/j
		Formoair ® 12 µg	
	Salmétérol	Serevent ® 25 µg	2/j
		Serevent diskus ® 50 µg	
Olodatérol	Striverdi Respimat ® 2,5 µg	1/j	
	Indacatérol	Onbrez ® 150 et 300 µg	1/j
Anti-cholinergiques	Tiotropium	Spiriva ® 18µg	1/j
		Spiriva Respimat ® 2,5 µg	
	Glycopyrronium	Seebri ® 44µg	1/j
Association des deux	Indacatérol (85 µg) + Glycopyrronium (43µg)	Ultibro ®	1/j

Table.2. Les bronchodilatateur de longue durée d'action

- ⊕ En cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une bonne utilisation d'un bronchodilatateur de longue durée d'action, on peut proposer un changement de molécule ou une association d'un anti- cholinergique et d'un β2-mimétique. Actuellement en France, il n'existe qu'une association fixe (anti-cholinergique + β2-mimétique) ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la BPCO, mais ces traitements peuvent également être dissociés. Les effets indésirables des β2-mimétiques sont principalement des tremblements des extrémités, des céphalées et des palpitations. Ceux des anti-cholinergiques sont une sécheresse buccale et une dysurie (sans augmentation du risque de rétention d'urine).(48) Néanmoins, ces effets sont plutôt rares, du fait d'un faible passage systémique lié à l'inhalation.
- ⊕ Si le patient présente une BPCO sévère (VEMS < 50 %), ou une BPCO non stabilisée par un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action continu avec des exacerbations fréquentes, on peut utiliser une association fixe de β2-mimétique avec une corticothérapie inhalée. Cette association permet de réduire la fréquence des exacerbations et d'améliorer la qualité de vie.(65)
- ⊕ La corticothérapie inhalée seule (Table. 3), tout comme la corticothérapie orale, n'a pas sa place dans le traitement de fond de la BPCO.(Plusieurs études montrent que les corticoïdes inhalés étaient souvent prescrits alors qu'une combinaison d'un anti-cholinergique associé à un β2-mimétique n'avait pas été essayée).(67,68)

DCI	Nom Commercial	Posologie
Salmétérol + Propionate de fluticasone	Sérétide Diskus® (500/50µg)	2/j
Fumarate de formotérol + Budésonide	Symbicort Turbuhaler® (200/6µg ou 400/12)	2/j
Fumarate de formotérol + Béclométasone	Innovair® (100/6µg)	2/j

Table.3. La corticothérapie inhalée

Les principaux effets indésirables des corticoïdes inhalés sont locaux avec un risque de candidose buccale et de dysphonie. Des effets secondaires généraux de la corticothérapie peuvent survenir en cas de traitement inhalé au long cours avec notamment :

- Une augmentation du risque de pneumonie (sans lien avec la sévérité de la BPCO). Si un patient sous corticothérapie inhalée présente une pneumonie, il convient de réévaluer la balance bénéfices-risques de la corticothérapie(65)
- Une augmentation du risque d'ostéopénie voire d'ostéoporose sans augmentation confirmée du risque fracturaire(71)
- Une augmentation du risque de fragilité cutané(72)

On parle de bithérapie avec l'association d'anticholinergiques et beta2-mimétiques.

On parle de trithérapie avec une corticothérapie en plus.

2.7.4. Oxygénothérapie

Dans les cas les plus sévères entraînant une insuffisance respiratoire chronique, une oxygénothérapie de longue durée (OLD) est nécessaire(49,66). Elle doit être administrée au moins 15 h par jour pour améliorer la survie. Elle peut être complétée par une ventilation, non invasive ou invasive.

L'oxygène est un besoin de base pour l'être humain. Les pathologies respiratoires telles que la BPCO affectent le transfert d'oxygène des poumons au sang. Comme résultat, le taux d'O₂ dans le sang baisse et donc les organes, tissus et cellules du corps sont en manque d'oxygène, potentiellement causant des symptômes de fatigue, vertige, irritabilité et manque de concentration, entre autres.(73) Pour assurer le fonctionnement correct des organes, une supplémentation d'oxygène est nécessaire, ce traitement pouvant aider à réduire l'essoufflement et à améliorer la capacité d'effectuer des tâches de la vie quotidienne.

Comme l'O₂ est considéré comme étant un médicament, le médecin doit le prescrire, suite à une série de tests pour mesurer la saturation artérielle en oxygène et les gaz du sang. La prescription doit préciser le débit d'oxygène (L/min), la durée d'utilisation (ex : 15h par jour) et les cas de besoin d'augmenter le débit (au repos, à la déambulation, à l'effort), selon les besoins spécifiques de chaque patient. Au début le patient aura besoin de supplément d'O₂ juste à l'effort et au sommeil, mais avec la progression de la maladie et la perte progressive de la fonction des poumons aux échanges gazeux, le besoin d'oxygène sera permanent même au repos pour garder la SpO₂ a un niveau sain.

Il y a deux modes de de livraison d'oxygène : liquide (Figure. 13) ou concentré (Figure. 14).



Figure 13. Bouteille d'oxygène liquide à gauche, livraison d'oxygène gazeux à droite.
(<https://radiotelevision2000.com>)



Figure 14. Concentrateur d'oxygène en haut, livraison d'oxygène en bas.
(<https://easymedicalstore.com>)

Le choix est effectué selon le besoin du patient, son mode de vie, son habitat, ...

La ventilation non invasive(74) sera discutée en cas d'échec de l'OLD ou en cas d'insuffisance respiratoire aiguë. En cas d'hypertension pulmonaire, qui doit être évoquée devant des signes d'insuffisance cardiaque droite, il faut associer des diurétiques à l'OLD.

2.7.5. Réhabilitation respiratoire

Voir chapitre 1 partie 1. La réhabilitation respiratoire est utile pour tous les patients présentant une intolérance à l'effort et des limitations dans leurs activités quotidiennes, en général dès le stade II de sévérité de la maladie.(19,20)

Elle repose sur une approche multi et transdisciplinaire, incluant le réentraînement à l'effort (endurance physique, marche, ergomètre), l'exercice musculaire (endurance et renforcement des muscles périphériques, équilibre, posture), éducation thérapeutique (sevrage tabagique, observance thérapeutique, méthodes de prise des traitements inhalés, équilibre nutritionnel, gestions des exacerbations) et kinésithérapie respiratoire.(6)

Les objectifs de la réhabilitation respiratoire sont :

- L'obtention d'un sevrage tabagique
- L'augmentation de la capacité fonctionnelle d'effort du patient
- Le développement de changements de comportement nécessaires à une amélioration de sa santé et de sa qualité de vie
- L'adhésion à long terme à ces comportements

2.7.6. Lobectomie

La chirurgie pulmonaire, dans une BPCO grave avec un handicap majeur, peut aller de la résection d'une bulle d'emphysème à la réduction pulmonaire, voire la transplantation pulmonaire.(49)

Synthèse

- La BPCO est une pathologie respiratoire chronique obstructive fréquente avec des retentissements physiques, psychologiques et sociaux pour le patient.
- Elle est souvent handicapante à cause en particulier de l'essoufflement à l'effort et demande une prise en charge multidisciplinaire dans le but d'améliorer la qualité de vie.
- Des recherches sont nécessaires pour optimiser la prise en charge de cette maladie qui est la 3^{ème} cause de mortalité mondiale. Il est en particulier essentiel de mieux caractériser les patients pour individualiser la prise en charge.

CHAPITRE II

CONTRIBUTION PERSONNELLE

CHAPITRE II : CONTRIBUTION PERSONNELLE

Objectifs scientifiques

Dans ce travail de thèse, nous avons effectué une analyse rétrospective de la pratique courante en réhabilitation respiratoire au centre de réadaptation cardiorespiratoire Dieulefit Santé. Les patients inclus dans l'étude étaient les BPCO adressés et admis au centre pour réhabilitation respiratoire entre 2012 et 2017 en état stable et en hospitalisation complète (partie rétrospective de la thèse). Sur la base des archives médicales du centre, nous nous sommes focalisés sur le test de marche pour évaluer l'effet de la réhabilitation. Ensuite nous avons travaillé de façon prospective avec des inclusions de patients BPCO de 2019 à 2021 chez lesquels une évaluation plus exhaustive et multiparamétrique a été réalisée.

⊕ Partie rétrospective :

Nous avons étudié l'effet de la réhabilitation respiratoire chez 835 BPCO sur les réponses des patients au TM6 (distance, saturation d'oxygène, fréquence cardiaque, dyspnée). Nous avons cherché à déterminer les prédicteurs de la réponse à la RR et à identifier des clusters de patients à l'admission de RR pour ensuite étudier leurs réponses à la RR. Ensuite, nous avons abordé d'autres questions concernant la réadmission de patients BPCO en RR : quel est l'effet au long terme d'un premier séjour de RR, quel est l'effet d'un second séjour par rapport au premier, le devenir d'un non-répondeur au premier séjour durant le second séjour, et enfin nous avons cherché à identifier des classes de trajectoire de réponse à une réadmission. Cette partie du travail de thèse a mené dans sa totalité à la rédaction de 3 articles (soumis pour publication et en cours de révision).

⊕ Partie prospective :

Suite à cette partie rétrospective nous avons décidé d'élargir et systématiser le panel d'évaluations pré- et post-RR pour obtenir une évaluation multidimensionnelle (physique, psychologique, éducative, etc). Cela est expliqué par le constat clinique que certains patients identifiés comme non-répondeurs au TM6 suite à la RR, expriment une amélioration de leur état général. Pour cette partie prospective, le détail de la méthodologie et du protocole sont décrits ci-dessous. Les patients BPCO ont été inclus sur une période d'1 an et demi, le plan

blanc déclaré au début de l'épidémie du COVID19 ayant conduit à un arrêt des inclusions. Une étude sur la réhabilitation post-COVID19 a été menée sur le reste de la durée de thèse (voir article publié en annexe). En plus, dans cette partie prospective, des patients PID ont été inclus et avaient un test d'effort additionnel pré-PR sous oxygénation à haut débit, dont le résultat a aussi été publié (voir article publié en annexe).

1. Méthodologie générale

Dans cette partie nous présentons la population étudiée avec les facteurs d'inclusion et d'exclusion et nous allons détailler les tests conduits dans cette étude, le matériel utilisé, le déroulement des tests, et les paramètres recherchés.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et prospective de patients présentant une pathologie respiratoire obstructive stable BPCO admis au centre Dieulefit Santé pour un séjour de RR. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion et ne présentant pas de critère d'exclusion, ayant reçu une information écrite et orale et ayant donné leur consentement écrit pouvaient intégrer la cohorte. Les proches du patient n'ont pas le droit d'inclusion du patient dans le cas où le patient ne serait pas en mesure de consentir. Les patients ont été recrutés directement au sein du service de RR de Dieulefit Santé. Environ 100 patients / an ont été inclus, entre 2019 et 2021 (arrêt en Mars 2020 du fait de la COVID19) et 835 patients de manière rétrospective entre 2012 et 2017.

Les critères d'inclusion étaient les suivants: Homme ou femme, âge > 18 ans, admis à Dieulefit Santé pour RR, patient stable, compréhension du protocole. Les critères d'exclusion étaient : chirurgie récente < 3 mois, exacerbation < 1 mois, comorbidités instables, chimiothérapie, démence intellectuelle, sportif, non affilié à la sécurité sociale, ne parle pas la même langue que l'investigateur

1.1. Données personnelles

Les données principales concernant la personne étaient recueillies telles que le consentement, le sexe, la date de naissance, et les données anthropométriques (taille, poids, IMC).

L'histoire du tabagisme était caractérisée par le nombre des années du tabagisme, nombre des années depuis le sevrage tabagique, nombre de paquets/année (calculé en multipliant le nombre de paquets/jour x le nombre des années de tabagisme actif. Par exemple : un fumeur de 40

années avec une moyenne de 2 paquets par jour, a un paquets/année de 80 ce qui est concerné comme grand fumeur).

Le niveau d'activité physique était évalué par un questionnaire simple et rapide : le questionnaire de Ricci & Gagnon qui mesure le niveau de sédentarité des patients. Ce questionnaire évalue le temps passé assis par journée, durée de la marche, activités physiques régulières, escaliers, etc. De plus, si le patient a besoin d'une aide technique pour la marche, ceci était noté dans son dossier.

Ces données sont notées dans un dossier patient créé spécifiquement pour l'étude.

1.2.Données sur la pathologie

Toutes les données reliées à la pathologie étaient collectées pour une vision détaillée de l'état médical du patient. Les patients inclus dans l'étude avaient une BPCO: bronchite, emphysème, insuffisance respiratoire chronique... La sévérité de la BPCO était définie selon deux scores différents, comme décrit dans le chapitre 2 : GOLD et BODE.

Savoir l'historique du patient est très important dans l'établissement du diagnostic et pour connaître en général les autres pathologies ou les chirurgies que le patient a dû vivre avec, pour apprendre la progression de la maladie et la raison d'admission en réhabilitation respiratoire (demande du médecin ou du patient, séjour d'entretien). Par exemple : des hospitalisations, des allergies, des événements médicaux importants, ... mais aussi le statut social et familial du patient, connaître son environnement et comment ça pourra affecter sa pathologie.

Il est important de connaître les comorbidités des patients pour les prendre en compte dans le séjour et les tests, par exemple les prothèses, les hernies, les arthroses, les tendinites, les cervicalgies, les troubles de tension, les arythmies, le diabète, le cancer, l'ostéoporose, etc sont toutes des comorbidités à prendre en compte pour des précautions et donc la sécurité du patient. De même, il est important de connaître les médicaments pris par le patient comme les hypotenseurs, les anticoagulants, les corticoïdes etc... Il s'agit en effet de médicaments avec des effets secondaires donc des signes à reconnaître et des précautions à prendre. Les bronchodilatateurs sont aussi indiqués dans cette partie pour savoir leur classes (anticholinergiques, b2 agonistes ..) et leur types action courte ou longue. Les données reliées à l'OLD sont recueillies : ancienneté, type de l'appareil (liquide, concentrateur.), nombre d'heures d'utilisation par jour, débit au repos, en ambulation et à l'effort. Associé à une VNI ou non, à une pression positive continue ou non.

1.3. Bilan diététique

1.3.1. Impédancemétrie

Une mesure du poids en utilisant un pèse-personne impédancemétrique (Tanita®, Amsterdam, Pays Bas) (Figure. 15) qui envoie une onde de résistance ascendante des talons du patient qui mesure le pourcentage de graisse, la masse grasse, la masse maigre et la masse hydrique. Selon la taille et l'âge du patient, la machine calcule le spectre du pourcentage théorique sain.



Figure 15. Impédancemétrie. (<https://www.nmmedical.fr>)

1.3.2. Mini-nutritional assessment

Un questionnaire de nutrition était rempli avec le patient pour évaluer son risque de dénutrition. Ce questionnaire prend en compte le nombre de repas, le contenu des repas, les médicaments, etc pour une bonne évaluation courte et simple de l'état nutritionnel, c'est le test minimal-nutritional assessment.(75)

1.4. Exploration fonctionnelle respiratoire

Les EFR ont déjà été détaillées dans la partie diagnostique du chapitre 2.

L'EFR rassemble 4 examens :

- la spirométrie
- la pléthysmographie
- la DLCO
- la gazométrie

L'examen consiste globalement à souffler par la bouche dans un appareil. Il peut s'agir d'un simple spiromètre (appareil avec embout buccal) ou d'un pléthysmographe corporel (Figure. 16), qui est une cabine étanche équipée d'un siège et d'un embout buccal relié à un spiromètre. Cette cabine permet de mesurer les variations de volume de la cage thoracique, grâce à un capteur appelé pneumotachographe. Dans les deux cas, le patient doit respirer uniquement par la bouche. Le nez est donc bouché avec un pince-nez pendant toute la durée de l'examen. Le plus souvent, après quelques cycles respiratoires normaux, le patient doit d'inspirer à fond puis expirer le plus fort et le plus longtemps possible. Cet exercice sera fait avec et sans bronchodilatateurs. L'ensemble du test dure environ 20 minutes. Aucune préparation n'est nécessaire, mais il ne faut pas fumer une heure avant l'examen. Certains médicaments (dont les bronchodilatateurs utilisés en cas d'asthme) devront être arrêtés la veille (ou quelques heures avant l'examen selon les recommandations du médecin) sous peine de fausser les résultats. Le pléthysmographe utilisé pour cette étude est un Jaeger MasterScreen Body® (Jaeger®, Hoechberg, Allemagne).

Spirométrie lente

- Respiration calme 1 ou 2 cycles
- Expiration complète → VR
- Inspiration complète → CPT
- Expiration complète lente → VR

Spirométrie forcée

- Respiration calme 1 ou 2 cycles
- Expiration complète → VR
- Inspiration complète → CPT
- Expiration forcée → VR

Si TVO, test de réversibilité

- 4 bouffées de ventoline
- Nouvelle mesure après 10 mn
- Positif si augmentation de 12% du VEMS



Figure 16. Exploration fonctionnelle respiratoire. (<https://www.revivalmedikalplus.com>)

Les paramètres recherchés étaient : Spirométrie, pléthysmographie et DLCO: VEMS (L et %th), CVF (L et %th), VEMS/CVF (%), CVL (L et %th), CPT (L et %th), CI (L et %th), VGT (L et %th), DEM 25/75 (L/s et %th) et DLCO (L et %th). Pour les gaz du sang les mesures recherchées étaient: PaO₂ (mmHg), PCO₂ (mmHg), pH, HCO³⁻ (bicarbonates mmol /L), SaO₂ (%). (Figure. 17)

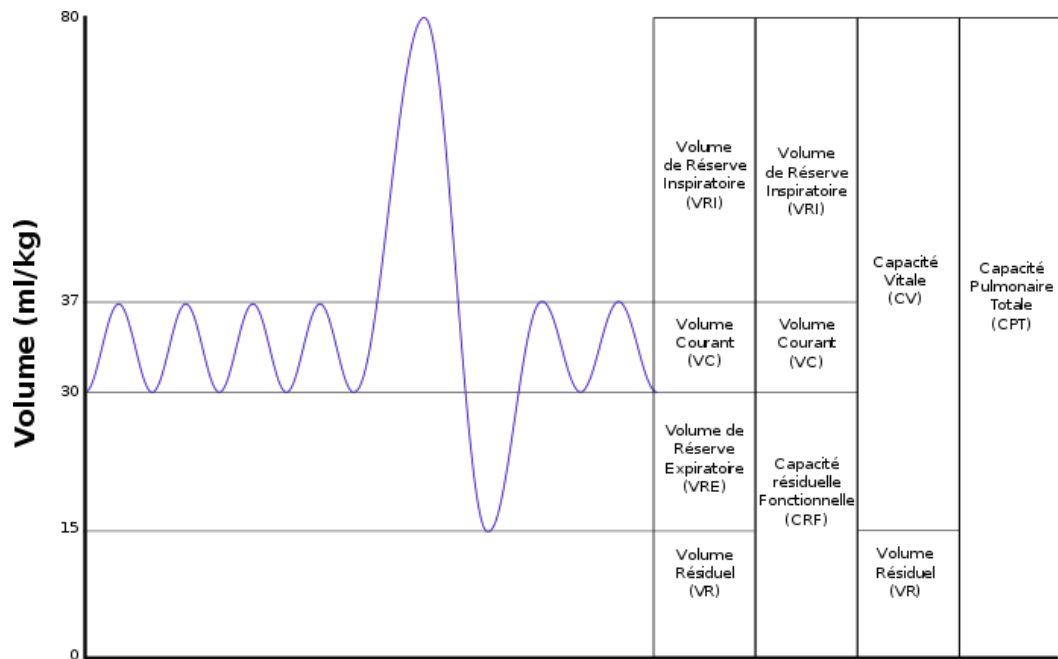


Figure 17. Résultats EFR. (<http://club.quomodo.com>)

Les principaux seuils d'interprétation des variables mesurées étaient :

- ⊕ **VEMS** < 80% : quatre stades de la BPCO
- ⊕ **VEMS / CVF** < 70% : trouble ventilatoire obstructif
- ⊕ **CPT** > 120% : distention pulmonaire, CPT < 80% : syndrome restrictif
- ⊕ **DLCO** < 70% : anomalie de diffusion
- ⊕ **pH** 7.35 – 7.45 normal : acidose si pH < 7.35 et alcalose si pH > 7.45
- ⊕ **PaO₂** 80-100 mmHg normal ce qui correspond à 9.5-13.5 kPa : hypoxémie si PaO₂ < 60 mmHg au repos en AA (kPa = mmHg x 0.133). La PaO₂ diminue de 5 mmHg chaque 10 ans à partir de 20 ans. PaO₂ peut être > 100% sous oxygénothérapie
- ⊕ **PaCO₂** 35 – 45 mmHg normal : hypercapnie si PaCO₂ > 45 mmHg au repos AA (acidose respiratoire)
- ⊕ **Bicarbonates** 22 – 26 mmol / L normal : HCO₃⁻ < 22 (acidose métabolique)
- ⊕ **SaO₂** < 90% considéré comme désaturation

1.5.Exploration fonctionnelle à l'exercice

L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)(21) est un test d'effort maximal qui permet de mesurer la capacité physique à l'effort et d'analyser le fonctionnement du système respiratoire,

cardiovasculaire et musculaire. Le but de cet examen est de mieux comprendre les symptômes que les patients ressentent pendant l'effort (essoufflement, fatigue) (Figure. 18).

L'EFX était réalisée sur un cycloergomètre (Ergoline® GmbH, Bitz, Allemagne) avec le logiciel Omnia® (Sleepinnov®, Moirans, France). Le patient était connecté à un ECG pour observation cardiaque. Une gazométrie était faite au repos. Après une période de repos, le patient pédalait pendant deux minutes contre une faible résistance (échauffement) puis la difficulté du pédalage augmentait progressivement (rampe 10W/10W) jusqu'à ce que le patient atteignait sa puissance maximale de travail (Pmax). A ce moment une seconde gazométrie était faite pour comparer les échanges gazeux.

Tout au long du test, le patient était interrogé sur son niveau d'essoufflement et sa fatigue des MI. Le patient était encouragé à produire un effort maximal. La durée de l'effort était d'environ 5-12 minutes mais l'examen dans son ensemble nécessitait une disponibilité d'au moins 1 heure. Pendant l'examen, une surveillance permanente était effectuée, elle concerne : l'ECG, la pression artérielle, la ventilation grâce à un masque naso-buccal, l'essoufflement et la fatigue des membres inférieurs. L'examen était réalisé dans un local spécialement aménagé, climatisé et en toute sécurité.

Le patient avait un prélèvement de sang capillaire au bout de l'oreille de 3 mL de sang 2 fois durant son EFX (au repos et au maximum d'effort), soit un total maximal de 6 mL. Le sang était ensuite analysé dans une machine sur place et détruit dans la machine. Toutes les mesures de sécurité et d'hygiène étaient respectées pour ce type de prélèvement invasif.



Figure 18. Expiration respiratoire à l'exercice (consentement du patient)

Les principaux paramètres étudiés lors de ce test étaient les suivants : $VO_2\text{max}$ (ml/min/kg et L/min), P_{max} (W), VE/VCO_2 , FC (bpm), SpO_2 (%), FR (/min), VE (L/min), dyspnée, fatigue MI, PaO_2 (mmHg), $PaCO_2$ (mmHg), SaO_2 (%), pH.

1.6. Polygraphie

Il s'agit de l'examen de référence utilisé pour le diagnostic des événements respiratoires nocturnes (Figure. 19), en particulier du syndrome d'apnée de sommeil (SAS). Le test était fait dans la chambre du patient par l'infirmière de nuit. Le patient était donc branché à un polysomnographe qui mesure la respiration et la saturation du patient durant le sommeil. Le patient pouvait refuser de participer à cet examen s'il ne le supporte pas. La quantification du débit aérien était faite par thermistances et par mesure de la pression nasale. L'effort respiratoire était apprécié par une sangle thoracique et abdominale associée ou non à une mesure de pression œsophagienne et ou du temps de transit du pouls. Les conséquences des apnées et hypopnées étaient appréciées en mesurant la SaO_2 et l'électrocardiogramme. Les paramètres recherchés étaient : indice d'apnée, et durée de désaturation



Figure 19. Polygraphie nocturne. (<https://www.chumontreal.qc.ca>)

1.7. Test de marche de 6 minutes

Le test déjà décrit en détails dans le chapitre 1 est le test utilisé universellement pour évaluer un séjour de réhabilitation. Les patients ont réalisé un test de marche d'une durée de 6 minutes (Figure. 20), en aller-retour sur une distance de 40 mètres.(10) Ils étaient suivis de près et chronométrés par l'expérimentateur qui surveillait continuellement la SpO₂ et la FC. Le patient portait un oxymètre Nonin® Wrist Ox2 model 3150 (Nonin®, Plymouth, États Unis) connecté à l'application BlueNight Acor+® (Sleepinnov®, Moirans, France). Le test était fait 2 fois et la distance maximale parcourue était prise comme référence. Le patient marchait le plus vite possible d'un pas égal afin qu'il parcoure la plus grande distance possible pendant 6 minutes : le patient pourrait s'arrêter et repartir ensuite si nécessaire. Le test était fait sans encouragement.

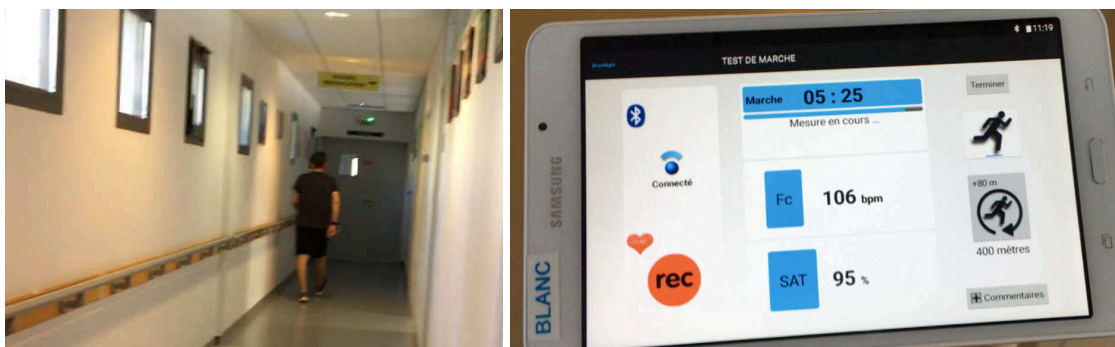


Figure 20. Test de marche de 6 minutes. (consentement du patient)

Les paramètres recherchés étaient : distance maximale (m), SpO₂ (%), FC (bpm), dyspnée, et fatigue.

1.8. Test d'équilibre

Le test d'équilibre Tinetti(76) est un test simple pour évaluer le risque de chute. Les patients âgés sont surtout ceux à risque de perte d'équilibre et de chute (Figure. 21). Le patient assis sur une chaise sans accoudoirs, devait faire un passage assis-debout, un tour sur place, yeux ouverts/fermés, des poussées, une marche de 3 m pour évaluer la déviation et le déroulement des pas, finir par un passage debout-assis. Le patient pouvait effectuer le test avec son aide technique si nécessaire. Le paramètre mesuré était un score dont le maximum est 28. Le patient était ensuite classé en risque de chute faible, moyen, etc.

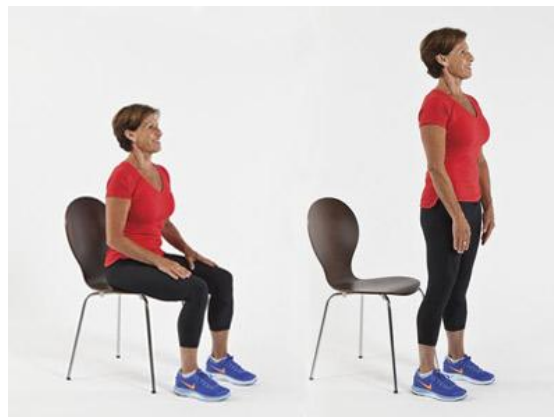


Figure 21. Test d'équilibre. (<https://www.theptdc.com>)

1.9. Test Glittre des activités de vie quotidienne

Le test Glittre-activity of daily living(77) est un test utilisé pour évaluer la capacité du patient à effectuer des tâches de la vie quotidienne, mais aussi l'équilibre. Le patient devait parcourir un trajet de 10 m qui inclus des tâches qu'il fait dans sa vie quotidienne comme suivant : passage assis-debout (chaise réglée selon sa taille), le patient avait un sac-à-dos au dos avec 2.5 kg pour femme et 5 kg pour homme, ensuite il devait marcher droit vers un escalier de 2 marches (17cm hauteur, 27cm profondeur), et descendre de l'autre cote, continuer droit vers 2 étagères adaptées à sa taille (épaule et hanche) (Figure. 22).

Sur l'étagère haute, il y avait 3 boîtes de 1 kg chacune, utilisant une seule main le patient devait passer les 3 boîtes l'une après l'autre vers l'étagère basse, puis vers le sol, et revenir vers la

basse, et enfin vers la haute. Le patient faisait un demi-tour et refaisait les marches et un passage debout-assis à la fin du trajet. Le temps de passage du parcours était noté. Le patient était censé faire 5 aller-retour et la valeur minimale de temps de parcours était notée. Un second était répété pour validité, le test avec la durée la plus courte était retenu. Dans ce protocole, une version adaptée de ce test était utilisée à cause de la limitation temporelle des tests (2 tests de marches dans la même matinée). Les paramètres mesurés étaient : temps de passage du test (sec), dyspnée, fatigue, SpO₂, FC, douleurs, etc

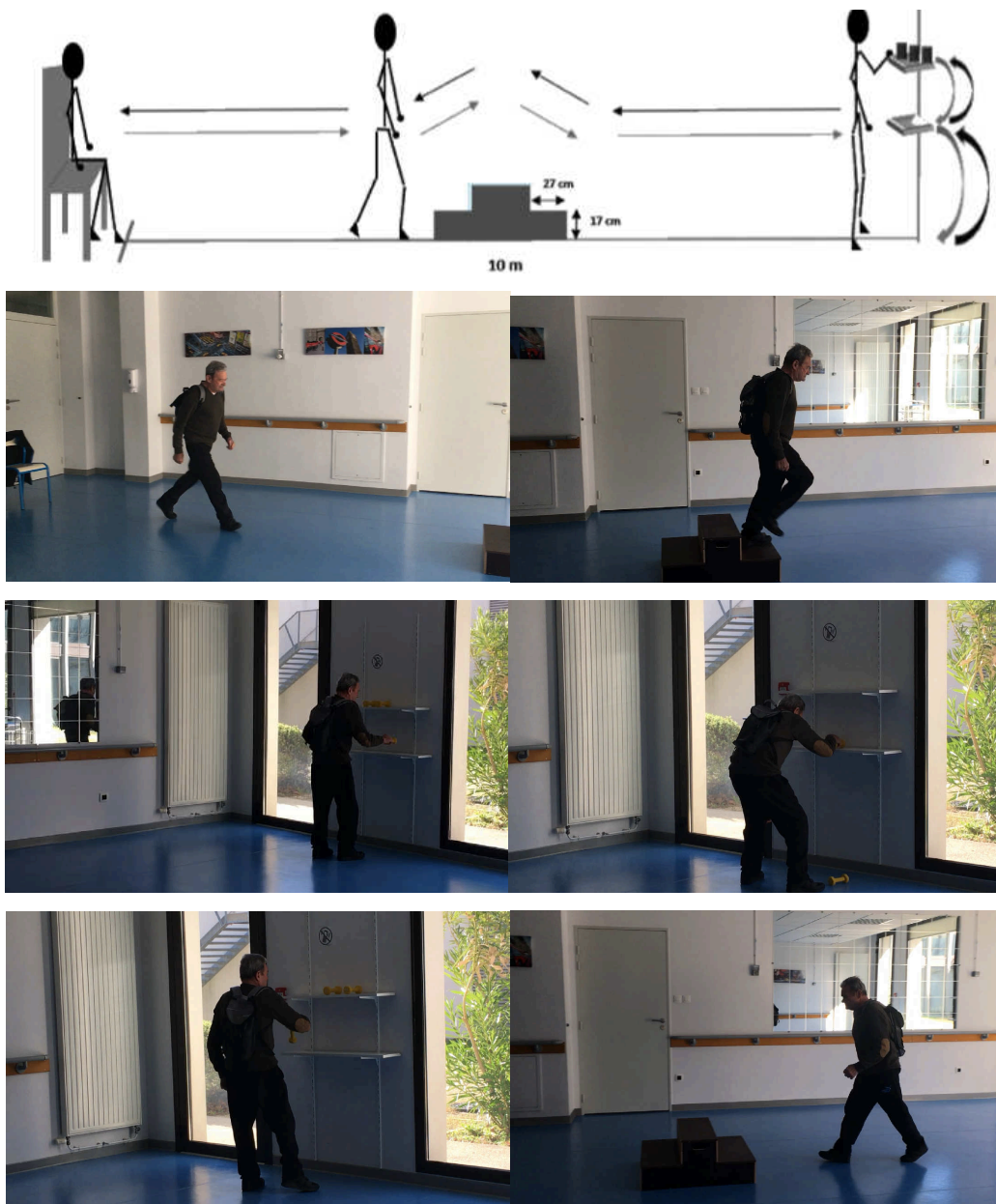


Figure 22. Activités de vie quotidienne. (consentement du patient)

1.10. Bilan musculaire

Les membres supérieurs et inférieurs étaient évalués en force statique, en dynamique, et en endurance musculaire.

1.10.1. Force du quadriceps

Ce test est simple pour mesurer la force statique du quadriceps(78) (Figure. 23), surtout utile pour les personnes faibles qui n'arrivent pas à effectuer le test dynamique.

Le test était mené avec un dynamomètre microFET2® (Hoggan®, scientific, Utah, États Unis) fixé sur une machine de renforcement musculaire des quadriceps. Cette machine remplie de pression, servait comme frein contre la jambe pour éviter tout mouvement. La force du quadriceps était donc isométrique sans aucun biais. Le patient était assis droit, dos reposé au dossier sans hyperlordose pour compensation. Ses épaules étaient fixes et les mains croisées au thorax. Le patient effectuait le test 3 fois et la valeur maximale était prise comme force maximale du quadriceps. Le patient était encouragé à faire un effort maximal.



Figure 23. Dynamomètre force statique du quadriceps. (consentement du patient)

1.10.2. Force de préhension

Ce test est simple pour mesurer la force statique de préhension(79) (Figure. 24) surtout utile pour les personnes faibles qui n'arrivent pas à effectuer le test dynamique. Le test était mené avec un matériel Jamar® handgrip (Asimow engineering, Los Angeles, USA). Le patient était assis droit, coude au corps, flexion coude 90 degrés. Simple à utiliser, ce matériel a mesuré la

force maximale isométrique que le patient pouvait exercer. Le patient faisait 3 essais et la valeur maximale était prise comme force maximale de préhension. Le patient était encouragé à faire un effort maximal.



Figure 24. Force de préhension. (consentement du patient)

1.10.3. Une répétition maximale

On recherchait la résistance maximale que le patient pouvait pousser en une répétition (1RM).(80) Le test était mené sur une machine de presse. Le patient était assis, dos reposé, les bras tenaient les barres latérales à côté de ses hanches, et sans hyperlordose. Le patient devait pousser avec ses pieds le plateau de la machine (Figure. 25). La résistance était donc augmentée progressivement jusqu'à atteindre la 1RM. Le patient faisait une pause de 10 secondes entre les exercices. De même pour les membres supérieurs (Figure. 25), le test était mené sur une machine de presse. Le patient était assis, dos reposé, et les bras tenaient des barres latérales à flexion de coude de 90 degrés, et sans hyperlordose. Le patient devait pousser avec les bras les barres de la machine.



Figure 25. Mesure de la force dynamique des membres inférieurs et supérieurs.
(consentement du patient)

1.10.4. Endurance musculaire

L'endurance musculaire(81) est la capacité du muscle à effectuer un nombre de répétitions du même exercice avant épuisement. Le test était mené sur une machine de presse. Le patient était assis, dos reposé, les bras tenaient des barres latérales à côté de ses hanches, et sans hyperlordose. Une fois la 1RM était mesurée, le patient faisait une pause d'une minute, suite à laquelle il devait faire le plus de répétitions possibles pour 50%1RM. Le nombre de répétitions étaient donc noté.

1.10.5. Circonférence musculaire et plis cutanés

Les circonférences musculaires sont un facteur d'évaluation du statut musculaire, de la masse musculaire et grasseuse. Les plis cutanés donnent la quantité (épaisseur) des tissus adipeux sous la peau (Figure. 26).

La mesure du périmètre de la cuisse était effectuée en position debout, à 10-15 cm au-dessus de l'interligne entre la tubérosité tibiale et le bord inférieur de la rotule. Le périmètre de l'abdomen était mesuré aussi debout, bord supérieur de la crête iliaque. Le périmètre du mollet était aussi mesuré, debout à 5-10 cm au-dessous de l'interligne entre la tubérosité tibiale et le bord inférieur de la rotule. Le périmètre du bras était mesuré en position assise, coude tendu, à mi-distance de la tête humérale et du coude. Les plis cutanés étaient mesurés au niveau de: la cuisse, la sus-iliaque, le biceps, le triceps et le sous-scapulaire. Le matériel utilisé était le Harpenden Skinfold Caliper® (Harpenden®, West Sussex, Royaumes Unies).



Figure 26. Plis cutanés. (consentement du patient)

1.11. Bilan respiratoire

1.11.1. Pression expiratoire maximale

La mesure de la force expiratoire (force du souffle) était effectuée à la bouche (Figure. 27). Ce test simple était effectué à l'aide d'un microRPM® (Micro Medical®, Rhydney, Royaume Unies) qui mesure les pressions maximales inspiratoires et expiratoires (P_Imax, P_Emax). Une pince était posée au nez. Le patient était assis de manière reposée, il tenait le matériel face au visage, il inspirait profondément par la bouche et il soufflait de manière forte et rapide jusqu'au maximum possible d'expiration. Le test était répété 5 fois et le patient était encouragé. La mesure maximale était notée.



Figure 27. Mesure des pressions respiratoires. (consentement du patient)

1.11.2. Pression inspiratoire maximale

La mesure de la force inspiratoire (force d'aspiration) était effectuée à la bouche. Une pince était posée au nez. Le patient était assis de manière reposée, il tenait le matériel face au visage, et il devait maintenant vider ses poumons puis inspirer le plus fort et profond possible. Le test était répété 5 fois et le patient était encouragé. La mesure maximale était notée.

1.11.3. Pression inspiratoire nasale

C'est une mesure de la force inspiratoire au niveau des narines. Un petit capteur associé au MicroRPM® (Micro Medical®, Rhymney, Royaume Unies) était disposé dans une narine. L'autre narine était complètement libre. Le patient devait faire une inspiration forte et rapide avec son nez. Suite à 5 répétitions, la valeur maximale était notée.

1.11.4. Endurance respiratoire

L'évaluation de l'endurance respiratoire hyperpnée isocapnique consiste en l'étude de la capacité du système respiratoire à produire un débit ventilatoire cible sur une durée maximale.(82,83) Ce test nécessitant un certain apprentissage, le patient faisait autant de répétitions qu'il en avait besoin pour maîtriser les consignes et atteindre la performance maximale (Figure. 28). Le SpiroTiger® (Idiag AG, Fehraltorf, Switzerland) était utilisé pour évaluer cette endurance des muscles respiratoires. C'est un matériel qui est constitué par un ballon à volume précis que le patient devait gonfler et vider en respirant par la bouche mais en suivant une FR déjà fixée.

Le patient était assis reposé, avec un pince nez, et il devait inspirer et expirer par la bouche en suivant un signal visuel. Son amplitude respiratoire devait rester dans des limites précises. Si la respiration était trop superficielle ou profonde ou si le patient n'arrivait pas à suivre le rythme respiratoire ciblé, le test était arrêté. La FR était indiquée à la machine par l'investigateur à 50% du volume ventilatoire maximal de l'EFX, et le volume du ballon était aussi indiqué par l'investigateur à 40% de la capacité vitale de l'EFR. Le patient était encouragé et le temps d'endurance maximale qu'il pouvait faire était noté.

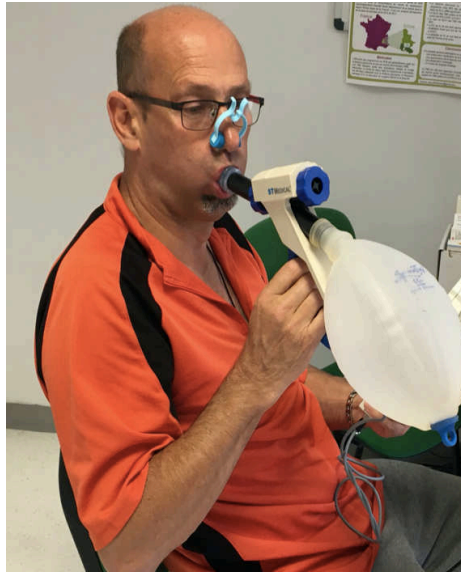


Figure 28. Mesure de l'endurance respiratoire avec spirotiger. (consentement du patient)

1.12. Endurance sur ergomètre

Ce test d'endurance globale était effectué sous 2 conditions différentes (3 en cas de PID) :

1.12.1. Endurance sur ergomètre en air ambiant

Le test de l'endurance sur ergomètre évalue la capacité du patient à pédaler pour une durée maximale à une intensité sous-maximale précise et élevée (70% Pmax) et caractérise les réponses cardiorespiratoires et les sensations de fatigue et d'essoufflement.(84,85) La durée maximale que le patient pouvait tenir à faire cet effort était notée comme temps de l'endurance sur ergomètre. Une mesure continue de la FC et SpO₂ était effectuée. La limite maximale du test était fixée à 20 min, il était donc demandé au patient d'arrêter de pédaler s'il avait atteint les 20 min. Le premier test était effectué en air ambiant (AA).

1.12.1. Endurance sur ergomètre sous 4L/min O₂

Ce test était répété une heure plus tard sous 4L d'O₂ (étant la moyenne des débits de supplémentation d'O₂ chez les patients, entre 2L chez les moins sévères et 6L chez les plus sévères).

1.12.1. Endurance sur ergomètre sous oxygénation à haut débit

Le test était répété une troisième fois chez les patients atteints d'une PID (étude ancillaire), une heure plus tard, sous une supplémentation en oxygénation de haut débit (OHD)(86), définie par la livraison d'un haut débit suroxygéné (FiO₂ 50%), chauffé et humidifié. Ce troisième test

était effectué avec un ventilateur de type Airvo2® (Fischer & Paykel®, Auckland, Nouvelle Zélande) (Figure. 29).



Figure 29. Endurance sur ergomètre. (consentement du patient)

1.13. Questionnaires de qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie (QDV) du patient est nécessaire pour évaluer l'effet de la pathologie sur la qualité de sa vie, le handicap, l'essoufflement, l'effet sur les loisirs, les tâches de vie quotidienne, ... Deux questionnaires spécifiques de la BPCO (DIRECT et VQ11) et un questionnaire pour tous les patients respiratoires (SGRQ) étaient utilisés.

1.13.1. Questionnaire disability related to COPD tool (DIRECT)

Le DIRECT(86) est un questionnaire auto-administré spécifique pour la BPCO qui évalue le handicap que cette pathologie pose sur la qualité de vie. C'est un questionnaire de 12 questions sur la gêne en parlant, en faisant la toilette, en s'habillant, en faisant les courses, en faisant le ménage/bricolage, aux déplacements, aux escaliers, aux relations aux autres, l'autonomie, et aux relations intimes. C'est un auto-questionnaire rempli par le patient : 12 questions avec une réponse de Jamais (0) – Parfois (1) – Souvent (2) – Tout le temps (3). La somme des scores des 12 questions donne un score de ≥ 10 gêne notable ou ≥ 20 gêne importante.

1.13.2. Questionnaire de qualité de vie chez le BPCO (VQ11)

Le VQ11(87) est un questionnaire auto-administré spécifique pour la BPCO qui a pour but d'alerter les soignants et les médecins sur les composantes de la qualité de vie qui sont à risque à cause de la BPCO. Un aspect qui est à risque de détériorer ou qui est déjà détérioré.

C'est un questionnaire de 11 questions sur 3 aspects de la qualité de vie :

Aspect F : fonctionnel : souffrance physique, essoufflement et fatigue aux AVQ

Aspect P : psychologique : soucis, somnolence, satisfaction, tristesse

Aspect R : relationnel : compétence, soutien social, vie sociale, vie affective

C'est un auto-questionnaire rempli par le patient. La réponse à chaque question varie de Pas du tout (1) – Un peu (2) – Moyennement (3) – Beaucoup (4) – Extrêmement (5)

$F \geq 8$ besoin perçu de RR, $P \geq 10$ besoin perçu de ETP et de soutien psychologique, $R \geq 10$ besoin perçu de relations sociales, score total ≥ 22 QDV mauvaise ou < 22 QDV bonne.

1.13.3. St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Le SGRQ(88) est un questionnaire auto-administré, spécifique pour les patients respiratoires et a pour but d'identifier les aspects de la qualité de vie qui sont altérés à cause de la pathologie respiratoire. Il prend du temps à remplir et il a besoin d'un fichier Excel spécifique pour calculer le score.

C'est un questionnaire de 50 questions qui évaluent (au cours des 4 dernières semaines) : la toux, les glaires, l'essoufflement (aux différentes tâches en détails), le sifflement, les crises, les relations sociales et intimes, les médicaments, les loisirs, la vie professionnelle, ..

Le résultat est divisé en 3 aspects : S pour symptômes, A pour activités et I pour impact, et un total. Pour un sujet sains, les valeurs suivantes sont la norme, donc pour un sujet respiratoire, plus le score est haut, plus la qualité de vie est basse. Normes : 12 S, 9A, 2I et total 6

1.14. Questionnaire de la fatigue (Pichot)

Le questionnaire de fatigue Pichot est un questionnaire auto-administré qui évalue la fatigue des patients liée au mauvais sommeil.(89) La fatigue dans ce cas est définie comme une sensation d'affaiblissement physique ou psychique qui survient normalement à la suite d'un effort soutenu et qui impose la mise au repos. On parle de fatigue pathologique lorsque la

personne se sent handicapée par rapport au niveau de forme habituel pour effectuer ses activités quotidiennes.

C'est un questionnaire de 8 questions qui évaluent le manque d'énergie, la demande d'effort, sensation de faiblesse, sensation de lourdeur des jambes/bras, sensation de fatigue sans raison, envie de s'allonger, concentration, sensation lourde/raide..

Les réponses varient de Pas du tout (0) – Un peu (1) – Moyennement (2) – Beaucoup (3) – Extrêmement (4). Un score ≥ 22 indique une fatigue excessive et un sommeil inefficace

1.15. Questionnaire de l'anxiété

1.15.1. Questionnaire Hospital Anxiety and Depression (HAD-A)

Le HAD-A est la partie anxiété du HAD.(90) Ce questionnaire simple et court comporte 7 questions qui évaluent le niveau d'anxiété des patients : sensation d'être tendu ou énervé, peur de l'avenir, soucis, pouvoir se décontracter, la panique, .. Les réponses varient de Jamais (0) – Parfois (1) – Souvent (2) – Tout le temps (3)

Un score de ≤ 7 signifie une absence de symptomatologie

Un score entre 8 et 10 signifie une symptomatologie douteuse

Un score ≥ 11 signifie une anxiété certaine

1.15.2. Questionnaire Beck Anxiety Inventory (BAI)

Un second questionnaire qui évalue l'anxiété en détails avec tous les symptômes possibles est le BAI(91) qui avec ses 21 questions évalue le score d'anxiété : sensation d'engourdissement/picotement, bouffées de chaleur, jambes molles /tremblement, incapacité de se détendre, crainte que le pire ne survienne, étourdissement/ vertige/désorientation, tachycardie, manque d'assurance, terrifié, nervosité, étouffement, crainte de perte de contrôle, respiration difficile, peur de mourir, indigestion/malaise abdominal, évanouissement, rougissement du visage, transpiration sans chaleur, .. La réponse varie de Pas du tout (0) – Un peu (1) – Modérément (2) – Beaucoup (3)

Un score < 22 signifie une anxiété basse (symptômes peuvent être dues à autres raisons)

22-35 anxiété modérée, > 35 anxiété sévère

1.16. Questionnaire de dépression

1.16.1. Questionnaire Hospital Anxiety and Depression (HAD-D)

Le HAD-D est la partie dépression du HAD. Ce questionnaire simple et court comporte 7 questions qui évaluent le niveau de dépression des patients : plaisir, rire, positivité, bonne humeur, fonctionnement au ralenti, l'intérêt à l'apparence... La réponse varie de Jamais (0) – Parfois (1) – Souvent (2) – Tout le temps (3)

Un score de ≤ 7 signifie une absence de symptomatologie

Un score entre 8 et 10 signifie une symptomatologie douteuse

Un score ≥ 11 signifie une dépression certaine

1.16.2. Questionnaire Beck Depression Inventory (BDI)

Un second questionnaire qui évalue la dépression en détail avec des scénarios personnels est le BDI(92) qui avec ses 21 questions évalue le score de dépression donc des scénarios sur : sensation de tristesse/malheur, pessimisme/découragement pour le futur, sensation d'échec/accomplissement, mécontentement/plaisir/ satisfaction, culpabilité/indigne/mauvais, punition, déception /dégoût, faiblesse/erreurs, risque suicidaire/idée noires, vouloir/pouvoir pleurer, irritation/contraction, intérêt aux autres, prise de décision, paraître vieux/laid, efforts/pousser fort, sommeil, fatigue, appétit, perte de poids, préoccupation de la santé, intérêt pour le sexe.

Les 21 questions ont 4-5 scénarios par thème, plus la réponse est négative, plus le score est haut. Exemple : je n'ai aucune idée de me faire du mal (0) – J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution (1) – Je sens que je serais mieux mort (2) – Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort (2) – J'ai des plans définis pour un acte suicidaire (3) – Je me tuerais si je le pouvais (3)

Un score < 14 pas de dépression, 14 – 19 dépression légère, 20 – 28 dépression modérée à moyenne, et > 28 dépression sévère

1.17. Évaluation du sevrage tabagique

1.17.1. Motivation au changement de comportement

Le cercle de motivation au changement de comportement Prochaska et Di Clemente(93) est le classement visuel de la progression du patient dans le sevrage tabagique. Il comporte 5 étapes : pré-intention, intention, action, maintien, rechute.

Cette évaluation est faite par l'investigateur, selon si le patient est fumeur actif qui a accepté ou non de commencer son sevrage tabagique : 1 pré-intention, 2 intention, 3 préparation, 4 action, 5 maintien.

1.17.2. Questionnaire de dépendance à la nicotine

Ce questionnaire court sur la dépendance chimique à la nicotine (Fagerstrom)(94) inclus 6 questions simples sur le besoin perçu de fumer. L'investigateur demande le patient les questions et donne une note sur 10. Un score >5 signifie une forte dépendance

1.18. Évaluation de la prise des sprays

Plusieurs études ont montré que souvent des patients respiratoires ne maîtrisent pas leur prise de sprays qui jouent un rôle important dans la prévention des exacerbation et des hospitalisation, donc la mauvaise prise des médicaments augmente le risque d'exacerbation.(69) Cette évaluation donc prend en compte les 5 étapes clés: manipulation du matériel, charge, vider les poumons, bonne inhalation, bloquer 5-10 secondes.

Les fautes possibles selon l'étape et le matériel sont :

- Ne secoue pas, tient mal le spray
- Ne fait pas une grande expiration profonde avant d'inhaler
- Appuis long temps avant d'inhaler
- Ne bloque pas 5-10 secondes

2. Protocole

Les tests listés précédemment constituent l'évaluation multidimensionnelle qui a eu lieu au début et à la fin du séjour standard de RR au sein du centre de cette thèse. Cette évaluation était pratiquée pour tous les patients BPCO inclus.

2.1. Visite 0 : Inclusion

Les patients admis au centre ont eu une consultation systématique avec le médecin (Dr. Frédéric HERENGT ou Dr. Daniel VEALE) le jour de leur arrivée. Durant cette visite au bureau du médecin, il expliquait l'existence du protocole au patient et ce dernier avait 1 jour pour penser et signer le consentement s'il était d'accord pour participer à cette étude.

2.2. Visite 1 : Explorations fonctionnelles respiratoires

Le lendemain matin, le patient était vu au bureau de l'investigateur (Yara AL CHIKHANIE) et les données principales étaient recueillies, ensuite il était accompagné aux infirmières pour effectuer son EFR. Il avait une pause de 15 minutes avant de le préparer pour effectuer l'EFX. Cette visite durait 2h de la matinée.

2.3. Visite 2 : Bilan musculaire, respiratoire, psychosocial et éducatif

Le patient se reposait le reste de la matinée et il était ensuite reçu dans l'après-midi pour effectuer le bilan musculaire et respiratoire, avec l'évaluation éducative. Cette visite durait 1 heure de l'après-midi. Le reste de la première journée, le patient avait un atelier éducatif à suivre et l'évaluation psychologique à remplir en plus de la polygraphie nocturne.

2.4. Visite 3 : Tests de marche, d'équilibre et des activités de vie quotidienne

Le lendemain matin, le patient était reçu pour faire un test d'équilibre, 2 Glittre et 2 TM6 avec une pause de 1h entre les TM6. Cette visite durait 1 heure de la matinée.

2.5. Visite 4 : Endurance sur ergomètre

Dans l'après-midi le patient étant bien reposé, avait 2 tests d'endurance sur ergomètre de 20 min maximum chacune avec 1h de pause entre les tests. Un 3^{ème} si le patient avait une fibrose pulmonaire.

Cette visite durait 40 min maximum de l'après-midi. Pour le reste de l'après-midi le patient pouvait participer à la gymnastique ou au renforcement musculaire pour donc commencer son séjour en RR.

Le programme du patient était établi selon sa distance de marche, sa force musculaire, sa puissance maximale, etc et selon les recommandations de la pratique courante de l'équipe de rééducation au centre

A noter : dans la phase rétrospective, seuls le TM6 et les EFR étaient faits systématiquement et donc utilisés pour les analyses. Les patients étaient informés par une lettre de leur participation. Aucun refus de participation rétrospective n'a été reçu.

2.6. Séjour de réhabilitation

Le séjour de la réhabilitation respiratoire au centre Dieulefit Santé inclus des séances de :

- Réentraînement à l'effort sur vélo ou tapis roulant (5 min échauffement, 15 min entraînement, et 5 min récupération)
- Renforcement musculaire des membres inférieurs et supérieurs
- Kinésithérapie respiratoire et drainage bronchique
- Gymnastique des membres inférieurs et supérieurs
- Marche collective en nature
- Séances d'éducation thérapeutique du patient : oxygénothérapie, BPCO, activité physique, gestion du stress
- Suivi psychologique, diététique, assistance sociale, sous prescription.

3. Résultats

Dans la partie rétrospective : 835 patients étaient analysés pour un séjour, dont 190 ont été réadmis pour un second séjour et 62 pour un troisième.

Dans la partie prospective : 98% des patients éligibles étaient inclus. Les 2% de non-inclusions étaient pour les raisons suivantes : sous tutelle, problème intellectuel, ne parlait ni le français ni l'anglais. Nous avons un manque de bilans de sortie chez 8% des inclus. Cela était dû à des sorties non-prévues pour des raisons personnelles et familiales.

Les résultats sont présentés dans cette partie sous forme d'articles soumis ou en révision. Les articles seront présentés dans l'ordre suivant :

- ⊕ Article sur l'identification des prédicteurs de la réponse à la RR en utilisant le TM6 : étude rétrospective sur 835 BPCO. (annexe)
- ⊕ Article sur le clustering des patients et de la réponse à la RR: étude rétrospective sur 835 BPCO.
- ⊕ Article sur les trajectoires de la réponse à la RR répétée : étude rétrospective sur 190 BPCO. (annexe)
- ⊕ Article sur la réponse multidimensionnelle à la RR, la réponse des non-répondeurs : étude prospective sur 131 BPCO.

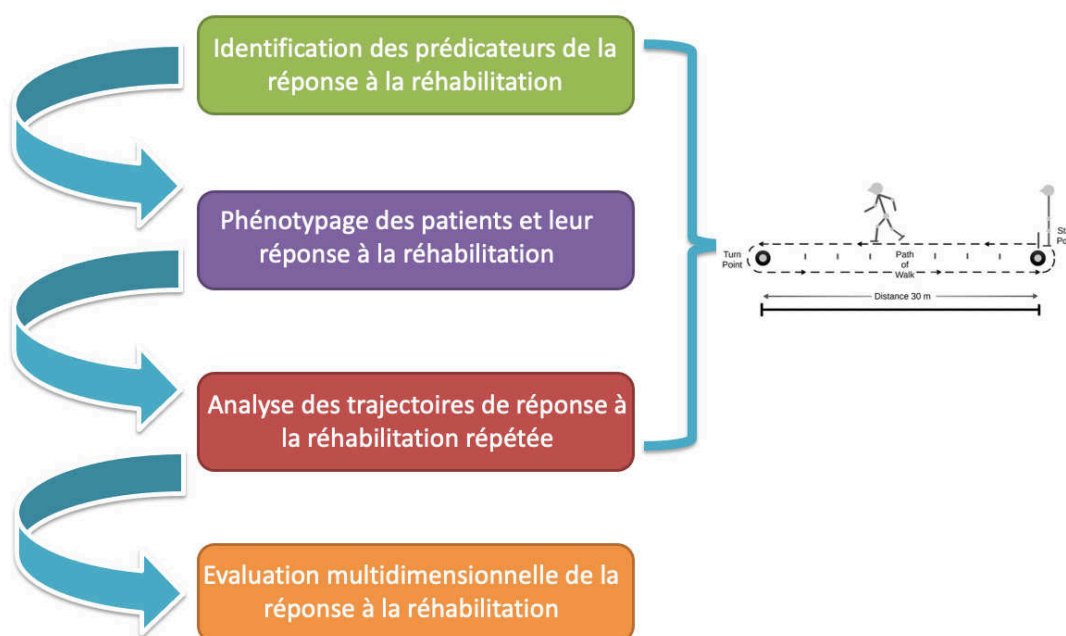


Figure 30. Récapitulatif des méthodes des études

Chaque article sera précédé par une demi page d'introduction en français, ensuite nous trouverons l'article complet rédigé en Anglais tel qu'il a été soumis pour publication.

En annexe, nous retrouverons les articles des études sur la FPI et la COVID19 :

- ⊕ Article sur l'utilisation de l'oxygénation haut débit comme possible outil pour améliorer le rendement de la cyclo endurance chez le PID : étude prospective sur 21 PID. (annexe)
- ⊕ Article sur l'effet de la RR chez les patients COVID-19 post-réanimation : étude prospective sur 21 COVID-19. (annexe)

3.1. Prédicteurs du changement de la distance de marche suite à la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO : une analyse de cohorte rétrospective.

RÉSUMÉ

Contexte: La réhabilitation respiratoire (RR) est fondamentale dans la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais certains patients ne montrent pas des bénéfices fonctionnels clairs suite à la RR. L'objectif de cette étude est d'identifier les prédicteurs de la réponse à la RR.

Méthodes: Cette étude monocentrique est une analyse rétrospective des données des patients BPCO admis en RR entre Janvier 2012 et Décembre 2021. Le changement de périmètre de marche en 6 min (TM6) post-RR était utilisé pour déterminer la réponse fonctionnelle à la RR. Les caractéristiques des patients, la performance au TM6 pré-RR et la fonction respiratoire étaient analysées pour déterminer les facteurs associés à un changement au TM6 post-RR.

Résultats: Les données de 835 patients étaient analysées, avec un sous-groupe de 190 patients caractérisés de façon plus exhaustive. Quarante pourcent des patients ont montré un changement cliniquement significatif de plus de 30m à la distance du TM6 post-RR. Les facteurs associés à la réponse à la RR sont : l'âge, la distance pré-RR, la dyspnée à la fin du TM6 pré-RR, et l'oxygénothérapie de longue durée. Les patients plus âgés, la distance parcourues pré-RR plus longue, la dyspnée pré-RR plus haute, et le besoin d'oxygénothérapie, étaient associés à une amélioration moins importante au TM6 post-RR.

Conclusions: Cette étude a identifié 4 variables importantes cliniquement capables de prédire une faible réponse au TM6 post-RR. Les patients avec ces caractéristiques pourraient nécessiter des modalités spécifiques de RR pour améliorer le rendu fonctionnel de la RR.

Predictors of changes in 6-min walking distance following pulmonary rehabilitation in COPD patients: a retrospective cohort analysis

Yara Al Chikhanie^{1,2}, Sébastien Bailly², Daniel Veale^{1,2}, Frédéric Hérengt^{1,2*}, Samuel Verges^{2*}

¹Cardiopulmonary rehabilitation center Dieulefit Santé, Dieulefit, Rhône-Alpes, France.

²Univ. Grenoble. Alps, Inserm U1300, CHU Grenoble Alps, Hp2, 38000 Grenoble, France

* Both last authors share senior authorship

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, 6-min walking test, responders and non-responders.

ABSTRACT

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) is fundamental in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) management but not all patients may show functional benefits from PR. The aim of this study was to identify predictors of non-response in functional capacity to PR.

Methods: This single center study is a retrospective analysis of data in COPD patients admitted to a PR center between January 2012 and December 2017. Post-PR change in 6-min walking distance (6MWD) was used to determine the functional response to PR. Patients characteristics and pre-PR 6-min walking test responses were analyzed to determine factors associated with post-PR changes in 6MWD.

Results: Data from 835 patients were analyzed as well as a subgroup of 190 patients with additional variables available. Eighty percent of the patients showed clinically significant 6MWD improvement post-PR. The predictors of 6MWD response to PR were age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea and long-term oxygen therapy. Older patients, longer pre-PR 6MWD, higher pre-PR end-of-test dyspnea score and the use of oxygen supplementation were associated with lesser post-PR 6MWD improvement.

Conclusions: This study identified four important clinical variables predicting a lack of 6MWD response to PR. Patients with such clinical characteristics may require specific PR modalities to improve their functional benefit.

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become the third leading cause of death in the world, according to the American national center for health statistics 2016¹. Pulmonary rehabilitation (PR) is a comprehensive intervention designed to improve the physical and psychological condition of people with chronic respiratory disease and is recommended as a fundamental part of the COPD care plan^{2,3}. Daily symptoms, exercise performance and health status generally improve following PR^{4,5}. Increased exercise capacity, as demonstrated by an increase in 6-minute walking distance (6MWD), is possibly the most significant improvement, given its strong association with physical activity, respiratory function, health-related quality of life⁴ as well as with survival⁶. Therefore, 6MWD is considered to be one of the most important outcome measures to evaluate the effects of PR in COPD patients⁷.

However, previous studies have reported that between 33% and 55% of participants had minimal or no improvement in 6MWD following PR⁸⁻¹². Higher body mass index (BMI)⁸, poor lung function^{8,11}, less severe dyspnea¹⁰ and low pre-PR 6MWD⁹ have been suggested as potential predictors of larger post-PR 6MWD improvement. The factors independently associated with clinically significant improvement in 6MWD following PR remain unclear, and further large cohort studies are required to provide a better understanding of individual characteristics that are associated with response to PR in COPD patients. Since financial resources for PR are often limited¹³, identification of responders and non-responders is essential for cost-effectiveness measure.

The 6MWD is the primary outcome of the 6-min walking test (6MWT) but other outcomes have been reported as useful, such as oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR) and dyspnea. Exercise-induced desaturation is for instance associated with impaired daily physical activity and worse prognosis¹⁴. Since the 6MWT has been shown to be more sensitive for identifying exercise-induced desaturation than a cycle test¹⁵, it represents a useful testing modality for patients at risk of desaturation. Dyspnea is an important determinant of the 6MWD where it reflects both the pathophysiological mechanisms of exercise limitation¹⁶⁻¹⁷ and the impact of exercise limitation on daily life¹⁸.

The purpose of this study is to evaluate the factors predicting the 6MWD response to PR in COPD patients using a retrospective analysis of a large cohort of COPD patients admitted to PR and taking into account pre-PR patients' characteristics and 6MWT parameters.

METHODS

Population

We conducted a single center retrospective analysis of data from COPD patients admitted to the cardiopulmonary rehabilitation center (Dieulefit Santé, Drome, South Eastern France) over a 6-year (period from 2012 to 2017). The study was approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104-53).

Data were collected from the center's electronic medical record database (Calystène, Eybens France) and from the 6MWT data recording system (BluenightAcor+, Sleepinnov, Moirans, France). The electronic medical record allowed to include COPD patients admitted to the center and the 6MWT recording system allowed collecting the main outcomes of this evaluation. Cross-analysis of the two data sources yielded 1910 COPD patients. The following factors of exclusion were applied: having data from only one 6MWT, having a rehabilitation duration shorter than 3 weeks¹⁹ or longer than 5 weeks, having 6MWTs with different amounts of oxygen supplementation. After application of the exclusion factors, 835 patients were included for analysis.

Pulmonary rehabilitation

The PR program used in the center was the same over the 6-year period and was conducted according to current recommendations⁵. It consisted in a 3-to-4-weeks in-patient program, with activities 5 days per week: 15-min respiratory exercises, 25-min aerobic training on a cycling ergometer or a treadmill (5 min warm-up, 15 min training, 5 min cool-down), 30-min gym session (upper and lower limbs exercises), 30-min group walk outside, and 30-min muscle strength training. The patients also had sessions of therapeutic education about COPD, oxygen supply, stress management and physical activity. When necessary, they also had nutritional interventions and psychosocial counselling.

Evaluations

The 6MWT was performed in a 40-m hallway according to current recommendations²⁰ without encouragement. SpO₂ and HR were measured using a portable pulse oximeter (NONIN wrist Ox2 model 3150, Plymouth, USA). The data was sent to a bluetooth-connected electronic tablet (Sleepinnov BlueNight Acor+ application, Moirans, France). The 6MWT was conducted at the beginning and at the end of the PR program for each patient. Patients were then classified as “responders” if they gained ≥ 30 m in 6MWD (the minimal clinically significant difference, MCID⁷) and “non-responders” if they did not, from pre-PR 6MWT to post-PR 6MWT. Oxygen was used during the tests if the patient was already admitted to the center under long term oxygen therapy (LTOT) prescribed by their pneumologist before arrival. Patients under LTOT used oxygen during the PR program as well.

Lung function (total lung capacity (TLC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1)) was measured at the beginning of the PR program by pulmonary plethysmography (Jaeger MasterScreen Body, Hoechberg, Germany), based on medical prescription only.

A subgroup of 190 patients had additional data for analysis including comorbidities, reasons for admission, physical activity questionnaire (Ricci and Gagnon)²¹, number of hospitalizations in the last year, and the amount of exercise sessions during PR.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as medians (with interquartile range) for the quantitative variables and frequencies (%) for the qualitative variables. A simple imputation method was carried out in case the missing data are few (<5%). Otherwise, a multiple imputation method that was defined according to the observed missing data pattern was implemented. Variables for which the percentage of missing data observed was greater than 60% were not retained for analysis. To compare patients according to their status (responders vs. non-responders), a Chi² test was used for qualitative variables and a non-parametric Mann-Whitney test was used for quantitative variables. To identify factors associated with a probability of responding to the program (i.e. of having a pre- to post-PR 6MWD increase ≥ 30 m), a univariable analysis was performed using a logistic regression model. Variables with a p-value less than 0.30 in the univariable analysis were then included in a multivariable logistic regression model. The collinearity between factors was tested and, if necessary, was corrected by combining the two highly correlated variables into one, or by keeping the variables with the lesser amount of missing data. Log-linearity was checked for the continuous predictors to choose whether to use

the continuous variable or the variable in classes for the analysis. A stepwise selection method was then used for the variable selection in the final multivariable model. Finally, a linear model was applied to evaluate the relation between the gain in 6MWD and the predictors. The forward method was used in continuous 6MWD gain (changes in 6MWD from pre-PR to post-PR expressed in meters) analysis for the selection of predictors and the Bayesian information criteria (BIC) was used to choose the best model. A threshold of 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed by using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Characteristics of the population

Characteristics of the population before starting PR are given in Table 1. The number of females and males was not significantly different, 50% of the population was overweight or obese, most of the patients had moderate to severe COPD with significant impairment in 6MWD.

Response to pulmonary rehabilitation

The PR program lasted for 23 ± 4 days on average. 6MWT responses pre- and post-PR are provided in Table 2. The patients showed a mean significant improvement in 6MWD of 75 ± 35 m post-PR. At admission, 84% of the patients had a 6MWD of less than 80% predicted while at discharge only 60% of them had a 6MWD less than 80% predicted ($p < 0.001$ compared to admission). The lowest SpO₂ during the 6MWT was not significantly different pre- and post-PR, while the maximal HR and the increase in HR were significantly larger and the end-of-test dyspnea was significantly lower post-PR.

Comparison of responders and non-responders

Seventeen percent of patients were non-responders and 83% were responders according to the 30-m MCID. There was no significant difference in gender, BMI, TLC and FEV1 but non-responders were significantly older than responders and were more frequently under LTOT (Table 3).

Pre-PR, non-responders and responders had no significant difference in baseline 6MWD. There was no difference in SpO₂ but the rise in HR was significantly larger in non-responders than in responders. Responders reported less severe dyspnea at the end of the 6MWT.

Post-PR, responders had larger 6MWD compared to non-responders. The SpO₂ drop and the HR increase during the 6MWT were more important post- than pre-PR in responders only, while the lowest SpO₂ and the increase in HR were higher in responders than in non-responders. Compared to pre-PR, non-responders had no significant change in any parameter of the 6MWT post-PR.

Factors associated with non-response

We identified four variables independently related to being responders or non-responders: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea, and the use of LTOT (Table 4).

An increase of 5 years of age decreased the probability of being a responder by 22%. An increase of 10 m of the pre-PR 6MWD decreased the probability of being a responder by 5%. An increase of 1 unit in pre-PR end-of-test dyspnea decreased the probability of being a responder by 16%. Finally, the need to use oxygen supplementation decreased the probability of being a responder by 70%.

Factors associated with 6MWD change

We identified 4 variables independently associated with the post-PR change in 6MWD: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea, and the use of oxygen supplementation (Table 5).

An increase of 5 years of age decreased the post-PR change in 6MWD by 7.2 m. An increase of 10 m in pre-PR 6MWD decreased the post-PR change in 6MWD by 2.2 m. An increase of 1 unit in pre-PR end-of-test dyspnea decreased the post-PR change in 6MWD by 4.6 m. Finally, the post-PR change in 6MWD decreased by 40.7 m if oxygen supplementation was used.

Subgroup of 190 patients

Characteristics of the subgroup of 190 patients pre-PR are provided in Table 6.

Twenty-two percent were non-responders and 78% were responders. There was no significant difference in age, gender, BMI, TLC, FEV₁, comorbidities, number of hospitalizations, physical activity and exercise sessions during PR between the two groups.

Pre-PR, non-responders and responders had no significant difference in 6MWD and physiological responses during the 6MWT.

Post-PR, responders showed a larger increase in 6MWD and in HR during the 6MWT.

Based on multivariable analysis in the subgroup of patients, we identified no additional variables as predictors of 6MWD changes.

DISCUSSION

The main findings are that 83% of the 835 COPD patients admitted for PR were responders to PR on the basis of the 30-m MCID and four main variables independently predicted the 6MWD response to PR: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea and the use of oxygen supplementation. These variables predicted whether a patient was a responder or not as well as the absolute change in 6MWD post-PR. When taking into account additional patients' characteristics available in a subgroup 190 patients, no additional predictor of 6MWD changes were identified.

Response to pulmonary rehabilitation

Our results confirm the positive impact of PR on physical capacities with a significant improvement in 6MWD and physiological responses to exercise. However, a number of COPD patients (17%) had no clinically significant improvement. Compared to other studies (see for a review²²), the post-PR 6MWD mean gain of 75 ± 35 m was higher. Indeed, in their meta-analysis on the effect of PR in COPD patients, the weighted mean differences calculated by Lacasse et al. was 48 m (95% CI 32–65 m)²². The sixteen randomized controlled trials included in Lacasse's meta-analysis vary in several important aspects, with in-patient, out-patient, or home-based PR programs of at least four-weeks duration that included exercise therapy with or without any form of education and/or psychological support²². Thus, while multicenter studies allow an overview of the usefulness of PR, but with a heterogeneity in PR and patients characteristics, it may be that a single center study as the present one with large numbers could examine the same diversity of PR responses in a more detailed manner and permit examination of patient heterogeneity in the diversity of response to a uniform program.

The in-patient PR program used in the present study probably includes more sessions than out-patient or home-based PR programs used in several previous studies and also more sessions than the recommended minimum PR program content⁵. The present PR program included education sessions once per week, respiratory therapy every day and several exercise training per day (cycling 30 min, walking 30-60 min, gymnastics 30-45 min, muscle strengthening 30 min). It can therefore be hypothesized that the intense in-patient PR program implemented in

the present study was responsible for the relatively large improvement in 6MWD post-PR. It should also be acknowledged that at least part of this larger post-PR improvement in 6MWD could be due to some 6MWT learning effect⁵ since the test was performed only once in clinical practice within this center.

Responders and non-responders

The efficacy of the PR program implemented in this study was also observed in the percentage of non-responders (17%) that was lower than previous studies^{9,23,24}. The percentage of non-responders in other studies was 41%²³ using the 25-m MCID, 30%⁹ and 51%¹¹ using the 30-m MCID and 73%²⁴ using the 54-m MCID. Again, the heterogeneity of the studies makes it difficult to compare the percentage of non-responders. The characteristics of the in-patients PR program used in the present study and especially the amount of exercise training sessions as emphasized above may contribute to this relatively low percentage. Altogether these results emphasize the need to properly evaluate the effect of PR in order to point out those patients without significant benefits.

This study provides insights into the factors associated with the lack of clinically significant 6MWD response to PR: while gender, BMI and lung function did not differ between responders and non-responders, the formers were younger, had a slightly lower pre-PR exercise tolerance with smaller increase in HR and dyspnea during the 6MWT, and post-PR their significant improvement in 6MWD was associated with a larger increase in HR and decrease in SpO₂. These results suggest that responders showed lesser pre-PR cardiorespiratory responses during the 6MWT but were able post-PR to exercise more intensively, with greater cardiac response and more severe hypoxemia likely due to their greater walking speed and therefore locomotor muscle work. Exercise limitations pre-PR leading to reduced 6MWD and cardiorespiratory responses may arise either from physical deconditioning, symptoms during exercise or submaximal exertion. Post-PR, responders may improve their 6MWD due to improvements in cardiorespiratory fitness associated with exercise training, the reduction in symptoms while exercising or a higher motivation leading to maximal exertion during the 6MWT. Greater walking capacities pre-PR might provide smaller margin for further improvement during PR due to potential physiological (cardiorespiratory or muscular factors not able to further improve significantly) or biomechanical (already elevated walking speed) ‘ceiling effect’, as previously reported⁹. High end-of-test dyspnea might indicate greater exercise limitation due to dyspnea and therefore might prevent the patient to benefit from exercise training during PR. This is in

accordance with previous results¹⁰ indicating that lesser dyspnea could be a predictor of good PR response. The multivariate analysis also indicated that oxygen therapy was an independent predictor of the post-PR change in 6MWD. This suggests that patients with impaired blood gases requiring the prescription of LTOT by their physicians are less likely to benefit from PR despite the use of oxygen during exercise training sessions. This particular group of patients may require specific attention and optimization of PR program to allow them improving their physical capacities post-PR. For instance, in patients with severe ventilatory limitations and dyspnea during exercise pre-PR, specific respiratory muscle training sessions could be advised in order to strengthen the respiratory muscles and relieve dyspnea²⁵ and exercise training could be performed with the support of non-invasive ventilation in order to allow the patients to better tolerate exercise training sessions²⁶.

Factors other than those available for the 835 patients could potentially influence the PR responses. Thus, we performed additional analysis in a subgroup of patients who had additional data available regarding their health status and the content of the exercise training program. In this subgroup of 190 patients, neither comorbidities, the number of hospitalizations in the last year, physical activity assessed by a questionnaire nor the reasons for admission to PR and the exercise sessions during PR appeared as independent predictors of post-PR changes in 6MWD. In contrast with previous results⁸, higher BMI was not a predictor of non-response, nor was poor lung function^{8,11}. The fact that self-reported comorbidities which were frequent in our subsample did not influence the response to PR is in accordance with previous findings²⁷ and confirms that COPD patients can benefit from PR independently of their existing cardiovascular or metabolic comorbidities. Therefore, this sub-analysis further supports that age, pre-PR 6MWT responses and the use of oxygen supplementation are the most important predictors of the change in 6MWD post-PR.

While this study demonstrates the importance of pre-PR 6MWT to predict the response to PR, it should be emphasized that the 6MWT alone may not be sufficient to evaluate the clinical impact of PR. In addition to improved exercise performance, the multidimensional benefits of PR can be characterized based on changes in quality of life²⁸, muscle strength²⁹, mood³⁰, anxiety and depression²⁸. Hence, some patients may not show significant improvement in 6MWD post-PR but still benefit from PR based on other clinical parameters. Therefore, a multidimensional evaluation of the effect of PR should be advised to take into account all its potential benefits for the patients.

Limitations

Firstly, in this retrospective analysis, the 6MWT was the only test available pre- and post-PR, making this an important limitation of the study because only one aspect of the physical effect of PR was evaluated. Secondly, the 6MWT was performed once only, possibly leading to an overestimation of the post-PR improvement in 6MWD. However, this effect was likely the same for all patients, responders and non-responders, and therefore did not influence the identification of predicting factors of post-PR 6MWD changes. Thirdly, several variables characterizing the pre-PR health status were missing in the 835 patients. We could however evaluate the importance of additional factors to predict PR response in a subgroup of patients.

CONCLUSION

PR is an important part of the COPD care plan. The 6MWT is an important test to evaluate the effect of PR because it reproduces physical activity similar to everyday life. The present study confirms the clinical relevance of the 6MWT evaluation since 6MWD, dyspnea along with age and oxygen therapy have been identified as predictors of non-response. Further studies non-response to PR, while taking more variables into account such as psychological evaluation, muscle strength, among others, to provide a multidimensional evaluation of PR non-response and to design potential alternatives.

Guarantor: YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions: YAC, SB, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Financial / nonfinancial disclosures: YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology.

REFERENCES

1. National center for health statistics. Health. United States 2015 with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: US Dept Health and Human Services; 2016.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 13–64.
3. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9–18.
4. Ries A, Bauldoff G, Carlin B, et al. Rehabilitation Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S
5. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413
6. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 956–963
7. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, 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: 1447–1478.
8. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1224-1230
9. Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respiratory Medicine* 2016; 113: 8-14
10. Garrod R, Marshall J, Barley E, and Jones P.W. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788–794
11. Zanini A, Chetta A, Gumiero F, et al. Six-Minute Walking Distance Improvement after Pulmonary Rehabilitation Is Associated with Baseline Lung Function in Complex COPD Patients: A Retrospective Study. *BioMed Research International* 2013; 2013: 483162

12. Spruit M, Ingrid A, Vanfleteren L, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *ERJ Express* 2015 doi: 10.1183/13993003.00350-2015
13. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014; 43: 1326–1337.
14. van Gestel AJ, Clarenbach CF, Stöwhas AC, et al. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84: 353–359.
15. Poulain M, Durand F, Palomba B, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest* 2003; 123: 1401–1407.
16. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104: 849–857.
17. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 833–838.
18. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, et al. Dyspnea in COPD: relation to the MRC scale with dyspnea induced by walking and cardiopulmonary stress testing. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 112–116.
19. Casey M, Mulkerns A, O'Donnell C, and McDonnell T. Pulmonary rehabilitation in COPD: current practice and future directions. *Intech* 2018 <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71218>
20. Troosters T, Gosselink R, and Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999; 14(2): 270-4.
21. RG; Montreal University, modified by Laureyns and Séné) (*Clin Interv Aging*. 2019; 14: 1503–1514. Published online 2019 Aug 22. doi: 10.2147/CIA.S211568 PMID: 31686795 Cognitive functioning enhancement in older adults: is there an advantage of multicomponent training over Nordic walking? Jean-Jacques Temprado, Marine Julien-Vintrou, Elisa Loddo, Jérôme Laurin, and Rita Sleimen-Malkoun)
22. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.

23. Gugg K, and Zwick RH. Non-responders to outpatient pulmonary rehabilitation: a retrospective, controlled cohort study. *Eur Resp J* 2020, 56 (suppl 64) 715; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.715
24. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S, et al. Assessing the impact of pulmonary rehabilitation on functional status in COPD. *Thorax* 2008; 63: 115–121. doi:10.1136/thx.2006.076844
25. Figueiredo R, Azambuja A, Cureau F, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care* 2020; 65: 1189-1201.
26. Da 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; 5: CD007714.
27. Mesquita R, Vanfleteren LE, Franssen FME, et al. Objectively identified comorbidities in COPD: impact on pulmonary rehabilitation outcomes. *Eur Respir J* 2015; 46: 545–548.
28. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362–368
29. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, et al. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax* 2014; 69: 525–531.
30. Harrison SL, Greening NJ, Williams JE, et al. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med* 2012; 106: 838–844.

TABLES

Table 1. Characteristics of the population before pulmonary rehabilitation (n = 835)

		n (%) median [Q1 ; Q3]
Sex	Male	438 (52)
	Female	397 (48)
Age (years)		66 [59 ; 74]
LTOT (n, %)		150 (18)
BMI (kg·m ⁻²)		24.9 [21.1 ; 30.0]
BMI classification	underweight (<18.5)	94 (11.3)
	normal (18.5-25)	324 (38.8)
	overweight (25-30)	207 (24.8)
	obese (30-35)	109 (13.1)
	extremely obese (≥35)	101 (12.1)
TLC (% predicted) ⁺		106 [89 ; 122]
FEV1 (% predicted)*		53 [36 ; 71]
GOLD classifications*	mild (≥80)	97 (19)
	moderate (50-80)	189 (36)
	severe (30-50)	152 (29)
	very severe (<30)	82 (16)
6-min walking distance (meters)		375 [282 ; 460]
6-min walking distance (% predicted)		61 [48 ; 73]

Data are presented as median [Q1 ; Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease. ⁺ n = 418 * n = 520

Table 2. Six-minute walking test responses before and after pulmonary rehabilitation

	Pre-rehabilitation	Post-rehabilitation
6-min walking distance (m)	375 [282 ; 460]	460 [370 ; 540] ^s
6-min walking distance (% predicted)	61 [48 ; 73]	75 [62 ; 87] ^s
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 92]	89 [85 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-7 ; 0]	-3 [-7 ; -1] ^s
Maximal HR (bpm)	111 [100 ; 120]	118 [106 ; 128] ^s
Δ HR (bpm)	17 [9 ; 26]	20 [12 ; 31] ^s
End-of-test dyspnea	5 [4 ; 7]	5 [3 ; 6] ^s

Data are presented as median [Q1;Q3]. LTOT, long term oxygen therapy; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Δ SpO₂, drop in oxygen saturation from rest to minimal value; HR, heart rate; Δ HR, increase in heart rate from rest to maximal value. ^s significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

Table 3. Characteristics of responders and non-responders to pulmonary rehabilitation and their physiological responses to the 6MWT pre- and post-rehabilitation

	Non-responders (n=138)	Responders (n=697)
<i>Patients' characteristics</i>		
Gender (male / female)	75 M / 63 F	363 M / 334 F
Age (years)	68 [62 ; 75]	66 [59 ; 74] [§]
LTOT (n, %)	39 (28.3)	111 (15.9) [§]
BMI (kg·m ⁻²)	24.7 [20.9 ; 29.4]	25 [21.1 ; 30.1]
TLC (% predicted) ⁺	110 [95 ; 120]	106 [88 ; 123]
FEV1 (% predicted)*	52 [33 ; 70]	53 [36 ; 71]
<i>Pre-rehabilitation 6MWT responses</i>		
6-min walking distance (m)	378 [290 ; 484]	375 [280 ; 455]
6-min walking distance (% predicted)	65 [49 ; 77]	60 [48 ; 72] [§]
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 92]	89 [86 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-4 [-7 ; -1]	-2 [-7 ; 0]
Maximal HR (bpm)	112 [101 ; 124]	110 [101 ; 120]
Δ HR (bpm)	18 [10 ; 29]	17 [9 ; 25] [§]
End-of-test dyspnea	6 [4 ; 7]	5 [3 ; 7] [§]
<i>Post-rehabilitation 6MWT responses</i>		
6-min walking distance (m)	381 [293 ; 480]	475 [395 ; 548] ^{§@}
6-min walking distance (% predicted)	65 [49 ; 78]	76 [65 ; 87] ^{§@}
Lowest SpO ₂ (%)	88 [84 ; 91]	89 [85 ; 92] [§]
Δ SpO ₂ (%)	-4 [-7 ; -1]	-3 [-8 ; -1] [@]
Maximal HR (bpm)	112 [102 ; 128]	118 [107 ; 129] ^{§@}
Δ HR (bpm)	17 [9 ; 26]	22 [12 ; 32] ^{§@}
End-of-test dyspnea	5 [3 ; 7]	5 [3 ; 6]

Data are presented as median [Q1;Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Δ SpO₂, change in pulse oxygen saturation from rest to the lowest value; Δ HR, change in heart rate from rest to the highest value. ⁺ n = 418 * n = 520. [§] significantly different compared to Non-Responders (p < 0.05); [@] significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

Table 4. Factors associated with the probability of being a responder or non-responder assessed by multivariate analysis.

Variable	OR	p-value
Age	0.968	0.001
Pre-rehabilitation 6-min walking distance	0.996	< 0.001
Pre-rehabilitation end-of-test dyspnea	0.886	< 0.001
Use of oxygen during the 6-min walking test	0.363	< 0.001

OR, odds ratio

Table 5. Factors associated with the post-rehabilitation change in 6-min walking distance assessed by multivariate analysis.

Variable	β (sd)	p-value
Age	-1.433 (0.184)	< 0.001
Pre-rehabilitation 6-min walking distance	-0.223 (0.018)	< 0.001
Pre-rehabilitation end-of-test dyspnea	-4.602 (0.893)	< 0.001
Use of oxygen during the 6-min walking test	-40.69 (5.472)	< 0.001

Table 6. Characteristics of responders and non-responders and their physiological responses to the 6MWT pre-rehabilitation in a subgroup of patients.

	Non-responders (N=41)	Responders (N=149)
<i>Patients' characteristics</i>		
Sex (male / female)	21 M / 20 F	68 M / 81 F
Age (years)	66 [59 ; 75]	66 [59 ; 74]
BMI (kg·m ⁻²)	22.9 [18.6 ; 29.0]	24.8 [20.8 ; 31.2]
TLC (% predicted)	114 [99 ; 131]	108 [92 ; 127]
FEV1 (% predicted)	45 [33 ; 63]	47 [33 ; 64]
VO ₂ max (ml/min/kg)	15.0 [11.6 ; 18.1]	14.8 [11.7 ; 17.0]
LTOT	13 (32)	26 (17)
Reason for admission		
- Yearly admission for stabilization	36 (88)	130 (87)
- Post-exacerbation	2 (5)	13 (9)
- Pre or Post surgery	3 (7)	6 (4)
Physical activity	6 (25)	15 (15)
Hospitalizations in the past year	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]
Comorbidities		
- Currently smoking	3 (7)	23 (15)
- Cardiovascular	28 (68)	76 (51)
- Sleep apnea	6 (15)	21 (14)
- Chronic renal failure	10 (24)	23 (15)
- Metabolic	24 (59)	73 (49)
- Neurological	5 (12)	12 (8)
- Psychiatric	10 (24)	33 (22)
- Cancer	2 (5)	3 (2)

Exercise sessions during PR

- Number of cycling sessions	15 [11 ; 18]	16 [14 ; 18]
- Initial training intensity (Watts)	15 [5 ; 25]	20 [10 ; 30]
- Number of walking sessions	13 [9 ; 14]	13 [10 ; 15]
- Number of gymnastic sessions	13 [9 ; 16]	14 [11 ; 16]

Pre-rehabilitation 6MWT responses

6-min walking distance (m)	450 [311 ; 513]	380 [310 ; 451]
6-min walking distance (% predicted)	73 [49 ; 85]	63 [51 ; 74]
Lowest SpO ₂ value (%)	90 [85 ; 93]	89 [85 ; 91]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-6 ; 0]	-3 [-8 ; 0]
Maximal HR (bpm)	117 [101 ; 129]	109 [100 ; 118]
Δ HR (bpm)	23 [14 ; 35]	18 [11 ; 26]
End-of-test dyspnea	4 [4 ; 4]	3 [3 ; 4]

Post-rehabilitation 6MWT responses

6-min walking distance (m)	432 [295 ; 520]	478 [400 ; 540] [@]
6-min walking distance (% predicted)	72 [52 ; 83]	79 [69 ; 89] ^{5@}
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 91]	89 [83 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-6 ; -1]	-4 [-9 ; -1]
Maximal HR (bpm)	122 [109 ; 135]	118 [109 ; 129] [@]
Δ HR (bpm)	20 [10 ; 34]	23 [14 ; 37] [@]
End-of-test dyspnea	6 [3 ; 7]	5 [3 ; 7]

Data are presented as median [Q1 ; Q3] or n. BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; VO2max: maximal inspiratory volume; LTOT: long term oxygen therapy; PR: pulmonary rehabilitation; 6MWT: six-minute walk test; Δ SpO₂, change in pulse oxygen saturation from rest to the lowest value; Δ HR, change in heart rate from rest to the highest value. ⁵ significantly different compared to Non-responders (p < 0.05). [@]significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

3.2. Clustering des patients BPCO et leur réponse à la réhabilitation respiratoire.

RÉSUMÉ

Contexte: La réhabilitation respiratoire (RR) est fondamentale dans la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les patients BPCO montrent une hétérogénéité clinique importante pouvant influencer leur réponse à la RR. L'identification de clusters homogènes de patients qui répondraient de façon distincte à la RR est donc importante pour personnaliser la prise en charge. L'objectif de cette étude est d'identifier les phénotypes cliniques différents de patients BPCO et d'analyser leurs réponses respectives au test de marche de 6-minutes (TM6) post-RR.

Méthodes: Cette étude est une analyse rétrospective de cohorte de patients BPCO admis en RR entre Janvier 2012 et Décembre 2021. Les caractéristiques des patients, la performance au TM6 pré-RR et la fonction respiratoire étaient introduits dans une approche statistique de clustering hiérarchique ascendant pour identifier des clusters de patients distincts.

Résultats: Sur 835 patients, quatre Clusters ont été identifiés. Les Clusters avec la plus grande probabilité d'être répondeur à la RR en considérant le TM6 (un gain ≥ 30 m) sont : Cluster 1 (hommes plus jeunes, GOLD I-II, marcheurs moyens, obèses), Cluster 2 (femmes plus âgées, GOLD II-III, marcheurs lents), et Cluster 3 (hommes plus âgés, GOLD II-III, dyspnéiques, marcheurs lents). Le Cluster avec la plus grande probabilité d'être non-répondeur est le Cluster 4 (hommes plus âgés, GOLD III-IV, dyspnéiques, marcheurs très lents, sous oxygénothérapie).

Conclusions: Nous avons identifiés des Clusters homogènes de sous-groupes de patients BPCO et leur réponse à la RR. Le Cluster avec la plus grande probabilité d'être non-répondeur était plus âgé, plus sévère, avec une désaturation en oxygène et une dyspnée plus sévères, une distance de marche très réduite, et un besoin d'oxygénothérapie. Ces résultats peuvent améliorer le phénotypage des patients dans la pratique clinique et permettre une individualisation de leur prise en charge.

Clustering of COPD patients and their response to pulmonary rehabilitation

Yara Al Chikhanie^{1,2}, Sébastien Bailly², Ines Amroussa², Daniel Veale^{1,2}, Frédéric Hérengrt^{1,2*}, Samuel Verges^{2*}

¹Cardiopulmonary rehabilitation center Dieulefit Santé, Dieulefit, France.

²Univ. Grenoble. Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble, France

* Both last authors share senior authorship

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, 6-min walking test, clustering, response.

ABSTRACT

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) is fundamental in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD patients show a large clinical heterogeneity that may influence their response to PR. Identification of homogeneous clusters of patients who may or may not respond to PR is important to personalize patient care. The aim of this study was to identify distinct clinical phenotypes of COPD patients and to assess their respective 6-min walking distance (6MWD) response to PR.

Methods: This is a cohort-based analysis of COPD patients admitted to a PR center between January 2012 and December 2017. Pre-PR patients' characteristics, lung function and 6-min walking test parameters were introduced in a hierarchical ascending clustering approach to identify distinct clusters.

Results: In 835 patients, 4 clusters were identified. The most likely to show clinically significant 6MWD improvement post-PR (responders) were cluster 1 (younger men, GOLD I-II, average walkers, obese), cluster 2 (older women, GOLD II-III, slow walkers), and cluster 3 (older men, GOLD II-III, dyspneic, slow walkers). The most likely to be non-responders were cluster 4 (older men, GOLD III-IV, dyspneic, very slow walkers, oxygen-dependent).

Interpretation: Our data identified homogeneous patient clusters representing clinically relevant subgroups of COPD patients regarding their 6MWD response to PR. Clusters having the largest probability of being non-responders were older, more severe, with severe oxygen desaturation and dyspnea, limited 6MWD and requiring long term oxygen therapy. These results may improve patient phenotyping in clinical practice and allow individualization of therapy.

INTRODUCTION

While patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may be considered as a homogeneous population with a similar diagnosis, there is a significant heterogeneity among these patients on many clinical characteristics (lung function impairment, symptoms, functional capacities, etc) as well as regarding treatment responses. Pulmonary rehabilitation (PR) is a fundamental intervention implemented to improve the physical and psychological conditions of patients with COPD.(1,2) Some studies showed however that a significant proportion of COPD patients admitted to PR may not show significant functional benefits following several weeks of PR,(3,4) therefore rising important concerns both regarding the clinical management of these patients and the cost-effectiveness of PR.

Cluster analysis (5) is an analytic method which aims to identify homogeneous subgroups of subjects, also known as clusters, among a large heterogeneous group. Clustering has been previously used in pulmonary studies: for instance, Augustin et al. (6) identified 7 clusters of COPD patients based on lung function measurements, and Geidl et al. (7) identified 4 clusters of COPD patients based on their physical activity. These studies among others used patients characteristics and lung function to determine different profiles of COPD patients but did not evaluate PR in these patients. This statistical method helps to better identify and understand subgroups of patients and may contribute to adapt treatment to specific clusters' needs. (8–11)

A recent retrospective analysis used the hierarchical ward cluster algorithm technique to identify clusters of response to PR based on a multidimensional evaluation.(12) They evaluated the response to PR based on the 6-min walking distance (6MWD) and the Saint George respiratory questionnaire, among others. This phenotyping helped better understand PR responses in different sub-groups of COPD patients. For the time being, no study has clustered COPD patients based solely on their clinical characteristics and 6-min walking test (6MWT) performance, to subsequently evaluate their functional response to PR using the 6MWD improvement. This might evaluate the importance of the 6MWT for COPD patient phenotyping and help better understand PR outcome based on initial clinical characteristics and 6MWT performance.

Therefore, we aimed i) to cluster patients with COPD admitted to PR, based on patients' clinical characteristics and 6MWT results (6MWD, pulse oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR), and dyspnea during walking) and ii) to evaluate the response to PR in each of these clusters based on the improvement in 6MWD, one of the most significant outcome of PR associated with physical activity, lung function and quality of life. (13–15) We hypothesized that distinct clusters will be identified based on specific clinical characteristics and 6MWT results, and that these clusters will show a heterogeneity in the response to PR. This should provide novel identification and interpretation of clusters who are likely to respond or not to PR, which may contribute to optimize the implementation of PR in COPD patients.

METHODS

Study design and population

We conducted a single center cohort-based analysis of data from patients diagnosed with COPD and admitted to a cardiopulmonary rehabilitation center (Dieulefit Santé, Drome, South Eastern France) over a 6-year period (from 2012 to 2017). The study was approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104-53). Data were collected from the center's electronic medical record database (Calystène, Eybens France) and from the 6MWT data recording system (BluenightAcor+, Sleepinnov, Moirans, France). The following factors of exclusion were applied: having data from only one 6MWT (e.g. pre-PR only), having a rehabilitation duration shorter than 3 weeks (16) or longer than 5 weeks, having two 6MWTs with different amounts of oxygen supplementation.

Pulmonary rehabilitation

The PR program used in the center was the same over the 6-year period and was conducted according to current recommendations. (2) It consisted in a 3-to-4-weeks in-patient program, with activities 5 days per week. Each day the patient attended the following exercise sessions: 25-min aerobic training on a cycling ergometer or a treadmill (5 min warm-up, 15 min training, 5 min cool-down), 30-min low-intensity group gym session (upper and lower limbs exercises, respiratory exercises), 30-min group walk outside, and for weaker patients 30-min muscle strength training. In addition to exercise sessions, the patients had sessions of therapeutic education about COPD, oxygen supply, stress management and physical activity. When

necessary, they also had respiratory exercises using draining techniques, nutritional interventions and psychosocial counselling.

Pre- and post-PR evaluations

The 6MWT was performed in a 40-m hallway according to current recommendations (17) without encouragement to avoid interfering with self-pacing. SpO₂ and HR were measured using a portable pulse oximeter (NONIN wrist Ox2 model 3150, Plymouth, USA, data collected every 4 seconds, the SpO₂ accuracy was $\pm 2\%$ and HR accuracy was ± 3 bpm). The data was sent to a bluetooth-connected electronic tablet (Sleepinnov BlueNight Acor+ application, Moirans, France) where the following measurements were recorded: 6MWD (in meters and in % of theoretical walking distance), SpO₂ (in %, resting and lowest values), HR (in bpm, resting and highest values), and perceived dyspnea (measured on a 10-cm visual analogic scale, at rest and end exercise). The 6MWT was conducted at the beginning and at the end of the PR program for each patient, 1-2 days after admission, 1-2 days before discharge. Patients were then classified as “responders” if they gained ≥ 30 m in 6MWD (the minimal clinically significant difference, MCID (15)) and “non-responders” if they did not. Oxygen was used during the test (pre- and post-PR) if the patient was already admitted to the center under long term oxygen therapy (LTOT) prescribed by their pneumologist before arrival. Patients under LTOT used oxygen during the PR program as well.

Lung function (total lung capacity (TLC) and forced expiratory volume in the first second (FEV₁)) was measured at the beginning of the PR program by pulmonary plethysmography (Jaeger MasterScreen Body, Hoechberg, Germany), based on medical prescription only.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as medians (with interquartile range) or mean and standard deviation according to the normality of the values for the quantitative variables and frequencies (%) for the qualitative variables. Variables for which the percentage of missing data observed was greater than 60% were not retained for analysis.

To define cluster of patients, an unsupervised clustering method was used: hierarchical ascending clustering with the euclidian distance and Ward linkage. The following variables were considered for clustering: age, BMI, pre-PR values of the 6MWT (i.e. 6MWD, minimal SpO₂, maximal heart rate, end-of-test dyspnea) and oxygen supply. The number of clusters was defined on the basis of the inertia plot, the Dunn indice and the clinical interpretation to avoid

too small sample sizes per groups. According to these criteria, four clusters were retained. To compare patients according to the four identified clusters, a Chi² test was used for qualitative variables and a non-parametric Mann-Whitney test or a ANOVA was used for quantitative variables according to the normality assumption. A Bonferonni correction for multiple tests was applied and a corrected p-value threshold was considered for significativity. A threshold of 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed by using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R v 4.0.4 (The R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

Characteristics of the population

835 patients were included for analysis. Characteristics of the patient population are shown in Table 1. The population consisted of seniors, equally men and women, mostly GOLD II and III (65% of the patients) with limited walking capacity (84% had 6MWD < 80% predicted).

Clustering of patients

Four homogeneous clusters were identified in the heterogeneous sample of COPD patients and are summarized in Table 2, Figure 1 and Figure 2. Their main characteristics, by comparing each cluster to the others, were as follow:

Cluster 1, referred to as: **Younger men, GOLD I-II, average walkers, obese, responders (n=16%)**: mostly younger men, mostly GOLD I and II, with very high BMI, average 6MWD (430 ±116 m, 70 ±17% predicted), and large exercise HR response. This Cluster had a significant improvement in 6MWD of +76 ±53 m. Sixteen percent of the Cluster were non-responders to PR.

Cluster 2, referred to as: **Older women, GOLD II-III, slow walkers, responders (n= 37%)**: mostly older women, mostly GOLD II and III, with reduced 6MWD (362 ±118 m, 58 ±18% predicted). This Cluster had a significant improvement in 6MWD of +97 ±67 m. Eighteen percent of the Cluster were non-responders to PR.

Cluster 3, referred to as: **Older men, GOLD II-III, dyspneic, slow walkers, responders (n= 32%)**: mostly older men, mostly GOLD II and III, dyspneic, with reduced 6MWD (388 ±114 m, 65 ±17% predicted). This Cluster had a significant improvement in 6MWD of +79 ±62 m. Eleven percent of the Cluster were non-responders to PR.

Cluster 4, referred to as: **Older men, GOLD III-IV, very slow walkers, oxygen-dependent, very dyspneic, non-responders (n= 15%)**: mostly older men, mostly GOLD III and IV, with severely reduced 6MWD (290 ± 103 m, $47 \pm 17\%$ predicted), with severe exercise desaturation and dyspnea, and almost all of them had LTOT. This Cluster had a significant improvement in 6MWD of $+66 \pm 60$ m. Twenty-eight percent of them were non-responders to PR.

Comparison of clusters

Clusters comparison is presented in table 2. Cluster 1 is significantly younger compared to Clusters 2, 3 and 4 ($p < 0.01$). BMI is significantly higher in Cluster 1 and lower in Cluster 2 compared to Clusters 3 and 4 ($p < 0.01$). Cluster 4 had the lowest value of FEV1 compared to Clusters 1, 2 and 3 ($p < 0.01$). Pre-PR, Cluster 4 had the lowest 6MWD and the lowest SpO₂ compared to Clusters 1, 2 and 3. Exercise-induced HR increase was significantly higher in Cluster 1 compared to Clusters 2 and 4. Finally, Clusters 3 and 4 had significantly higher end-of-test dyspnea compared to Cluster 1. Almost the same 6MWT comparison was observed in post-PR (table 2). The analysis of each Cluster's response to PR showed that Cluster 4 had the highest probability (28%) of being a non-responder, significantly higher than Cluster 2.

DISCUSSION

Out of a cohort of 835 heterogeneous COPD patients, four distinctive homogeneous Clusters were identified using the pre-PR patients' clinical characteristics and 6MWT responses. These Clusters showed distinct responses to PR regarding the improvement in 6MWD. These results may help to understand the factors underlying the response to PR and help to anticipate whether a patient might benefit from PR in terms of physical exercise capacity (6MWD).

The highly heterogeneous nature of the enrolled patient population reflects clinical practice. The decision to take a non-supervised hierarchical ascending clustering approach to this study's data set was made because it was thought that this would better stratify patients and allow more robust determination of PR outcomes in subgroups based on clinical characteristics and 6MWT responses pre-PR. The four homogenous patient clusters identified represent clinically relevant subgroups of patients with COPD admitted to PR who each behave similarly in clinical settings.

For example, Cluster 1 included patients with the best lung function values (GOLD I-II) compared to Clusters 2 and 3 (GOLD II-III) and Cluster 4 (GOLD III-IV). This can be due, at least in part, to disease severity aggravation with age since Clusters 2, 3 and 4 were older than Cluster 1. Regarding the different walking distance profiles, Cluster 1 demonstrated the best performance and the worst was for Cluster 4, which may also be due to Clusters' age and disease severity. Cluster 4 had the most severe oxygen desaturation and dyspnea during exercise, probably due to severe ventilatory limitation and impaired gas exchange during exercise. Cluster 4 also had the highest proportion of LTOT emphasizing the severity of the disease in these patients. Of note, these patients showed the most impaired 6MWT responses despite the use of oxygen supplementation during walking according to their medical prescription. Cluster 1 showed a significantly higher body mass index compared to the other clusters, but interestingly this was not associated with more severe functional impairments during the 6MWT. These patients may illustrate the complex interaction between obesity and COPD as previously emphasized,(18) overweight and obesity being, to a certain extent, associated with some protective mechanisms for COPD patients.(19)

By identifying distinct Clusters of COPD patients based on clinical characteristics and 6MWT responses, this study aimed to determine phenotypes of patients with distinct functional improvement following PR. The four Clusters showed significantly different improvement in 6MWD following a standardized PR program, leading to significantly different rates of non-responders to PR based on the MCID of 30 m. Patients with the highest proportion of becoming non-responders to PR based on their change in 6MWD were Cluster 4. These patients with the lowest FEV1 and the most impaired pre-PR exercise tolerance showed a 6MWD non-response rate to PR of 28%, which is clearly above the rate of non-responders in the other Clusters from the present study. This non-response rate to PR based on a 6MWD improvement ≥ 30 m is however relatively low compared to previous studies evaluating the response to PR with a similar approach,(4,20) indicating that the intensive PR program conducted within the present center leads to a large functional improvement in this population of COPD patients. The impaired exercise tolerance demonstrated by the 6MWT results in Cluster 4 could be the reason for a smaller functional benefit from PR in this Cluster, since these patients may be limited during exercise training sessions, performing smaller exercise workload or duration, finally leading to less muscular and cardiorespiratory improvement. This particular group of patients (Cluster 4) may require specific attention and optimization of PR program to allow them improving their physical capacities post-PR.(21) Conversely, the present study indicates that

older age and high body mass index as in Clusters 3 and 1, respectively, were associated with 6MWD improvement post-PR similar to younger COPD patients without obesity (e.g. Cluster 2), suggesting that most older or overweight/obese patients can still show clinically significant improvement in 6MWD post-PR.(22,23)

The patient clusters identified in this study could be used as the basis for clinical phenotyping in routine practice. Our clinical experience suggests that grouping patients into subgroups to assist in clinical decision-making and inform appropriate therapy choices already occurs to some extent. For example, patients who are identified in Cluster 4 and expected to have a high probability of not responding to standard PR, may require specific PR modalities in order to optimize their functional benefits. For example, for patients with severe airflow obstruction, severe oxygen desaturation and dyspnea, and oxygen therapy, a special care plan can be suggested including respiratory muscle to improve respiratory muscle strength and endurance, and to relieve dyspnea.(24) Other modalities can be suggested, such as cardiorespiratory interval training(25) or noninvasive ventilation.(26) The infographic provided in Figure 2 is meant to help practitioners identify patients with the highest probability of becoming non-responders and to put more attention in their care plan with adapted techniques to their specific needs.

Limitation

The novelty of this study is the use of a cluster analysis to identify homogeneous groups of patients at admission to PR who present similar characteristics and to determine for each Cluster a PR responder status. The 6MWT was however the only test available pre- and post-PR, making this an important limitation of the study because only one aspect of the effect of PR was evaluated, leaving aside other physical and psychosocial benefits of PR (e.g. muscle strength, quality of life).

Conclusion

The present study identified four clusters of COPD patients admitted to PR based on their clinical characteristics and 6MWT responses, i.e. data available in almost all clinical settings. Among these Clusters, the one showing the highest probability of having a post-PR 6MWD improvement < 30 m included older patients, GOLD III-IV, with walking limitation, severe

desaturation, severe dyspnea and under LTOT. Further studies are needed to cluster COPD non-response to PR while taking more variables into account such as psychological evaluation, muscle strength, among others, to provide a multidimensional evaluation of PR response and non-response and to design potential alternatives for the clusters with high probability of being non-responders.

Guarantor: YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions: YAC, SB, IA, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Acknowledgment: the authors would like to thank Asmaa Al-Ghrawi for the infographic.

Financial / nonfinancial disclosures: YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology. SB and IA are supported by the French National Research Agency in the framework of the “e-health and integrated care and trajectories medicine and MIAI artificial intelligence (ANR-19-P3IA-0003)” Chairs of excellence from the Grenoble Alps University Foundation.

REFERENCES

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13–64.
2. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9–18. 2012;
3. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, De Simone C, De Cusatis G, Martino F, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med*. 2009 Aug;103(8):1224–30.
4. Zanini A, Chetta A, Gumiero F, Della Patrona S, Casale S, Zampogna E, et al. Six-Minute Walking Distance Improvement after Pulmonary Rehabilitation Is Associated with Baseline Lung Function in Complex COPD Patients: A Retrospective Study. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–6.
5. von Luxburg U. Clustering Stability: An Overview. *Found Trends® Mach Learn*. 2009;2(3):235–74.
6. Augustin IML, Spruit MA, Houben-Wilke S, Franssen FME, Vanfleteren LEGW, Gaffron S, et al. The respiratory physiome: Clustering based on a comprehensive lung function assessment in patients with COPD. Loukides S, editor. *PLOS ONE*. 2018 Sep 12;13(9):e0201593.
7. Geidl, Carl, Cassar, Leibert, Mino, Wittmann, et al. Physical Activity and Sedentary Behaviour Patterns in 326 Persons with COPD before Starting a Pulmonary Rehabilitation: A Cluster Analysis. *J Clin Med*. 2019 Aug 29;8(9):1346.
8. Huynh VC, Fuhr DP, Byers BW, Selzler A-M, Moore LE, Stickland MK. Influence of Disease Severity and Exercise Limitation on Exercise Training Intensity and Load and Health Benefits From Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: AN EXPLORATORY STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 Sep;38(5):320–6.

9. Hill K, Vogiatzis I, Burtin C. The importance of components of pulmonary rehabilitation, other than exercise training, in COPD. *Eur Respir Rev.* 2013 Sep 1;22(129):405–13.
10. Wouters EFM, Wouters BBREF, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Franssen FME. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev.* 2018 Mar 31;27(147):170125.
11. Evans RA. Walking towards personalized medicine in pulmonary rehabilitation: Comorbidities and COPD. *Chron Respir Dis.* 2016 Aug;13(3):284–5.
12. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings H-J, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1625–35.
13. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation. *Chest.* 2007 May;131(5):4S-42S.
14. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2013 Oct;42(4):956–63.
15. 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 Dec;44(6):1447–78.
16. Casey M, Mulkerns A, O'Donnell C, McDonnell T. Pulmonary Rehabilitation in COPD: Current Practice and Future Directions. In: McCarthy C, editor. *COPD - An Update in Pathogenesis and Clinical Management* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2020 Sep 27]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/copd-an-update-in-pathogenesis-and-clinical-management/pulmonary-rehabilitation-in-copd-current-practice-and-future-directions>
17. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul;166(1):111–7.

18. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD*. 2017 Dec;14(6):663–73.
19. Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):618–24.
20. Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C, Windisch W, Storre JH, Boensch M, et al. Effects on pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respir Med*. 2016 Apr;113:8–14.
21. He GX, Li N, Ren L, Shen HH, Liao N, Wen JJ, et al. Benefits of different intensities of pulmonary rehabilitation for patients with moderate-to-severe COPD according to the GOLD stage: a prospective, multicenter, single-blinded, randomized, controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Oct;Volume 14:2291–304.
22. James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis*. 2018 May;15(2):173–81.
23. Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Traballes M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing*. 2008 May 16;37(5):530–5.
24. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, Le Mevel P, Péran L, Meurisse O, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J*. 2018 Jan;51(1):1701107.
25. Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, Daskalakis AM, Vogiatzis I. Effectiveness of Interval Exercise Training in Patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010 Sep;21(3):12–9.
26. Ambrosino N, Xie L. The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017 Jul 4;14(4):396–400.

TABLES

Table 1. Characteristics of the population before pulmonary rehabilitation (n = 835)

		n (%) median [Q1;Q3]
Sex	Male	438 (52)
	Female	397 (48)
Age (years)		66 [59;74]
LTOT (n, %)		150 (18)
BMI (kg·m ⁻²)		25 [21;30]
BMI classification	underweight (<18.5)	94 (11)
	normal (18.5-25)	324 (39)
	overweight (25-30)	207 (25)
	obese (30-35)	109 (13)
	very obese (≥35)	101 (12)
TLC (% predicted)		106 [89;122]
FEV1 (% predicted)		53 [36;71]
GOLD classifications	mild (≥80)	97 (19)
	moderate (50-80)	189 (36)
	severe (30-50)	152 (29)
	very severe (<30)	82 (16)
6MWD (m)		375 [282;460]
6MWD (% predicted)		61 [48;73]

Data are presented as median [Q1 ; Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiration volume in 1 s; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease; 6MWD, 6-minute walking distance.

Table 2. Characteristics of the 4 identified Clusters

Variables	Cluster 1 n=137 (16)	Cluster 2 n=305 (37)	Cluster 3 n=264 (32)	Cluster 4 n=129 (15)
Sex (F)	56 (41)	172 (56)*	121 (46)	48 (37) ⁺
(M)	81 (59)	133 (44)*	143 (54)	81 (63) ⁺
Age (years)	59 [10]	65 [12]*	70 [10]*	67 [11]* ⁺
BMI (kg.m ⁻²)	36 [6]	22 [4]*	26 [5]*	25 [6]** ⁺
TLC (% predicted)	104 [26]	109 [35]	109 [26]	103 [34]
FEV1 (% predicted)	62 [22]	56 [25]	59 [23]	39 [20]** ⁺ [§]
LTOT	5 (4)	29 (10)	10 (4)	126 (98)** ⁺ [§]
<u>Pre-PR 6MWT</u>				
6MWD (m)	430 [116]	362 [118]*	388 [114]*	290 [103]** ⁺ [§]
6MWD (% predicted)	70 [17]	58 [18]*	65 [17]*	47 [17]** ⁺ [§]
Minimal SpO ₂ (%)	89 [5]	89 [5]	88 [5]	86 [6]** ⁺ [§]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [4]	-4 [5]	-4 [5]	-7 [6]** ⁺ [§]
Δ HR (bpm)	23 [14]	14 [15]*	20 [15]	15 [13]** ⁺ [§]
End-of-test dyspnea	5 [2]	4 [2]*	6 [2]*	6 [2]** ⁺
<u>Post-PR 6MWT</u>				
6MWD (m)	507 [111]	459 [118]*	467 [114]*	356 [113]** ⁺ [§]
6MWD (% predicted)	82 [15]	73 [18]*	78 [17]	57 [18]** ⁺ [§]
Minimal SpO ₂ (%)	89 [6]	88 [6]	88 [5]	85 [6]** ⁺ [§]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [4]	-4 [5]	-4 [5]	-8 [6]** ⁺ [§]
Δ HR (bpm)	28 [17]	19 [16]*	22 [16]*	19 [16]*
End-of-test dyspnea	4 [2]	4 [2]	5 [2]*	6 [2]** ⁺
<u>Response to PR (Δ 6MWD)</u>				
Non-Responders (< 30m)	22 (16)	33 (11)	47 (18)	36 (28) ⁺
Responders (≥ 30m)	115 (84)	272 (89)	217 (82)	93 (72) ⁺

Data are presented as mean [SD] or n (%). BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiration volume in 1 s; LTOT, long term oxygen therapy; 6MWT, 6-minute walking test; 6MWD, 6-minute walking distance; SpO₂, pulse oxygen saturation; Δ SpO₂, drop in pulse oxygen saturation, Δ HR, rise in heart rate. Significant difference after Bonferroni correction if p < 0.05 * compared to Cluster 1, ⁺ compared to Cluster 2, and [§] compared to Cluster 3.

FIGURES

Figure 1. Radar presentation of the 4 identified clusters. The classification is on a scale of 1 to 4. The closest to the center, the less severe the variables are. The further from the center, the more severe they are. BMI, body mass index; LTOT, long term oxygen therapy; 6MWD, 6-minute walking distance

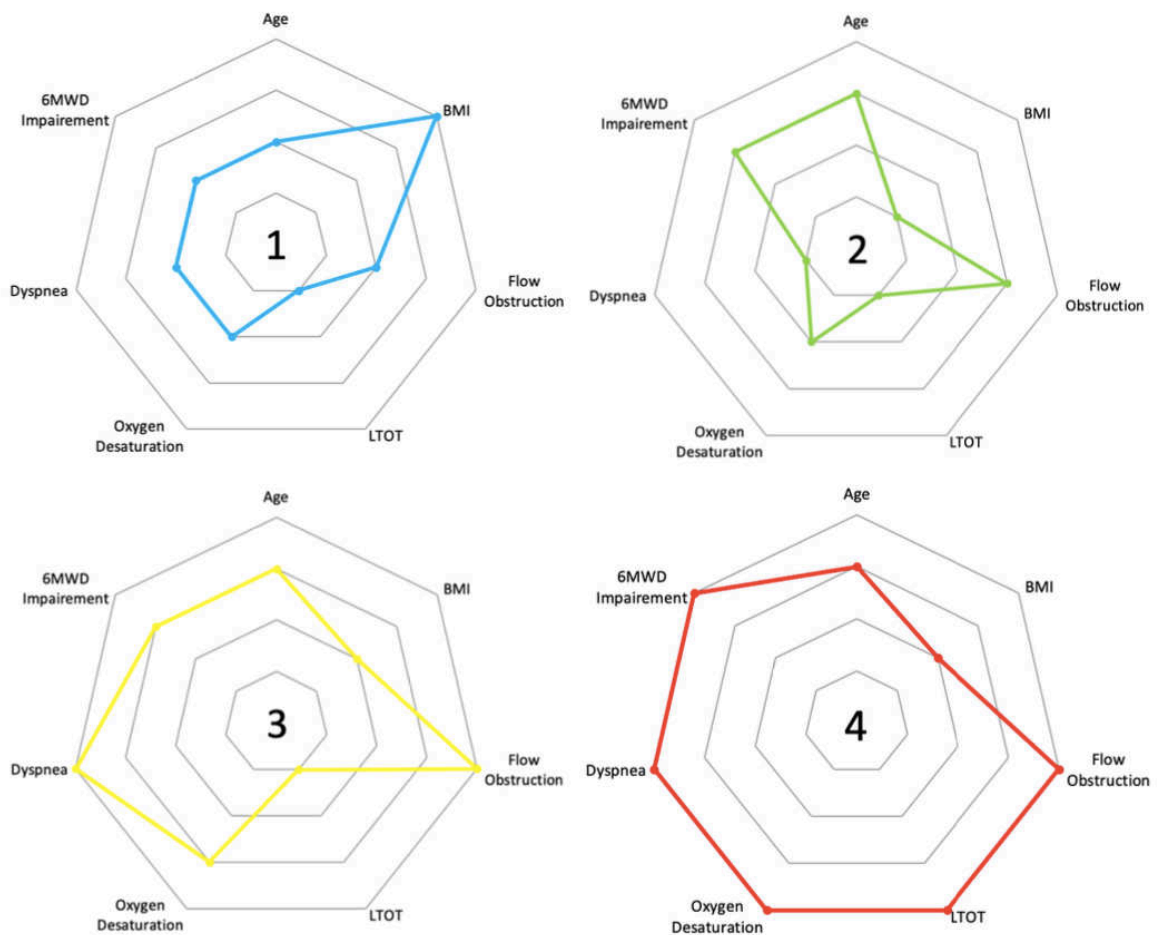
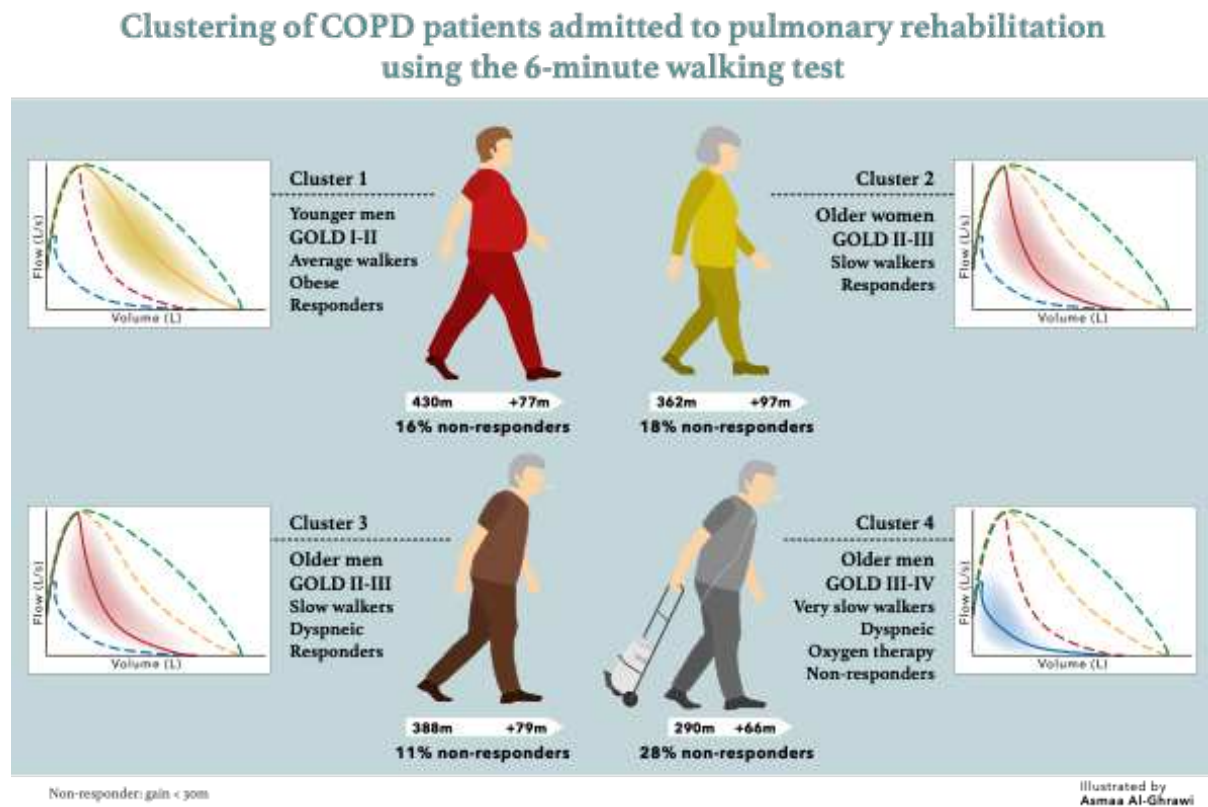


Figure 2. Infographic illustrating the 4 identified Clusters.



3.3. Trajectoires de la réponse des patients BPCO aux programmes répétés de la réhabilitation respiratoire

RÉSUMÉ

Contexte: La réhabilitation respiratoire (RR) est essentielle dans la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais l'effet au long-terme et l'intérêt de la RR répétée ne sont pas encore complètement établis. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet au long terme de la RR 12 mois après la fin du séjour, et d'analyser la réponse au même programme de RR répété par rapport à la réponse au programme initial.

Méthodes: Cette étude uni-centrique est une analyse rétrospective des données des patients BPCO admis en RR pour 2 ou 3 séjours entre Janvier 2012 et Décembre 2021. Le changement de distance de marche post-RR (TM6) était utilisé pour déterminer la réponse fonctionnelle à la RR.

Résultats: 190 patients ont effectué deux séjours de RR, et 62 ont effectué 3 séjours, avec 10-14 mois entre les séjours. L'effet du premier séjour (RR1) sur la distance de marche du TM6 étaient presque complètement perdu un an après. Le changement au TM6 après le second séjour (post-RR2) était moins important que celui post-RR1 ($+65 \pm 30$ m post-RR1, $+44 \pm 20$ m post-RR2; $p = 0.001$). Parmi les 149 répondeurs post-RR1, 44 (30%) sont devenus non-répondeurs post-RR2. Parmi les 41 non-répondeurs post-RR1, 23 (56%) sont devenus répondeurs post-RR2. Les patients très dyspnéiques et sous oxygénothérapie de longue durée sont ceux avec la probabilité la plus haute de rester non-répondeurs à la RR répétée.

Conclusion: Cette étude montre que la majorité de l'effet de la RR disparaît 12 mois après et souligne l'intérêt potentiel de la RR répétée chez les non-répondeurs à une première RR. Cependant, certains patients ne répondent pas systématiquement à la RR et auront besoin d'une prise en charge adaptée pour mieux répondre à la RR.

Trajectories of COPD patients' response to repeated pulmonary rehabilitation programs

Yara Al Chikhanie^{1,2}, Sébastien Bailly², Ines Amroussia², Daniel Veale^{1,2}, Frédéric Hérengrt^{1,2*}, Samuel Verges^{2*}

¹Cardiopulmonary rehabilitation center Dieulefit Santé, Dieulefit, France.

²Univ. Grenoble. Alps, Inserm U1300, CHU Grenoble Alps, Hp2, 38000 Grenoble, France

* Both last authors share senior authorship

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, repeated pulmonary rehabilitation, 6-min walking test, response

ABSTRACT

Background and objective: Pulmonary rehabilitation (PR) is essential in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the long-term effects and the outcomes of repeated programs especially in non-responders remain to be clarified. The aim of this study is to evaluate the long-term effect of PR 12 months after and the effect of repeated PR depending on the patient's response to the first PR.

Methods: This is a single center retrospective analysis of COPD patients admitted to two or three PR programs between January 2012 and December 2017, using the six-minute walking distance (6MWD) to determine the functional response to PR.

Results: One hundred ninety patients completed PR twice and 62 completed PR three times with 10-14 months delay between programs. The effect of the first PR program (PR1) on 6MWD was mostly lost after one year. The 6MWD change after the second PR program (PR2) was smaller than after PR1 ($+65 \pm 30$ m post-PR1, $+44 \pm 20$ m post-PR2; $p = 0.001$). Out of the 149 responders post-PR1, 44 (30%) became non-responders post-PR2. Out of the 41 non-responders post-PR1, 23 (56%) became responders post-PR2. Patients with long term oxygen therapy and severe exercise dyspnea were most likely to remain non-responders to repeated PR.

Conclusion: This study showed that most of the 6MWD improvement following PR disappears over 12 months and emphasized the clinical relevance of repeating PR including for non-responders to initial PR. However, some patients did not respond systematically to PR and may require specific PR modalities to improve their functional status.

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become the third leading cause of death in the world¹ requiring a comprehensive intervention plan designed to improve physical and psychological condition of these patients. Pulmonary rehabilitation (PR) was designed for people with chronic respiratory disease and is recommended as a fundamental part of the COPD management plan.^{2,3} Daily symptoms, exercise performance and health status generally improve following PR.⁴⁻⁶

However, the benefits in exercise capacity, as well as other outcomes resulting from PR, tend to decline over the months following the completion of the intervention.⁷ There are several likely reasons for this decline in outcomes including physical deconditioning, progression of the respiratory disease and its comorbidities and intervening exacerbations.⁸⁻¹⁰

To mitigate this long-term decline in clinical outcomes, some clinicians prescribe repeated PR programs. A few studies have been conducted to show clinical advantages of repeated PR in patients with COPD, including a decreased rate of exacerbations, fewer hospitalizations, and improved quality of life.^{7,8,11} Other studies have evaluated the effect of repeated PR on the 6-minute walking distance (6MWD), with small samples of patients, showing significant improvement in 6MWD following repeated PR with 12-24 months between programs¹¹⁻¹³, but to date, no studies have described the change in responsiveness to repeated PR (between responders and non-responders).

Larger studies are needed to study the response to repeated PR depending on the response profile to the first PR (i.e. in patients identified as non-responders to the first program), because program repetition has significant implications for health-care resources. There is no evidence to provide guidance as to whether repeating the program to patients previously identified as non-responders can be systematically recommended.

The objectives of the study were 1) to assess the long-term effect of PR in COPD patients, 2) to evaluate the effect of repeated PR, and 3) to determine trajectories of response following repeated PR. We hypothesize that a non-responder to a first PR may become responder to subsequent PR.

METHODS

Study design and population

We conducted a single center retrospective analysis of data from patients diagnosed with COPD admitted to a cardiopulmonary rehabilitation center (Dieulefit Santé, Drome, South Eastern France) for two programs over a 6-year period (from 2012 to 2017). The study was approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104-53).

Data were collected from the center's electronic medical record database (Calystène, Eybens France) and from the six-minute walking test (6MWT) data recording system (BluenightAcor+, Sleepinnov, Moirans, France). Cross-analysis of the two data sources yielded 1910 COPD patients. The following factors of exclusion were applied: admitted after an acute exacerbation or hospitalization, having only one PR, having a readmission earlier than 10 months or later than 14 months post-PR1, having data from less than four 6MWT (i.e. pre-PR1, post-PR1, pre-PR2, post-PR2), having a rehabilitation duration shorter than 3 weeks¹⁴ or longer than 5 weeks, differing amounts of oxygen supplementation during the 6MWTs. 1720 patients were excluded and 190 patients were included for analysis with at least one readmission 10-14 months post-PR1 following medical prescription (Figure 1).

Pulmonary rehabilitation

The PR program used in the center was the same over the 6-year period and was conducted according to current recommendations³. It consisted in a 3-to-4-weeks in-patient program, with activities 5 days per week. Each day the patient attended the following sessions: 25-min aerobic training on a cycling ergometer or a treadmill (5 min warm-up, 15 min training, 5 min cool-down), 30-min low-intensity group gym session (upper and lower limbs exercises, respiratory exercises), 30-min group walk outside, and a 30-min muscle strength training session. In addition, the patients had sessions of therapeutic education concerning COPD, oxygen supply, stress management and physical activity. When judged clinically necessary, they also had psychosocial counselling.

Evaluations

The 6MWT was performed in a 40-m hallway according to current recommendations¹⁵ with the exception that the test was performed once only. Oxygen saturation (SpO₂) and heart rate (HR) were measured using a portable pulse oximeter (NONIN wrist Ox2 model 3150,

Plymouth, USA, data collected every 4 seconds, the SpO₂ accuracy was $\pm 2\%$ and HR accuracy was ± 3 bpm). The data was sent to a Bluetooth-connected electronic tablet (Sleepinnov BlueNight Acor+ application, Moirans, France) where the following measurements were recorded: 6MWD (in meters and in percentage of theoretical walking distance), SpO₂ (in %, resting and lowest values), HR (in bpm, resting and highest values), and perceived dyspnea (measured on a 10-cm visual analogic scale, at rest and end exercise). The 6MWT was conducted at the beginning (pre-PR) and at the end of the PR (post-PR) of every program for each patient. Patients were then classified as “responders” if they gained ≥ 30 m in 6MWD (the minimal clinically significant difference, MCID⁶) and “non-responders” if they did not. Oxygen was used during the test (pre- and post-PR) if the patient was already admitted under long term oxygen therapy prescribed by their pulmonologist. These patients also used oxygen during the PR program.

Lung function (total lung capacity -TLC- and forced expiratory volume in the first second - FEV1) was measured pre-PR by pulmonary plethysmography (Jaeger MasterScreen Body, Hoechberg, Germany), based on medical prescription only.

Other variables were reported: comorbidities, reasons for admission, physical activity questionnaire (Ricci and Gagnon)¹⁶, and the number of exercise sessions during PR.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as medians (with interquartile range) or mean (\pm standard deviation, SD) for the quantitative variables and frequencies (%) for the qualitative variables. A simple imputation method was carried out in cases where the missing data were few ($< 5\%$). Otherwise, a multiple imputation method that was defined according to the observed missing data pattern was implemented. To compare patients according to their PR response status (responders vs. non-responders; non-responders to PR1 and PR2 vs. non-responders to PR1 and responders to PR2 vs. responders to PR1 and non-responders to PR2 vs. responders to PR1 and responders to PR2), a Chi² test was used for qualitative variables and a non-parametric Mann-Whitney test was used for quantitative variables. In case where more than 2 comparisons were performed, a correction for multiple tests was applied using Bonferroni approach. To identify factors associated with a probability of responding to repeated PR, a univariable analysis was performed using a logistic regression model. Variables with a p-value less than 0.10 in the univariable analysis were then included in a multivariable logistic regression model. Finally, a linear model was applied to evaluate the relation between the gain in 6MWD and the

predictors. The forward method was used in continuous 6MWD gain analysis for the selection of predictors and the Bayesian information criteria (BIC) was used to choose the best model. A threshold of 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Characteristics of the whole population

Characteristics of the 190 patients' population before starting the first PR program (pre-PR1) are given in Table 1. A flow chart of patients' inclusion is presented in Figure 1. Eighty-seven percent were readmitted to PR following the prescription by their pulmonologist of a yearly follow-up program. There was no significant difference in gender distribution. Most patients were overweight or obese and were GOLD II or III. The average walked distance pre-PR showed important functional limitation with 80% of the patients having a 6MWD < 80% predicted distance. Most patients desaturated during exercise and were severely dyspneic.

Response to PR1 and PR2

The PR program lasted for 25 ± 4 days (mean \pm SD). The delay between PR1 and PR2 was 354 ± 50 days. Data collected during the 6MWT are provided in Table 2 and Figure 2. Based on the physical activity questionnaire, only 25% of the patients stayed active during the 10-14 months period between the PR programs, compared to 17% pre-PR1. The patients showed a mean significant improvement in 6MWD both post-PR1 ($+65 \pm 30$ m) and post-PR2 ($+44 \pm 20$ m) but the 6MWD change post-PR2 was smaller than post-PR1 ($p = 0.001$). 6MWD pre-PR2 was not significantly different compared to pre-PR1. SpO₂, HR and dyspnea did not differ between all pre- and post-PR 6MWT. At pre-PR2, FEV1 showed a non-significant ($p = 0.17$) reduction compared to pre-PR1 (pre-PR1 $46 \pm 21\%$ versus pre-PR2 $42 \pm 16\%$ predicted). The BMI did not change over time (results not shown).

Comparison of responders and non-responders to PR1 and PR2

Post-PR1, 78% of the patients were classified as responders and 22% non-responders. Post-PR2, the percentage of non-responders was significantly higher since 33% of the patients did not achieve the 6MWD MCID of 30 m. The multivariable analysis (Table 3) indicated that

being a responder to PR2 was significantly associated to being a responder to PR1. Also, the use of oxygen decreased the probability of being responders at PR2 by 40%.

Out of the 149 responders to PR1, 44 (30%) became non-responders to PR2. Out of the 41 non-responders to PR1, 23 (56%) became responders. Hence, we described 4 classes of change in 6MWD response (Figure 3, Table 4): 55% were responders to PR1+PR2, 10% were non-responders to neither; 23% were responders to PR1 but not to PR2; 10% were non-responders to PR1 but became responders to PR2. Two variables pre-PR1 showed significant differences between the 4 identified classes: LTOT and end-of-test dyspnea. Non-responders to PR1 who stayed non-responders to PR2 (NR1-NR2) were those under LTOT ($p = 0.03$) and had the highest end-of-test dyspnea ($p = 0.04$). On the contrary, responders to PR1 who stayed responders to PR2 (R1-R2) were those with the least LTOT ($p = 0.03$).

Subgroup of three repeated PRs

Out of the 190 patients having performed two PR2, 62 (33%) patients repeated PR a third time 10-14 months after PR2. Eighty-nine percent were readmitted to PR following pulmonologist's prescription of a yearly follow-up program.

The BMI of these 62 patients did not change over time (results not shown). FEV1 showed a non-significant ($p = 0.12$) reduction at pre-PR2 ($46 \pm 12\%$) and pre-PR3 ($44 \pm 13\%$) compared to pre-PR1 ($50 \pm 13\%$). Data from the 6MWT pre and post-PR1, PR2 and PR3 are shown in Table 5 and Figure 2. The patients started each PR with almost the same walked distance. The mean change in 6MWD following PR3 was $+55 \pm 58$ m, which was not significantly different from neither PR2 ($+52 \pm 64$ m, $p = 0.73$) nor PR1 ($+73 \pm 70$ m; $p = 0.35$). The percentage of non-responders to PR based on changes in 6MWD was not significantly lower post-PR1 (20%) compared to post-PR2 (37%) and post-PR3 (31%) ($p = 0.17$). The change in response between each PR program is presented in Figures 4 and 5. We observed that the majority of the patients showed clinically significant response to PR3 no matter their responses to PR1+PR2. Only 3 patients (5%) were non-responders to all three PR, and 37% were responders to all three PR.

DISCUSSION

The main result of this study is that among a large population of 190 COPD patients having performed 2 PRs, 54% of non-responders to PR1 become responders if PR2 was to be repeated after 10-14 months. Also, only 3% of the 62 patients having performed three PR did not show any clinically significant increase in 6MWD to any of the three programs. We were able to identify 4 different classes of repeated-PR response trajectory, showing that staying a responder or a non-responder over several PR is not a systematic trajectory, but that the patients the most likely to remain non-responders were those under LTOT and very dyspneic. In addition, this study showed that: i) the increase in 6MWD post-PR is partially lost during the following 12 months and ii) the improvement in 6MWD after each repeat PR is of smaller amplitude on average compared to PR1 despite remaining clinically significant (≥ 30 m MCID on average).

Repeat PR can be offered to patients because the effect of PR diminishes after 1–2 years.¹¹⁻¹³ Our results agree with these studies since we showed that the increase in 6MWD post-PR1 is partially lost during the 12 months but the walking capacity pre-PR2 did not drop below the pre-PR1 walked distance. It should be emphasized however that to alleviate the cost of repeated PR on healthcare resources and to attenuate the long-term decline in PR outcomes, other care plans should be considered in future studies, including patient education, follow-up interventions and telemedicine¹⁷.

The preservation of functional capacity over a year in these patients may illustrate an attenuation of disease progression due to PR. Indeed, FEV1 did not significantly decline from year to year, nor did BMI change. This shows a stabilization of the disease progression, possibly because the disease's increasing impact on walking capacities (higher dyspnea, etc) may have been averted. These results need to be confirmed with future studies including a control group of patients who did not take part in any PR program.

We also showed that the effect on 6MWD of PR2 was lower than the effect of PR1 but remained statistically and clinically significant (≥ 30 m on average). Current ATS/ERS pulmonary rehabilitation guidelines state that PR2 offers similar gains in exercise capacity to PR1² based on small observational studies^{8,18} and two small randomized controlled trials.^{7,11} In our study, a third PR in the subgroup showed similar effect of PR3 compared to PR2,

suggesting that beyond PR1, patients can expect a similar significant 6MWD response to PR. To our knowledge, we present the largest published cohort of patients with COPD undergoing a second and a third PR, which demonstrates the ongoing benefits of completing repeated PR. Although the reduced benefits may be attributed to advancing airflow obstruction over time, recent studies have demonstrated a reduced magnitude of improvement in 6MWD post-PR2 despite no overall change in spirometric values.¹⁹ It is also possible that advancing age may have contributed to an overall age-related decline in 6MWD.²⁰ However, in the National Emphysema Treatment Trial, COPD patients who had completed prior PR and had smaller improvement in 6MWD post-PR2, had no difference in age or lung function.²¹ We speculate that the worsening of airflow obstruction over the years, increasing comorbidities in COPD patients²², the ageing process²⁰, and a potential learning effect from previous PR²¹, may all contribute to the reduced outcome of repeated PR.

Most importantly, we showed that 54% of non-responders to PR1 became responders to PR2 despite that, as previously emphasized, the effect of PR2 on the 6MWD is on average lower than the effect of PR1. This is promising for patients failing to show clinically significant improvement in 6MWD after PR1 who should not avoid repeating PR since they may show larger functional benefit. Meanwhile, when comparing the classes of response to repeated PR, we found that those under LTOT and the most dyspneic, were most likely to stay non-responders to repeated PR. Interestingly, we showed that a third PR can lead to a significant clinically response to PR in this population. While in the present study it could be hypothesized that patients with severe dyspnea during exercise and under LTOT may have difficulties to perform exercise training during PR and therefore to show significant improvement in 6MWD post-PR, others have found that these patients showed larger multidimensional benefits (including symptoms, exercise performance, health and mood status) following PR²³. Overall, the mechanisms underlying non-response to PR in patients remain to be further elucidated²⁴⁻²⁵ in order to optimize the effect of PR in the COPD management strategy.

A strength of our study is that it focused on a homogeneous population of COPD patients only who performed within the standardized setting of a single PR center up to three PR programs. We are the first to describe classes of response trajectories showing that a response to repeated PR is not systematically identical. A limitation of our study was that we focused on the 6MWT only to evaluate the effect of PR. Other important outcomes of PR such as quality of life should

be also considered in future studies in order to take into account the multidimensional response to PR²³.

This study demonstrates that there are clinically significant benefits of repeated PR for patients with COPD, with improvements in functional exercise capacity following a second and a third PR in the majority of the patients. We validated our hypothesis that a large proportion of COPD patients non-responders to a first PR can become responders if PR were to be repeated. Further studies are needed to take into account other parameters than the 6MWT to characterize the effects of PR.

Guarantor: YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions: YAC, SB, IA, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Acknowledgments: YAC has been provided with PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology. SB and IA are supported by the French National Research Agency in the framework of the “e-health and integrated care and trajectories medicine and MIAI artificial intelligence ‘ANR-19-P3IA-0003)’” Chairs of excellence from the Grenoble Alps University Foundation.

REFERENCES

1. National center for health statistics. Health. United States 2015 with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: US Dept Health and Human Services; 2016.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 13–64.
3. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9–18.
4. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 2007; 131: 4S-42S.
5. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3. Accessed 04 October 2021.
6. 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.
7. Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N. Is It Really Useful To Repeat Outpatient Pulmonary Rehabilitation Programs in Patients With Chronic Airway Obstruction? *Chest* 2001; 119: 1696–704.
8. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Porta R, Vitacca M, Balbi B, et al. Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med.* 2007; 101: 1961–70.
9. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, et al. Predicting Outcomes from 6-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; 13: 291–7.
10. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hagiuro T, Mishima M. Exercise Capacity Deterioration in Patients With COPD. *Chest* 2005; 128: 62–9.

11. Romagnoli M, Dell'Orso D, Lorenzi C, Crisafulli E, Costi S, Lugli D, et al. Repeated Pulmonary Rehabilitation in Severe and Disabled COPD Patients. *Respiration*. 2006;73(6):769–76.
12. Carr SJ, Hill K, Brooks D, Goldstein RS. Pulmonary Rehabilitation After Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Who Previously Completed a Pulmonary Rehabilitation Program: *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009; 29: 318–24.
13. Sandoz J, Roberts M, Cho J-G, Wheatley J. Magnitude of exercise capacity and quality of life improvement following repeat pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 1085–91.
14. Casey M, Mulkerns A, O'Donnell C, McDonnell T. Pulmonary Rehabilitation in COPD: Current Practice and Future Directions. In: McCarthy C, editor. *COPD - An Update in Pathogenesis and Clinical Management* [Internet]. InTech; 2019 [accessed 2021 May 27]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/copd-an-update-in-pathogenesis-and-clinical-management/pulmonary-rehabilitation-in-copd-current-practice-and-future-directions>
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
16. L'Assurance Maladie. « Examen périodique de santé : Questionnaire de Ricci et Gagnon : Test d'auto-évaluation de l'activité » novembre 2016. [accessed 2021 October 3]. Available from: https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf
17. Busby AK, Reese RL, Simon SR. Pulmonary rehabilitation maintenance interventions: a systematic review. *Am J Health Behav* 2014; 38: 321-30.
18. Hill K, Bansal V, Brooks D, Goldstein RS. Repeat pulmonary rehabilitation programs confer similar increases in functional exercise capacity to initial programs. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008; 28: 410–414.
19. Heng H, Lee AL, Holland AE. Repeating pulmonary rehabilitation: Prevalence, predictors and outcomes: Benefits and predictors of repeating PR. *Respirology*. 2014; 19: 999–1005.
20. Casanova C, Celli BR, Barria P, et al; Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011; 37: 150–156.

21. Ries AL, Make BJ, Lee SM, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest*. 2005; 128: 3799–3809.
22. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29: 535–40.
23. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings HJ, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1625–35.
24. Simonÿ C, Højfeldt CR, Clausen B, Birkelund R, Bodtger U. Experiences in responders and non-responders to pulmonary rehabilitation among people with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study with convergent mixed analysis. *Disabil Rehabil*. 2021; 8: 1–9.
25. Buekers J, Boever P, Theunis J, Houben-Wilke S, Vaes AW, Franssen FME, et al. Physiological Changes Differ between Responders and Nonresponders to Pulmonary Rehabilitation in COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53: 1125-1133.

FIGURES

Figure 1. Flow chart showing the inclusion process for the analysis.

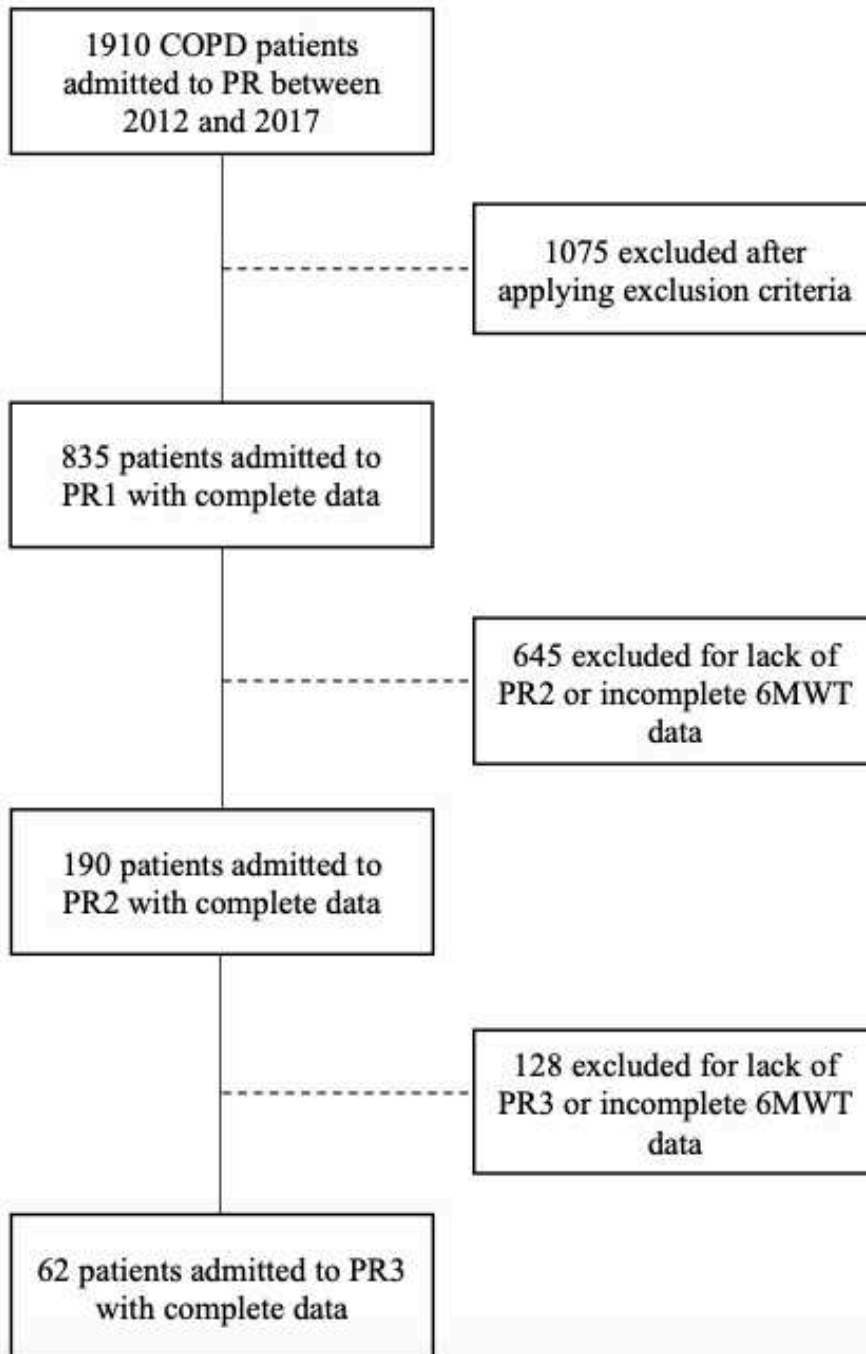


Figure 2 Mean (\pm standard deviation) 6-min walking distance (in % predicted) pre and post each pulmonary rehabilitation (PR) program: Panel A with 2 PRs over 2 years (n=190), and Panel B with 3 PRs over 3 years (n=62). Every point represents pre- or post-PR values. *significantly different compared to pre-PR1, +significantly different compared to post-PR1, §significantly different compared to pre-PR2 ($p < 0.05$)

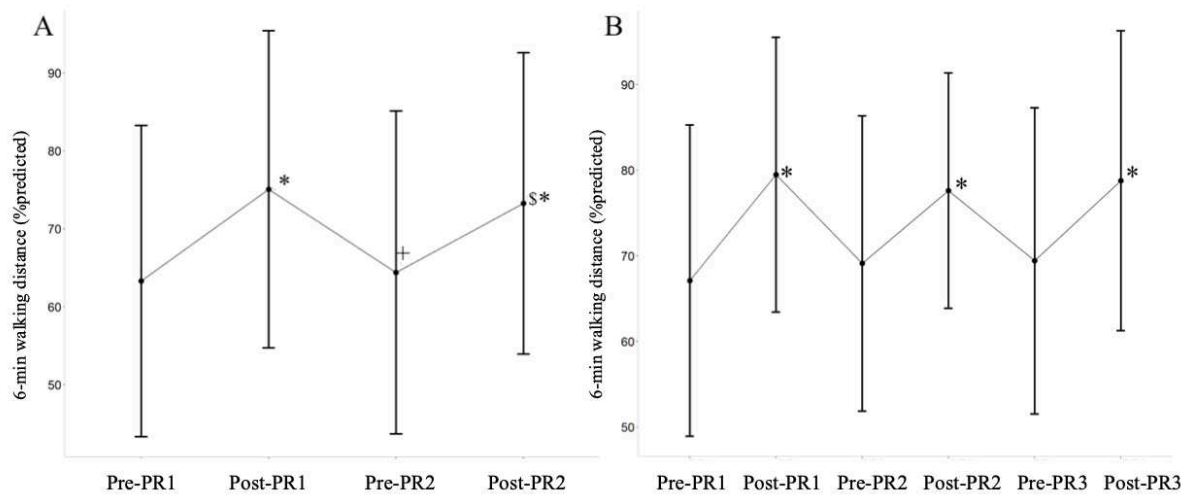


Figure 3. Alluvial plot showing distinct trajectories of 190 patients having performed two pulmonary rehabilitation (PR) programs based on their post-PR changes in 6-min walking distance (responder ≥ 30 m, non-responder < 30 m).

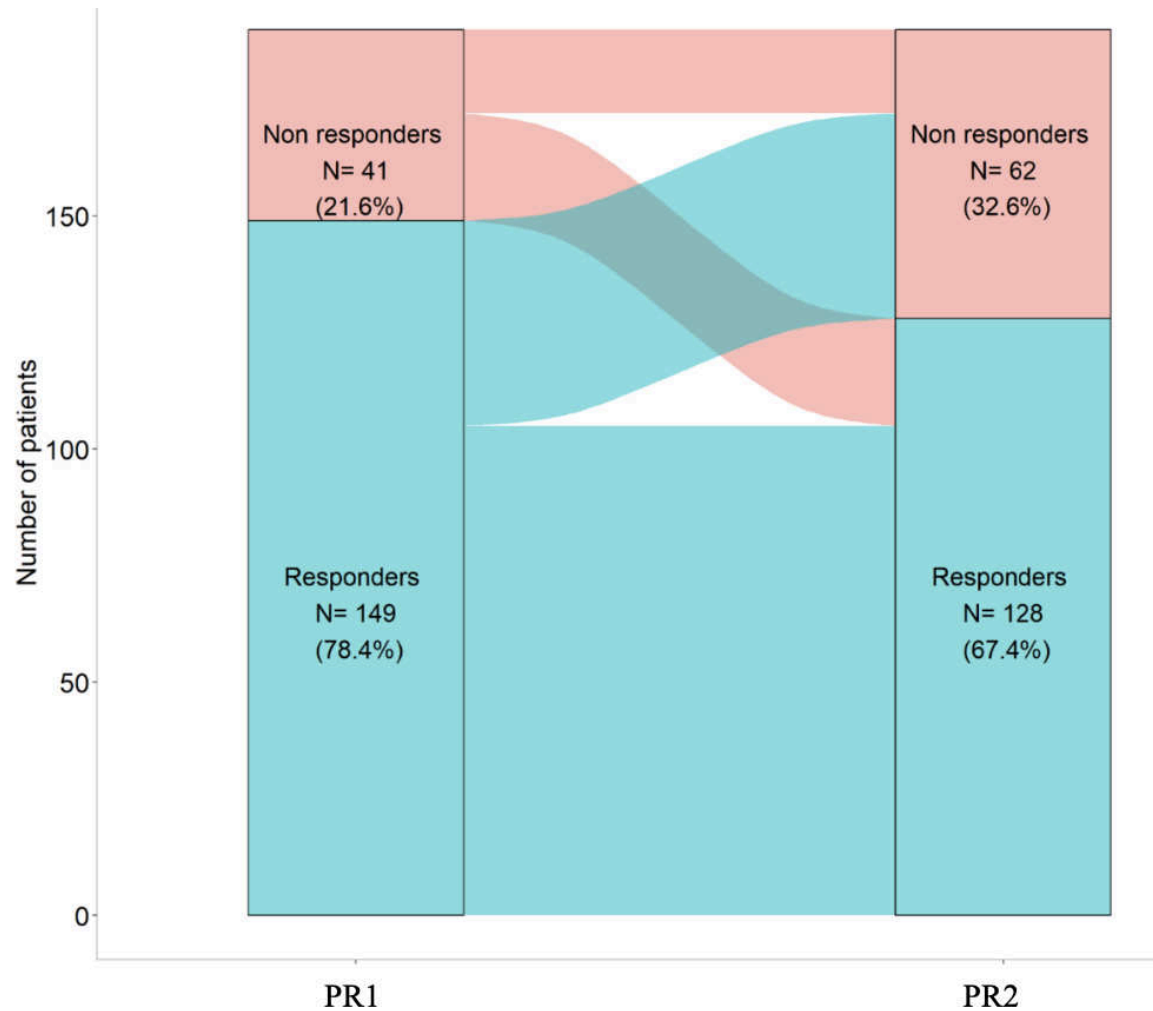


Figure 4. Alluvial plot showing distinct trajectories of 62 patients having performed three pulmonary rehabilitation (PR) programs based on their post-PR changes in 6-min walking distance (responder ≥ 30 m, non-responder < 30 m) compared to PR1 and PR2.

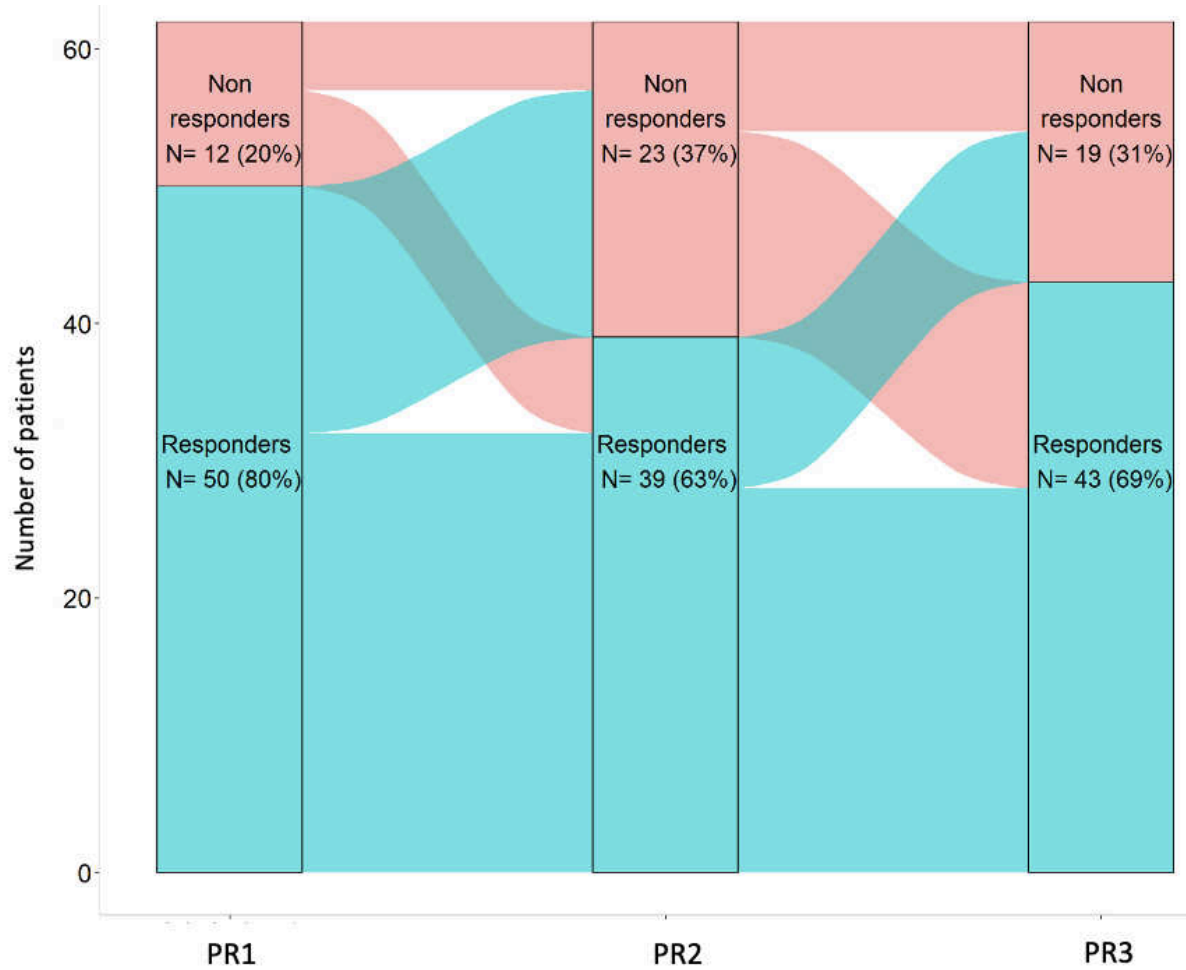
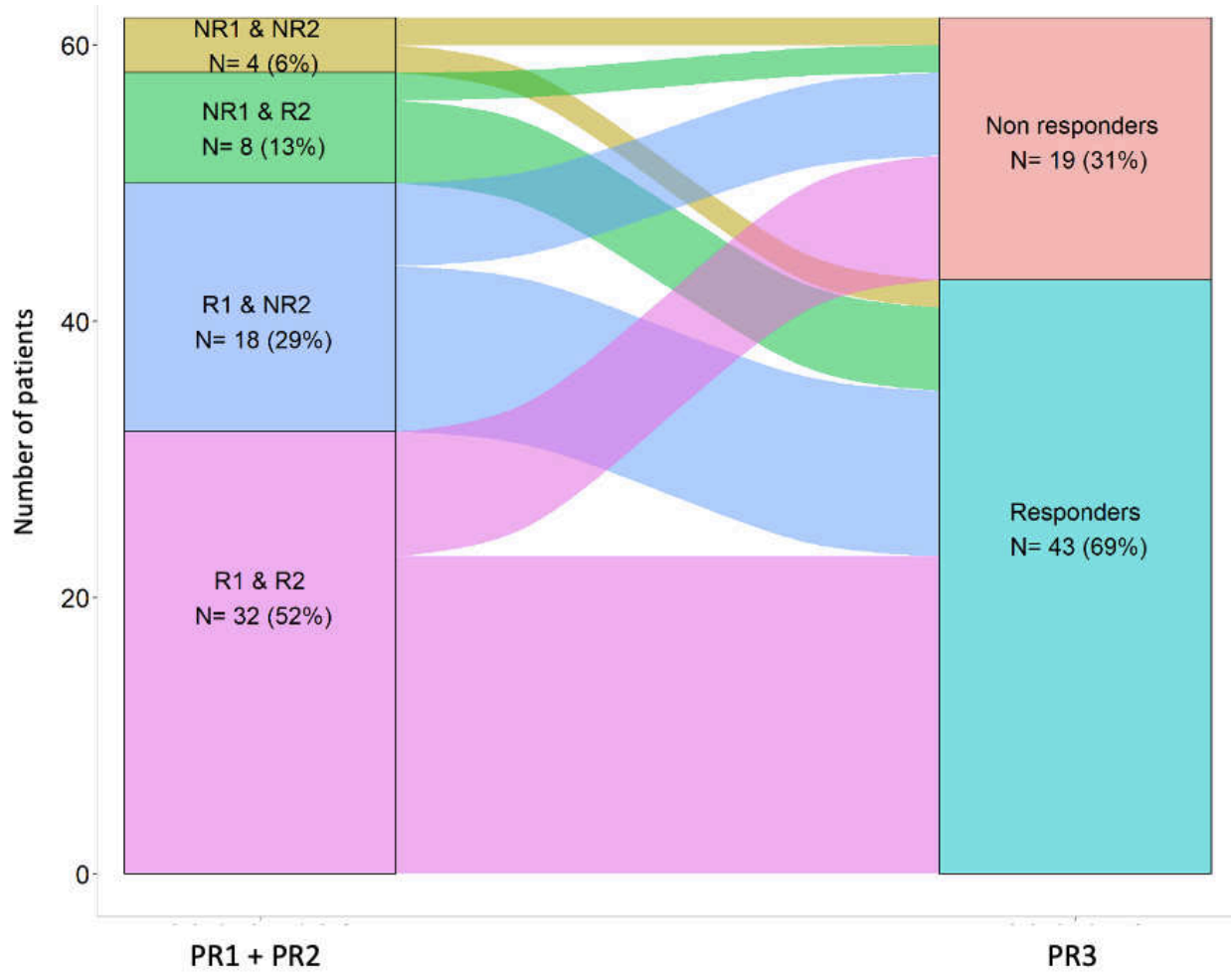


Figure 5. Alluvial plot showing distinct trajectories of 62 patients having performed three pulmonary rehabilitation (PR) programs based on their post-PR changes in 6-min walking distance (responder ≥ 30 m, non-responder < 30 m) compared to PR1 + PR2.



TABLES

Table 1. Characteristics of the population pre-PR1 (n = 190)

		n (%) or median [Q1;Q3]
Sex	Male	89 (47)
	Female	101 (53)
Age (years)		66 [59;75]
LTOT (n, %)		45 (24)
BMI (kg·m ⁻²)		24.3 [20.8;31.2]
BMI classification	Underweight < 18.5	24 (13)
	Normal [18.5-25[77 (41)
	Overweight [25-30[36 (19)
	Obese [30-35[26 (14)
	Very obese ≥ 35	27 (14)
TLC (% predicted)*		109 [95;129]
FEV1 (% predicted)*		46 [33;63]
GOLD classifications*	Mild ≥ 80	14 (10)
	Moderate [50-80[57 (39)
	Severe [30-50[46 (31)
	Very severe < 30	30 (20)
Comorbidities	Arterial hypertension	71 (37)
	Other cardiovascular disease	33 (17)
	Chronic renal failure	33 (17)
	Sleep apnea	27 (14)
Reason for admission	Yearly follow-up	166 (87)
	Exacerbation	15 (8)
	Before or after surgery	9 (5)
Current smoker		26 (14)
Physically active		21 (17)
6MWD (m)		387 [310;470]
6MWD (% predicted)		65 [50;76]
Minimal SpO ₂ (%)		89 [85;92]
Maximal HR (bpm)		112 [100;121]
End-of-test dyspnea		5 [4;7]

Data are presented as n (%) or median [Q1;Q3]. LTOT, long term oxygen therapy, BMI, body mass index, TLC, total lung capacity, FEV1, forced expiratory volume in 1 s, Physically active, score to the Ricci and Gagnon questionnaire ≥ 18, 6MWD, 6-min walking distance; SpO₂, pulse oxygen saturation, HR, heart rate. *lung function data available for 147 patients.

Table 2. Six-minute walking test responses before and after the first and second pulmonary rehabilitation programs (n = 190)

	Pre-PR1	Post-PR1	Pre-PR2	Post-PR2
6MWD (m)	387 [310;470]	469 [378;535] *	395 [290;480] ⁺	442 [370;526] * [§]
Minimal SpO ₂ (%)	88 [85;92]	87 [84;91]	88 [84;92]	87 [83;92]
Maximal HR (bpm)	112 [100;121]	118 [109;129]	113 [103;123]	117 [106;129]
End-of-test dyspnea	5 [4;7]	5 [3;7]	6 [4;7]	5 [4;7]

Data are presented as median [Q1;Q3]. 6MWD, 6-min walking distance; SpO₂, pulse oxygen saturation; HR, heart rate. * Significantly different compared to pre-PR1, ⁺ significantly different compared to post-PR1, [§]significantly different compared to pre-PR2 (p < 0.05)

Table 3. The multivariable analysis of response to PR2 (n = 190)

	OR (CI95%)	p-value
Use of oxygen during the pre-PR1 6MWT	0.55 [0.31;0.97]	0.03
Being responder to PR1	21.1 [11.29;39.45]	< 0.01

OR, odds ratio; PR, pulmonary rehabilitation; 6MWT, 6-min walking test.

Table 4. Characteristics of the four classes based on repeated-PR responses.

	NR1-NR2 n = 18 (10 %)	NR1-R2 n = 23 (12%)	R1-NR2 n =44 (23%)	R1-R2 n =105 (55%)	p- value
Sex	13M/5F	8M/15F	19M/25F	49M/56F	0.10
Age (years)	66 [58;72]	68 [59;77]	70 [60;77]	65 [59;74]	0.55
LTOT (n, %)	8 (44)	7 (30)	11 (25)	22 (21)*	0.03
BMI (kg·m ⁻²)	24 [18;27]	23 [19;29]	26 [21;31]	24 [21;31]	0.52
TLC (% predicted)	117 [103;132]	111 [95;122]	105 [98;131]	109 [92;126]	0.60
FEV1 (% predicted)	40 [29;59]	45 [29;63]	52 [41;65]	49 [33;65]	0.41
<u>6-min walking test pre-PR1</u>					
6MWD (m)	348 [309;546]	450 [349;513]	388 [290;440]	377 [310;455]	0.23
6MWD (% predicted)	66 [49;76]	76 [49;88]	65 [53;74]	63 [50;75]	0.24
Minimal SpO ₂ (%)	89 [85;93]	90 [86;93]	87 [84;91]	89 [85;92]	0.11
Maximal HR (bpm)	122 [104;137]	115 [97;127]	108 [98;120]	109 [101;118]	0.13
End-of-test dyspnea	6 [5;7]	6 [4;7]	5 [3;6]	5 [4;7]	0.04

Data are presented as n (%) or median [Q1;Q3]. R, responder; NR, non-responder; LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; 6MWD, 6-min walking distance; SpO₂, pulse oxygen saturation; HR, heart rate. * The difference is significant vs NR1-NR2 (p < 0.05 with Bonferroni correction).

Table 5. Six-minute walking test responses before and after 3 pulmonary rehabilitation programs (n = 62)

	Pre-PR1	Post-PR1	Pre-PR2	Post-PR2	Pre-PR3	Post-PR3
6MWD (m)	415 [325;480]	479 [410;520]*	418 [346;477]	465 [400;518]*	415 [330;463]	468 [393;520]*
Minimal SpO ₂ (%)	88 [84;91]	88 [83;91]	89 [83;92]	87 [82;91]	90 [81;93]	87 [82;91]
Maximal HR (bpm)	113 [103;122]	119 [111;131]	116 [104;124]	123 [111;128]	114 [108;125]	120 [108;129]
End-of-test dyspnea	6 [4;7]	5 [4;7]	6 [4;7]	6 [4;7]	6 [5;7]	6 [4;7]

Data are presented as median [Q1;Q3]. 6MWD, 6-min walking distance; SpO₂, pulse oxygen saturation; HR, heart rate. * Significantly different from pre-PR p < 0.05 with Bonferroni correction

3.4. La réponse multidimensionnelle à la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO : redéfinir la non-réponse.

RÉSUMÉ

Contexte: La réhabilitation respiratoire (RR) est une composante essentielle de la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cependant, l'effet de la RR est principalement évalué en fonction du changement de distance parcourue lors du test de marche de 6-minutes (TM6) et des questionnaires de qualité de vie. L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse multidimensionnelle de la RR.

Méthodes: Les caractéristiques des patients et les évaluations multidimensionnelles pré-RR étaient analysées pour mieux comprendre les changements post-RR de ces différents paramètres cliniques. Les évaluations incluses sont 1) la performance physique (TM6, épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale, test de l'endurance sur ergomètre, tests des activités de la vie quotidienne et de l'équilibre), 2) les évaluations respiratoires (fonction, pressions et endurance respiratoires), 3) les évaluations musculaires (force du quadriceps et de préhension, 1 répétition maximale, endurance musculaire), et 4) les questionnaires de qualité de vie et l'évaluation psychosociale.

Résultats: Sur 153 patients inclus, 131 ont achevé le programme de RR. Les patients ont montré une amélioration significative pour tous les paramètres post-RR par rapport à pré-RR. En considérant des sous-groupes de non-répondeurs pour 1 seul paramètre, tous étaient répondeurs aux autres paramètres évalués. Par exemple, les non-répondeurs au TM6 (gain < 30m) étaient pour 92% répondeurs en force musculaire, 83% répondeurs en anxiété et dépression, et 85% répondeurs en qualité de vie. En revanche, ce sous-groupe était à 75% non-répondeur au test de l'endurance sur ergomètre.

Conclusions: La RR a un effet multidimensionnel nécessitant une approche intégrée. Il est nécessaire de reconsidérer la définition d'un patient en tant que non-répondeur se basant seulement sur le TM6, puisque ce patient pourra être répondeur à d'autres paramètres cliniques et donc bénéficier autrement de la RR.

The multidimensional response to pulmonary rehabilitation in COPD patients: redefining non-response.

Yara Al Chikhanie^{1,2}, Sébastien Bailly², Ines Amroussa², Daniel Veale^{1,2}, Frédéric Hérengrt^{1,2*}, Samuel Verges^{2*}

¹Cardiopulmonary rehabilitation center Dieulefit Santé, Dieulefit, Rhône-Alpes, France.

²Univ. Grenoble. Alps, Inserm U1300, CHU Grenoble Alps, Hp2, 38000 Grenoble, France

* Both last authors share senior authorship

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, multidimensional evaluation, responders and non-responders.

ABSTRACT

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) is an essential component of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) care plan. In the meantime, PR effect is mainly measured based solely on change in the 6-minute walking test and the quality-of-life questionnaires. The purpose of this study is to evaluate the multidimensional response to PR.

Methods: Patients' characteristics and pre-PR multidimensional evaluation were analyzed to better understand post-PR changes in different parameters. Evaluations included 1) functional performance (6-min walking test (6MWT), cardiopulmonary exercise testing, cycling endurance, activity of daily living, balance), 2) respiratory evaluations (lung function, respiratory pressure, sniff test, diaphragm endurance), 3) muscle evaluations (quadriceps force, handgrip, dynamic strength, endurance), and 4) quality of life and psychosocial questionnaires.

Results: 153 patients were included and 131 completed the program. Patients had a mean significant improvement in all the parameters post-PR compared to pre-PR. When divided into subgroups of non-responders based on each parameter, patients were still responders to the other parameters. For instance, non-responders to 6MWT (gain < 30m) were 92% responders in muscle strength, 83% responders in anxiety and depression, and 85% responders in quality of life. Meanwhile 75% were non-responders in cycling endurance.

Conclusions: PR has comprehensive multidimensional outcome. Classifying patients as non-responders based solely on 6MWT response is to be reconsidered since these patients can be responders to other parameters. It is maybe time to redefine non-response to PR.

INTRODUCTION

Pulmonary rehabilitation (PR) is a multidisciplinary program of care that enables patients with respiratory diseases to improve their physical and psychosocial condition and it is recommended as an essential part of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) care plan.(1,2) PR has been shown to improve dyspnea, daily symptoms, exercise performance, anxiety and depression.(3,4)

Increased 6-minute walking distance (6MWD), is possibly the most significant measure of functional status, given its strong association with physical activity, respiratory function, health-related quality of life and survival.(3,5) Therefore, effect of PR programs is often measured using the change in 6MWD and the improvement of quality of life questionnaires.(6,7) Nevertheless, the multidimensional effect of PR can be under-estimated if measured solely based on these parameters. PR may indeed improve other aspects of physical function such as muscle strength and balance, or other specific symptoms such as dyspnea and depression, without a clinically significant improvement in 6MWD.(8,9) A recent study has evaluated response to PR using various parameters and stressed the importance of a multidimensional evaluation of COPD patients before and after PR.(10)

The purpose of this study was 1) to evaluate the multidimensional response to PR based on functional, respiratory, muscle strength, quality of life, and psychosocial evaluations; 2) to evaluate the overall PR responsiveness in subgroups of non-responders to specific evaluations; and 3) to identify predictors of changes for each parameter. We hypothesize that non-responders to PR based on one single parameter may actually be considered responders to PR based on other outcome parameters, therefore emphasizing the need for a multidimensional evaluation of PR responses in COPD patients.

METHODS

Population

We conducted a single center analysis of COPD patients admitted to a cardiopulmonary rehabilitation center (Dieulefit Santé, Drome, South Eastern France). The study was approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104-53). Inclusions

started in January 2019 and ended in March 2020. The following factors of exclusion were applied: having been hospitalized in the past 3 months, having had an exacerbation in the past month, being diagnosed clinically unstable by the pulmonologist, having intellectual deficiency or a barrier of language, having not completed the post-PR evaluations.

Pulmonary rehabilitation

The PR program was conducted according to current recommendations.(4) It consisted in a 3-to-4-weeks in-patient program, with activities 5 days per week: 15-min respiratory exercises, 25-min aerobic training on a cycling ergometer or a treadmill (5 min warm-up, 15 min training, 5 min cool-down), 30-min gym session (upper and lower limbs exercises), 30-min group walk outside, and 30-min muscle strength training. The patients also had sessions of therapeutic education about COPD, oxygen supply, stress management and physical activity. When necessary, they also had nutritional interventions and psychosocial counselling.

Evaluations

Functional exercise capacity was evaluated using: a) the 6-min walking test (6MWT) (11) in ambient air using a Bluetooth oximeter (Nonin Wrist Ox2[®], Nonin, Plymouth, USA) connected to an application (BlueNight Acor+[®], Sleepinnov, Moirans, France) for data collection (continuous pulse oxygen saturation and heart rate recording, dyspnea (using the Borg scale) and 6MWD); the minimal clinically significant difference (MCID) used for 6MWD was a gain ≥ 30 m(12); b) an incremental maximal cardio-pulmonary exercise test (CPET)(13) performed on a cycle ergometer (Ergoline[®] GmbH, Bitz, Germany) with blood gas analysis; c) a constant work-rate exercise test (CWRET)(14) at 70% of the maximal workload previously determined during the CPET (continuous pulse oxygen saturation and heart rate recording, dyspnea and leg fatigue (using the Borg scale), and endurance time) (MCID ≥ 100 s)(15), and; d) the Glittre-activity of daily living test(16) with a single repetition version, looking for the fastest duration possible.

Respiratory evaluations included: f) a lung function test using a body plethysmography (Jaeger MasterScreen Body[®], Jaeger, Hoechberg, Germany); g) a measurement of maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP)(17) using a respiratory pressure meter (micro-RPM[®], Micro Medical, Rhymney, UK); h) an evaluation of respiratory muscle endurance (18) using the SpiroTiger[®] (Idiag AG, Fehraltorf, Switzerland).

Limb muscles were evaluated using: i) a quadriceps isometric strength test(19) by using a digital dynamometer (microFET2[®], Hoggan, scientific, Utah, USA); j) a handgrip strength test(19) (Jamar[®], Asimow engineering, Los Angeles, USA); k) a one-repetition maximum (1RM) workload for upper and lower limbs using the hydraulic force transducer platforms adapted to weight machines (19) (MCID \geq 5Kg)(20); l) a muscle endurance test (maximum number of repetitions at 50% 1RM) using the same machines.

Disease specific health status was examined using: m) the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)(21) (MCID \geq 4)(22), n) and the COPD specific quality of life questionnaire (VQ11).(23)

Symptoms of anxiety and depression were evaluated using: o) the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD: A for anxiety and D for depression)(24)(MCID \geq 4 for A+D).(25)

All the evaluations took place pre- and post-PR within two days in order to avoid fatigue, except for the CPET and the lung function test which were only evaluated pre-PR for patient characterization.

Statistical Analysis

A baseline description of patient characteristics was performed by median with interquartile range (IQR) for quantitative data, and frequency and percentage for categorical variables. For quantitative variables, a paired sample student test was used to compare the pre- and post-PR values. Variables for which the percentage of missing data observed was greater than 60% were not retained for analysis. The collinearity between factors was tested and, if necessary, was corrected by combining the two highly correlated variables into one, or by keeping the variables with the lesser amount of missing data. Univariable analysis was performed using a logistic model, to identify factors associated with the probability of responding to a program with a p-value less than 0.30. The selected variables were then included in the multivariable analysis and a stepwise selection method was used for the variable selection in the final multivariable model. A simple imputation method was carried out in case the missing data were few (< 5%). Otherwise, a multiple imputation method that was defined according to the observed missing data pattern was implemented. There was no imputation for the outcomes. For each multiple imputation, we used the age, gender, BMI, the outcome (for example gain in distance) and the outcome at baseline (distance at baseline). Statistical analyses were performed by using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Characteristics of the population

After application of the exclusion factors, 153 patients were included and 131 completed PR. Patients' characteristics pre-PR are presented in Table 1. The number of females and males was not significantly different. The most common comorbidities were sleep apnea syndrome (27%), arterial hypertension (22%), heart failure (20%), depression (16%), asthma (15%), and history of cancer (15%). Concerning risk factors, 20% were current smokers and 72% were previous smokers, with an overall mean consumption of 49 ± 20 packs per year. The majority of patients were GOLD II and III, and 29% of the population were under LTOT.

Responses to pulmonary rehabilitation

Following PR, there was a significant change ($p < 0.01$) in all the parameters evaluated (table 2). When considering the specific MCIDs, there was on average a clinically significant improvement in 6MWD, CWRET endurance time, 1RM lower limb strength, and SGRQ. The average improvement in HAD, despite being statistically significant, scores was below the respective MCID.

Responsiveness in subgroups of non-responders

We identified a subgroup of 17 patients non-responders to PR according to the 6MWD (gain < 30 m). These patients were 92% responders to 1RM, 83% responders to HAD-A+D, and 85% responders to SGRQ. Meanwhile 75% of them were also non-responders to the CWRET. Responsiveness in other identified subgroups of non-responders to either CWRET, 1RM, HAD or SGRQ (i.e. variables with existing MCID), are presented in Table 3.

We then compared 6MWD responders ($n=114$) and non-responders ($n=17$). Both subgroups were responders to 1RM, HAD-A+D and SGRQ, but there was a significant difference in responsiveness to CWRET ($p = 0.02$): the subgroup of 6MWD non-responders were most likely to be non-responders to CWRET, and the 6MWD responders were most likely to be responders to CWRET (Figure 1).

Factors associated with non-response to each outcome parameter

An increase of 10 m in pre-PR 6MWD, increased the probability of being a CWRET responder by 10%.

An increase of 1 unit in pre-PR 6MWT end-of-test dyspnea, increased the probability of being an SGRQ responder by 66%.

An increase of 1 unit in pre-PR CWRET end-of-test leg fatigue, increased the probability of being a CWRET responder by 59%.

An increase of 1 unit in pre-PR CWRET end-of-test dyspnea, increased the probability of being a CWRET responder by 54%.

No variables were associated with the probability of being non-responders to 1RM, nor to HAD.

Factors associated with change in each outcome parameter

An increase of 100m in pre-PR 6MWD, decreased the post-PR 6MWD improvement by 14 m.

An increase of 1 unit in pre-PR CWRET end-of-test fatigue, increased the post-PR CWRET improvement by 42 s.

An increase of 1 unit in pre-PR HAD, decreased the post-PR HAD improvement by 0.23.

An increase of 1 unit in pre-PR 6MWT end-of-test dyspnea, increased the post-PR SGRQ improvement by 2.4%.

No variables were associated with better improvement in 1RM.

DISCUSSION

The main findings of this study are that PR has a significant multidimensional outcome in the COPD population, whether in functional, respiratory, muscular, psychosocial, or quality of life parameters, which is not possible to identify from a single clinical evaluation. This multidimensional effect of PR was illustrated based on subgroups of patients identified as non-responders to PR by using one clinical test (and the corresponding MCID) but yet responders when considering other clinical outcomes. Finally, the main pre-PR clinical predictors of responsiveness to each PR outcome were identified.

Comprehensive response to pulmonary rehabilitation

Our results confirm the positive impact of PR on physical capacities (with a significant improvement in 6MWD and CWRET), on respiratory capacities (with a significant improvement in respiratory pressures and endurance), on limb muscle strength (with a significant improvement in 1RM for upper and lower limbs), on quality of life (with a significant improvement in both SGRQ and VQ11), and on psychosocial state (with a

significant improvement in HAD). However, a number of COPD patients from the present population had no clinically significant improvement for at least one of these parameters. These results accentuate the importance of a comprehensive analysis of PR outcomes for a better understanding of patient's individual PR response.(9,10)

Responsiveness in subgroups of non-responders

In the present study, the 6MWD non-responders did not show a significant improvement in CWRET post-PR, but had a significant improvement in HAD, 1RM and SGRQ. This suggests that classifying a patient as non-responder bases solely on their change in 6MWD may underestimate the overall clinical effect of PR. For example, one study showed in a group of COPD patients admitted to PR, that the mean 6MWD change post-PR did not exceed the MCID of 30m, nor did the 1RM exceeded the MCID of 5Kg. Meanwhile the mean SGRQ change exceeded the MCID of 4, HAD-D exceeded the MCID of 2, and CWRET exceeded the MCID of 100s.(8) Hence, some patients may not show significant improvement in 6MWD post-PR but still benefit from PR based on other clinical parameters.(9)

Non-responders to 6MWD, were more-likely to be non-responders to CWRET. This might be due to their belonging to the same category: exercise capacity, therefore both requiring certain cardiovascular aerobic capacity. In the same way, non-responders to 1RM, were more-likely to be non-responders to CWRET. This may be due to the lack of muscle strength required to further increase cycling endurance time.

Factors associated with non-response

This study provides insights into the factors associated with the lack of clinically significant response to each aspect of PR: higher pre-PR 6MWD, and higher CWRET end-of-test dyspnea and leg fatigue, were identified as factors predicting non-response or lower response to different parameters. Patients with longer walking distance pre-PR might be limited in progress post-PR due to potential physiological or biomechanical 'ceiling effect', as previously reported.(26) High end-of-test dyspnea and fatigue might indicate greater exercise limitation due to dyspnea and fatigue and therefore might prevent the patient to benefit from exercise training during PR.(27) Non-responders with dyspnea and fatigue as predictors of non-response, may benefit from a specific care plan that may allow them to become responders. For instance, specific respiratory muscle training sessions could be advised in order to strengthen the respiratory muscles and relieve dyspnea(28) and exercise training could be performed with the support of non-invasive ventilation in order to allow the patients to better

tolerate exercise training sessions.(29) In addition, adding more strength and endurance muscle training might delay exercise induced fatigue and increase muscle endurance.(30,31)

While this study demonstrates the importance of multidimensional evaluation of response to PR, a multidimensional clustering of the effect of PR should be advised for a better understanding of phenotypes of comprehensive responders and non-responders.

Limitations

A strength of this study is its multidimensional evaluation taking into consideration all aspects of patient characteristics and PR response. A limitation of this study is the small sample studied, which may have influenced the statistical significance for predicting factors of response, but also led to small samples of subgroups of non-responders.

In conclusion, PR has a comprehensive effect in COPD patients even in subgroups of identified non-responders. Non-responders to one parameter may be responders to other parameters. Redefining non-response to PR appears to be essential for better evaluation of PR effect.

Guarantor: YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions: YAC, SB, IA, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Financial disclosures: YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology. SB and IA are supported by the French National Research Agency in the framework of the “e-health and integrated care and trajectories medicine and MIAI artificial intelligence (ANR-19-P3IA-0003)” Chairs of excellence from the Grenoble Alps University Foundation.

REFERENCES

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13–64.
2. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9–18. 2012;
3. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation. *Chest*. 2007 May;131(5):4S-42S.
4. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1390–413.
5. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):956–63.
6. Scott AS, Baltzan MA, Fox J, Wolkove N. Success in Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can Respir J*. 2010;17(5):219–23.
7. de Torres JP, Pinto-Plata V, Ingenito E, Bagley P, Gray A, Berger R, et al. Power of Outcome Measurements to Detect Clinically Significant Changes in Pulmonary Rehabilitation of Patients With COPD. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1092–8.
8. Wadell K, Webb KA, Preston ME, Amornputtisathaporn N, Samis L, Patelli J, et al. Impact of Pulmonary Rehabilitation on the Major Dimensions of Dyspnea in COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2013 Aug;10(4):425–35.
9. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S, Lacasse Y, Pepin V, Breton M-J, et al. Assessing the Impact of Pulmonary Rehabilitation on Functional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2007 Sep 27;thoraxjnl;thx.2006.076844v1.

10. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings H-J, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1625–35.
11. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270–4.
12. 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 Dec;44(6):1447–78.
13. Stringer W, Marciniuk D. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018 Nov 2;15(6):621–31.
14. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, Vanfleteren LE, Franssen FM, Smeenk FW, et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec;14(1):97.
15. Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J, Stringer WW, Sanz P, Sanz ML, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J*. 2009 Aug 1;34(2):340–5.
16. Souza GF, Sarmiento A, Moreira GL, Gazzotti MR, Jardim JR, Nascimento OA. The Glittre ADL-Test Differentiates COPD Patients with and without Self-Reported Functional Limitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020 Mar 3;17(2):143–9.
17. Kurpatov IG, Geltser BI, Kinyaikin MF. Assessment of the respiratory muscles strength at patients with chronic obstructive pulmonary disease with various forms of comorbidity. *Ter Arkh*. 2020 Mar 27;92(3):7–12.
18. Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, Imhof E, Boutellier U. Respiratory Muscle Endurance Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Impact on Exercise Capacity, Dyspnea, and Quality of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1709–14.

19. Marklund S, Bui K-L, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Aug;Volume 14:1825–38.
20. Oliveira A, Rebelo P, Paixão C, Jácome C, Cruz J, Martins V, et al. Minimal Clinically Important Difference for Quadriceps Muscle Strength in People with COPD following Pulmonary Rehabilitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021 Jan 2;18(1):35–44.
21. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jun;145(6):1321–7.
22. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002 Mar 1;19(3):398–404.
23. Ninot G, Soyeux F, Fiocco S, Nassih K, Morin AJS, Prefaut C. Le VQ11, un questionnaire de qualité de vie spécifique à la BPCO utilisable en clinique. *Rev Mal Respir*. 2010 May;27(5):472–81.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
25. Wynne S, Patel S, Barker RE, Jones SE, Walsh JA, Kon SSc, et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Bronchiectasis: Response to pulmonary rehabilitation (PR) and Minimum Clinically Important Difference (MCID). In: *Rehabilitation and chronic care [Internet]*. European Respiratory Society; 2019 [cited 2021 Oct 5]. p. PA3407. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2019.PA3407>
26. Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C, Windisch W, Storre JH, Boensch M, et al. Effects on pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respir Med*. 2016 Apr;113:8–14.
27. Garrod R. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2006 Feb 2;27(4):788–94.

28. Figueiredo RIN, Azambuja AM, Cureau FV, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care*. 2020 Aug;65(8):1189–201.
29. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, Wong KK. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2014 May 14 [cited 2021 Oct 10]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007714.pub2>
30. Gacesa JZP, Klasnja AV, Grujic NG. Changes in strength, endurance, and fatigue during a resistance-training program for the triceps brachii muscle. *J Athl Train*. 2013 Dec;48(6):804–9.
31. Mira J, Aboodarda SJ, Floreani M, Jaswal R, Moon SJ, Amery K, et al. Effects of endurance training on neuromuscular fatigue in healthy active men. Part I: Strength loss and muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol*. 2018 Nov;118(11):2281–93.

TABLES

Table 1. Characteristics of the population before pulmonary rehabilitation (n = 131)

		n (%) median [Q1 ; Q3]
Sex	Male	65 (50)
	Female	66 (50)
Age (years)		67 [60;73]
LTOT (n, %)		38 (29)
BMI (kg·m ⁻²)		26 [22;30]
<u>Lung function</u>		
TLC (% predicted)*		113 [96;126]
FVC (% predicted)*		75 [53;92]
FEV1 (% predicted)*		53 [32;73]
GOLD classifications*	mild (≥80)	25 (21)
	moderate (50-80)	39 (33)
	severe (30-50)	32 (27)
	very severe (<30)	22 (19)
<u>Blood gazes in room air</u>		
PaO ₂ (mmHg)		68 [57;80]
PaCO ₂ (mmHg)		40 [36;46]
pH		7.38 [7.35 ; 7.41]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)		23 [22;26]
SaO ₂ (%)		93 [88;95]
<u>CPET in room air</u>		
VO ₂ max (mL/min)		1102 [851;1434]
P max (Watts)		63 [50;85]
RR max (respirations/min)		34 [29;38]
VE max (liters/min)		45 [35;57]

Data are presented as n (%) or median [Q1 ; Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease; PaO₂, arterial partial oxygen pressure; PaCO₂, arterial partial carbon dioxide pressure; pH, blood acidity; HCO₃⁻, bicarbonate; SaO₂, arterial oxygen saturation; CPET, cardiopulmonary exercise testing; VO₂ max, maximal oxygen uptake; P max, maximal power; RR max, maximal respiratory rate; VE max, maximal ventilation. * data available for n=118.

Table 2. Multidimensional evaluations before and after pulmonary rehabilitation

	Pre-PR	Post-PR	Change	p
<u>Respiratory evaluations</u>				
MIP (cmH ₂ O)	62 [47;77]	70 [52;81]	3 [1;7]	<.01
MEP (cmH ₂ O)	91 [77;120]	94 [79;120]	3 [0;8]	<.01
Diaphragm endurance time (s)	41 [32;62]	54 [40;85]	7 [3;17]	<.01
<u>6MWT in room air</u>				
6MWD (meters)	440 [345;520]	509 [400;578]	60 [35;87]	<.01
Minimal SpO ₂ (%)	87 [82;92]	86 [81;91]	-1 [-3;1]	0.01
Maximal HR (bpm)	114 [106;127]	120 [111;132]	4 [-2;12]	<.01
End-of-test dyspnea	6 [5;7]	5 [4;7]	0 [-1;1]	0.04
<u>GLITTRE-activity of daily living</u>				
Duration for 1 repetition(s)	40 [33;55]	35 [30;46]	-5 [-10;-3]	<.01
<u>Cycling endurance in room air</u>				
Endurance time (s)	250 [162;425]	416 [250;753]	125 [41;257]	<.01
<u>Muscle Evaluations</u>				
Quadriceps strength (Kg)	28 [21;35]	30 [22;38]	1 [0;2]	<.01
Handgrip strength (Kg)	28 [21;35]	28 [22;36]	1 [0;2]	<.01
1RM lower limb (Kg)	68 [55;100]	90 [66;118]	12 [5;22]	<.01
1RM upper limb (Kg)	54 [46;68]	63 [52;80]	6 [2;11]	<.01
Endurance lower limb (repetitions)	37 [24;52]	76 [45;130]	22 [7;50]	<.01
Endurance upper limb (repetitions)	27 [20;40]	59 [30;82]	23 [10;41]	<.01
<u>Questionnaires</u>				
SGRQ quality of life	50 [38;61]	40 [30 ; 51]	-9 [-17;-1]	<.01
VQ-11 Functional	10 [8;12]	8 [7;10]	-1 [-3;0]	<.01
VQ-11 Psychological	11 [9;13]	9 [7;11]	-2 [-3;0]	<.01
VQ-11 Relational	11 [8;14]	8 [5;11]	-2 [-4;0]	<.01
HAD-anxiety	8 [4;11]	6 [3;9]	-1.5 [-3;1]	<.01
HAD-depression	7 [4;10]	5 [3;8]	-1 [-2;0]	<.01

Data are presented as median [Q1;Q3]. MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; 6WMT, 6-min walking test; 6MWD, 6-min walking distance, SpO₂, pulse oxygen saturation; HR, heart rate; 1RM, one repetition maximum; SGRQ, St. George respiratory questionnaire; VQ-11, COPD quality of life questionnaire; HAD, hospital anxiety and depression scale.

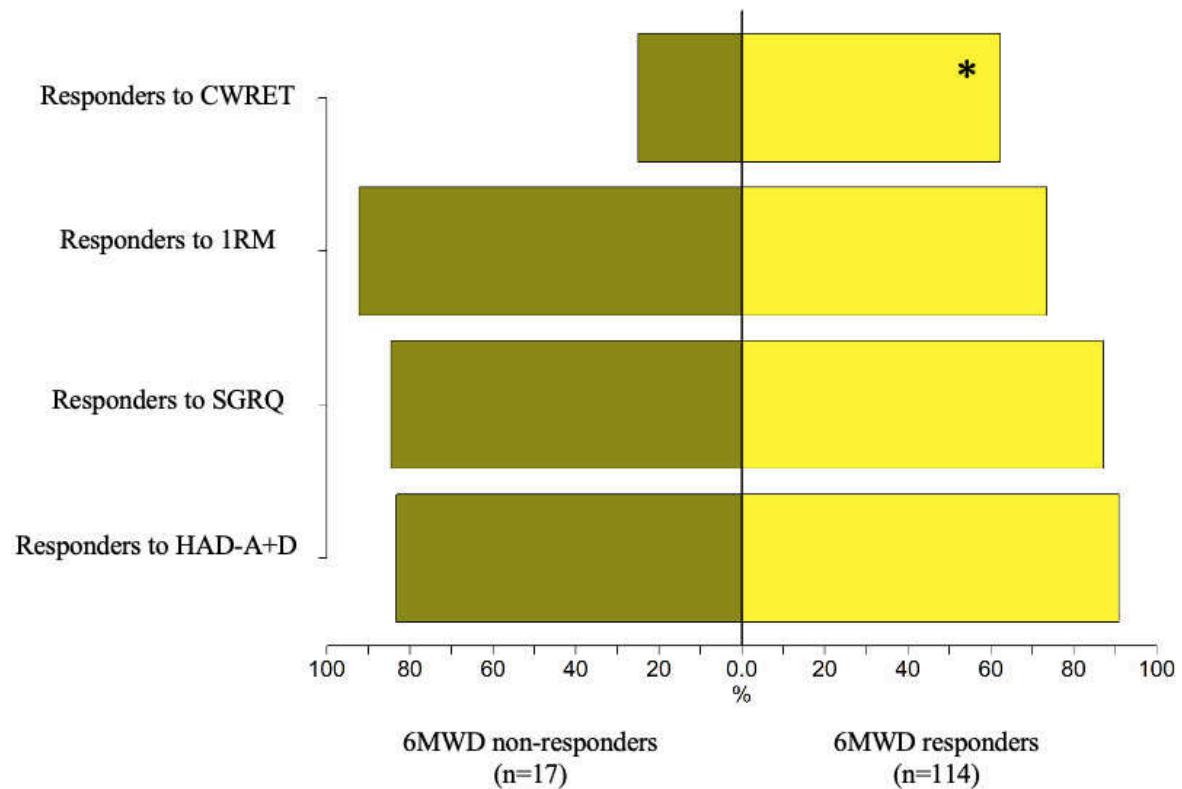
Table 3. A heat-map table showing responsiveness in groups of non-responders.

	6MWD non-responders (n=17)	CWRET non-responders (n=35)	1RM non-responders (n=23)	HAD non-responders (n=10)	SGRQ non-responders (n=11)
Responders to 6MWD		72%	95%	75%	80%
Responders to CWRET	25%		39%	56%	64%
Responders to 1RM	92%	75%		75%	71%
Responders to HAD	83%	86%	89%		55%
Responders to SGRQ	85%	88%	87%	50%	

Data are presented as % of responders. 6MWD, 6-min walking distance (MCID gain \geq 30 m); CWRET, constant work rate exercise testing (MCID gain \geq 100 s); 1RM, one repetition maximum for muscle strength (MCID gain \geq 5 Kg); HAD, hospital anxiety and depression (here presented A+D scores, MCID drop \geq 4); SGRQ, St. George respiratory questionnaire (MCID drop \geq 4).

FIGURES

Figure 1. Comparison of responsiveness to PR among subgroups of 6MWD non-responders (left bars) and responders (right bars). CWRET, constant work-rate exercise test; 1RM, one repetition maximum; SGRQ, St. George respiratory questionnaire; HAD-A+D, hospital anxiety and depression questionnaire – anxiety + depression. * significant difference $p < 0.05$



CHAPITRE III
DISCUSSION GENERALE ET
PERSPECTIVES

CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE ET

PERSPECTIVES

Les résultats principaux de cette thèse sont rappelés et discutés ci-dessous.

Etude	Etudes 1, 2 et 3	Etude 4
Design	Rétrospective	Prospective
Population	BPCO, 01/12 → 12/17	BPCO, 01/19 → 3/20
Methodo	TM6, spirométrie	Evaluations fonctionnelles, respiratoires, musculaires, psychologiques, qualité de vie, éducation
Objectifs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prédicteurs 2. Phénotypage 3. Réhabilitation répétée 	Evaluation multidimensionnelle
Résultats	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identification de 4 variables 2. Identification de 4 clusters 3. Non-réponse → réponse 	Identification de sous-groupes de non-répondeurs qui sont répondeurs autrement
Conclusion	Les patients les plus sévères sont ceux les plus non-répondeurs et qui resteront non-répondeurs → il faut adapter leur prise en charge	Utiliser d'autres paramètres permet de redéfinir la réponse → il faut mieux évaluer les patients et adapter leur prise en charge

Table 4. Récapitulatif des études

Étude 1. Nous avons analysé de manière rétrospective une cohorte de patients BPCO admis au centre de RR Dieulefit Santé entre 2012 et 2017. Le TM6 a été analysé pour évaluer l'effet de la RR sur la performance physique, étant le seul test disponible pour cette cohorte. L'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs d'une réponse ou de non-réponse à la RR chez 835 patients, c'est à dire un gain significatif post-RR de 30 m ou non au TM6. Nous avons aussi analysé un sous-groupe de 190 patients qui avaient plus de variables disponibles pour déterminer si une caractérisation plus exhaustive des patients permettait d'identifier des facteurs prédictifs complémentaires.

Cette étude a montré un effet significatif de la RR avec un gain moyen au TM6 de $75 \pm 35\text{m}$, ce qui est plus important que les études antérieures.(12,15,19,97) Cela peut être due à l'hétérogénéité des programmes, des populations et des MCID utilisés. Nous avons identifié 4 variables prédictrices d'un changement au $\text{TM6} \geq 30\text{m}$: l'âge, la distance de marche au TM6 pré-RR, la dyspnée à la fin du TM6 pré-RR, et la présence de l'oxygénothérapie de longue durée. Les patients plus âgés, une distance parcourue pré-RR plus longue, une dyspnée pré-RR plus haute, et un besoin de l'oxygénothérapie, étaient associés à une amélioration moins importante au TM6 post-RR.

La distance de marche plus élevée pré-RR peut diminuer la marge d'amélioration post-RR ce qui peut être due à un effet plafond en termes d'amélioration des capacités cardio-respiratoires et biomécaniques.(12) La dyspnée de fin de test peut indiquer une limitation et une sévérité plus importantes chez ces patients, et donc elle diminue la possibilité de progresser. Cela est en accord avec la littérature qui indique qu'une dyspnée moins importante au TM6 augmente la probabilité d'être répondeur.(13) L'oxygénothérapie est un signe de sévérité de l'atteinte respiratoire de la maladie et est ainsi associée à une probabilité plus élevée d'être non-répondeur à la RR. Ces patients auront besoin d'autres modalités de prise en charge par exemple d'un entraînement spécifique des muscle respiratoires(82,83) ou l'utilisation de la VNI durant l'entraînement.(74,98)

La taille de l'effectif est une force de cette étude, mais l'aspect rétrospectif et le manque d'évaluations complémentaires au TM6 sont des limitations. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer de façon plus exhaustive(99,100) l'effet de la RR. Cette étude rétrospective nous a invité à procéder à l'évaluation multidimensionnelle prospective de l'étude 4.

En conclusion, cet article a montré que : les patients plus âgées, la distance de marche grande au TM6 pré-RR, la dyspnée sévère à la fin du TM6 pré-RR, et le besoin d'oxygénothérapie, sont des facteurs associés à une amélioration moins importante en distance de marche post-RR et une probabilité plus importante d'être non-répondeur. Les patients qui ont ces caractéristiques, auront besoin d'une adaptation de leur prise en charge pour optimiser le rendement de la RR.

Étude 2. Cette étude fait suite à la première et propose une analyse complémentaire et originale des données rétrospectives de la cohorte des patients BPCO admis au centre Dieulefit Santé pour RR entre 2012 et 2017. Une technique de clustering (identification de sous-types/phénotypes de patients) était utilisée pour identifier les différents phénotypes de patients à l'admission au centre afin d'analyser ensuite leur réponse à la RR. L'objectif était d'identifier des clusters de patients selon leurs caractéristiques de base, la fonction respiratoire, et la performance au TM6, et ensuite d'associer chaque phénotype à une probabilité de devenir répondeur ou non-répondeur à la RR.

Quatre Clusters étaient identifiés : les Clusters qui sont plutôt répondeurs à la RR selon le gain au TM6 ≥ 30 m sont : Cluster 1 (hommes plus jeunes, GOLD I-II, obèses et marcheurs moyens), Cluster 2 (femmes plus âgées, GOLD II-III, marcheurs lents), et Cluster 3 (hommes plus âgées, GOLD II-III, dyspnéiques, marcheurs lents). Le Cluster qui avait 28% de probabilité de devenir non-répondeur est le Cluster 4 (hommes plus âgées, GOLD III-IV, très essoufflés, marcheurs très lents, qui désaturent beaucoup malgré leur oxygénothérapie).

En comparant les Clusters, Cluster 1 avait une distance de marche plus importante au TM6 et une obstruction respiratoire moins importante, ceci pouvant être due à l'aggravation de la sévérité avec l'âge puisque les Clusters 2, 3 et 4 étaient plus âgés. Cluster 1 était en majorité obèse mais cela n'est pas paru empêcher la réponse à la RR, l'obésité ayant même été suggérée comme facteur de protection dans le cadre de la BPCO.(101,102) Les Cluster 2 et 3 étaient plutôt répondeurs à la RR malgré leur âge avancé, ce qui signifie que l'âge ne freine pas de façon significative la réponse à la RR.(103) Le Cluster 4 ayant une haute probabilité de 28% de devenir non-répondeur pourrait justifier d'une prise en charge adaptée à la sévérité de l'atteinte respiratoire et physique, par exemple d'un entraînement respiratoire plus important,(83) d'un entraînement musculaire en endurance,(81) d'un entraînement en intervalle training,(104) ou encore d'un entraînement avec oxygénation en haut débit.(105) Une autre étude récente a identifié des Clusters de réponse à la RR mais avec des seuils différents.(14)

La taille de l'effectif est une force de cette analyse mais son aspect rétrospectif et le manque d'évaluation autre que le TM6 sont des limitations. Des études supplémentaires sont donc

nécessaires pour faire un clustering multidimensionnel de la réponse à la RR. C'est un objectif de cette thèse qui fera suite à l'article 4 et sera effectué dans les mois post-thèses.

En conclusion, cet article a montré qu'il existe 4 Clusters de patients BPCO à l'admission en RR au sein de notre centre de Dieulefit, dont 3 sont plutôt répondeurs à la RR, alors que le Cluster le moins répondeur est celui le plus sévère : hommes âgés, GOLD III-IV, très essoufflés, marcheurs très lents, qui désaturent beaucoup et qui sont sous oxygénothérapie. Pour ce Cluster, une prise en charge adaptée à ces besoins spécifiques est nécessaire pour augmenter leur chance de devenir répondeurs.

Étude 3. Pour cette étude, nous nous sommes intéressés aux patients stables qui ont répété la RR un an après un premier séjour sur prescription de leur pneumologue pour un « entretien annuel ». Nous avons donc analysé 190 patients qui ont eu 2 séjours et 62 patients qui ont eu 3 durant la période étudiée entre 2012 et 2017. L'objectif était d'identifier des trajectoires de réponse à la RR répétée afin d'analyser en particulier si un patient non-répondeur reste non-répondeur à une RR répétée. Nous avons aussi l'objectif d'identifier les facteurs prédictifs de la non-réponse à la RR répétée.

Les résultats principaux étaient : 1) l'effet de la RR1 perdure environ 1 an, avec les gains post-RR disparaissant dans ce délai mais sans dégradation de l'état pre-RR2 par rapport à pre-RR1, 2) l'effet de la RR2 est plus faible que l'effet de la RR1, 3) les trajectoires de réponse varient et la réponse à la RR n'est donc pas complètement reproductible : un non-répondeur peut devenir répondeur et un répondeur peut devenir non-répondeur; 4 classes de trajectoires de réponse étaient ensuite identifiées, et 4) les patients les plus dyspnéiques et qui sont sous oxygénothérapie sont ceux les plus susceptibles de rester non-répondeurs à la RR répétée.

Nos résultats sur l'effet long terme de la RR est en accord avec des études précédentes qui montrent que l'effet disparaît après 1-2 ans.(35,106) Cependant, pour alléger le coût de la RR répétée, il peut être nécessaire d'envisager d'autres modalités de maintien de l'effet de la RR au long terme, par exemple, l'éducation thérapeutique du patient ou le suivi par télémédecine.(107) L'effet de la RR2 peut être moins important que celui de la RR1, possiblement due à l'aggravation de la maladie et des comorbidités avec l'avancement d'âge,(108) ou à un effet d'apprentissage.(109) Les trajectoires identifiées sont innovantes et

intéressantes pour visualiser qu'un répondeur peut devenir non-répondeur mais surtout qu'un non-répondeur a une certaine probabilité de devenir répondeur lors d'une RR répétée. Cela n'est pas encore totalement étudié à ce jour, et sera encore à clarifier par une évaluation multidimensionnelle(14,110) et un effectif plus important dans des études futures.

La taille de l'effectif est une force de cette analyse puisqu'il n'y a qu'une vingtaine d'études antérieures sur ce sujet avec des effectifs entre 40 et 140 patients seulement. L'aspect rétrospectif et le manque d'évaluation autre que le TM6 sont en revanche des limitations. Nous sommes par ailleurs les premiers à étudier les trajectoires de réponse à la RR répétée et surtout l'avenir d'un non-répondeur à une RR initiale.

En conclusion, cet article a montré l'importance de la RR répétée y compris pour les non-répondeurs à une RR initiale. En effet, un non-répondeur peut devenir répondeur si la RR est répétée, ce qui présente une information importante pour les pneumologues qui prescrivent la RR à ces patients.

Étude 4. Enfin, cette étude vient compléter les études précédentes en effectuant une évaluation prospective et multidimensionnelle, afin d'évaluer la réponse multidimensionnelle à la RR. 153 patients étaient inclus et 131 ont complété le séjour de RR, entre Janvier 2019 et Mars 2020 (arrête à cause de l'épidémie COVID19 et de la déclaration du plan blanc pour laisser la priorité dans le centre de Dieulefit Santé aux patients convalescents de l'épidémie). L'objectif de cette étude était i) d'analyser l'effet multidimensionnel de la RR, ii) d'analyser la réponse pour certains paramètres chez des sous-groupes de non-répondeurs à d'autres paramètres, et enfin iii) d'identifier des prédicteurs de la réponse multidimensionnelle.

Cette étude fait suite aux 2 premiers articles qui ont analysé de manière rétrospective la réponse à la RR en se basant seulement sur le TM6. En effet, ce travail rétrospectif était à l'origine de l'initiation de ce protocole d'évaluation multidimensionnel et donc de la seconde partie du travail de la thèse. L'hypothèse étant qu'un non-répondeur à la RR sur la base du seul TM6 peut être répondeur à d'autres aspects de la RR.

Les évaluations incluses étaient 1) la performance physique (TM6, épreuve d'effort cardiorespiratoire, endurance sur ergomètre, activités de la vie quotidienne, et équilibre), 2) les

évaluations respiratoires (fonction, pressions, endurance), 3) les évaluations musculaires (force du quadriceps, force de préhension, 1 répétition maximale, endurance), et 4) les questionnaires de qualité de vie et l'évaluation psychosociale.

Le résultat principal était que les patients ont montré une amélioration significative pour tous les paramètres post-RR par rapport à pré-RR, mais qu'il existe des non-répondeurs pour certains paramètres. En divisant la population de patients en sous-groupes de non-répondeurs pour 1 unique paramètre clinique, les patients concernés apparaissaient comme répondeurs aux autres paramètres évalués. Par exemple, les non-répondeurs au TM6 (gain < 30m) étaient à 92% répondeurs en force musculaire, à 83% répondeurs en anxiété et dépression, et à 85% répondeurs en qualité de vie. Cependant, ce sous-groupe était à 75% non-répondeurs au test de l'endurance sur ergomètre. Ensuite cette étude a pu identifier des facteurs qui augmentent la probabilité d'être non-répondeur à au moins un paramètre, les plus importants étant la distance élevée au TM6 pré-RR, et la dyspnée et la fatigue des membres inférieurs en fin du test de l'endurance sur ergomètre pré-RR.

Cette étude souligne donc la nécessité d'évaluer l'effet de la RR dans sa globalité sans se baser seulement sur la progression en distance de marche. Cela a déjà été suggéré par des études antérieures.(15,111) Par exemple, une étude a montré que le gain de la RR était non significatif (< 30m), mais que cette population avait progressé de manière significative en endurance sur ergomètre ($\geq 100s$), en HAD-dépression (≥ 2), et en qualité de vie SGRQ (≥ 4). (111) Cependant ils n'ont pas progressé significativement en 1RM force musculaire (< 5Kg). (111) La distance de marche plus élevée pré-RR peut diminuer la marge d'amélioration post-RR ce qui pourrait être dû à un effet plafond en termes d'amélioration des capacités cardio-respiratoires et biomécaniques. (12) La dyspnée et la fatigue de fin de test peut indiquer une limitation à réaliser des efforts physiques et la sévérité plus importante chez ces patients, et donc diminue la possibilité de progresser lors d'un réentraînement à l'effort standard. Cela est en accord avec la littérature qui indique qu'une dyspnée moins importante au TM6 augmente la probabilité d'être répondeur. (13) Pour ces patients, une prise en charge adaptées pourra retarder et diminuer la dyspnée et la fatigue musculaire au cours du réentraînement à l'effort et donc augmenter la possibilité d'améliorer les capacités physiques du patient et donc qu'ils deviennent répondeurs. Par exemple, l'entraînement en force et en endurance des muscles respiratoires, (82) l'utilisation de la VNI durant l'entraînement, (98) et l'entraînement en endurance des muscles périphériques. (81)

L'évaluation exhaustive de l'effet de la RR est une grande force de cette étude puisque ceci n'était pas effectué antérieurement en pratique courante. L'analyse de la réponse chez les non-répondeurs est aussi une nouveauté dans ce domaine. La taille de l'effectif des sous-groupes par contre est une limitation, d'autres études sont donc nécessaires avec un effectif plus élevé permettant des effectifs de sous-groupes de non-répondeurs plus élevés.

En conclusion, la RR a un effet multidimensionnel nécessitant une approche intégrée. Il serait nécessaire de reconsidérer la définition d'un patient en tant que non-répondeur en ne se basant pas uniquement sur le TM6, puisque ce patient peut être répondeur sur d'autres paramètres cliniques et donc avoir bénéficié autrement de la RR. Il est donc nécessaire de reconsidérer le concept de non-réponse à la RR.

C'est quoi une non-réponse à la RR ?

Les travaux présentés dans cette thèse confirment que le TM6 est un test important pour évaluer l'effet de la RR ainsi que pour identifier des phénotypes de patients. On comprend donc qu'il soit utilisé de façon standard pour sa facilité et sa validation assez vaste dans la littérature.(10,16,23,97,112,113) L'effet de la RR évalué par l'utilisation de ce test se fait en comparant les résultats post-RR – pré-RR, et en utilisant classiquement un MCID de ≥ 30 m, c'est à dire qu'un patient qui ne progresse pas au $TM6 \geq 30$ m est considéré comme non-répondeur.(32,112) Cela est la définition actuellement classiquement utilisée d'une non-réponse à la réhabilitation.

Faut-il redéfinir la non-réponse à la RR?

Cependant, des chercheurs et cliniciens ont commencé plus récemment à s'intéresser à d'autres aspects des effets de la RR et donc à essayer d'évaluer autrement la réponse à la RR. Cela peut être obtenu en analysant l'effet de la RR sur les facteurs psychologiques,(114–116) de qualité de vie,(117–119) l'activité physique, (120–122) la force musculaire,(123–126) l'endurance sur ergomètre,(127,128) etc. Ces études par contre n'ont pas identifié clairement des profils de non-répondeurs avec des caractéristiques à dominantes « psychologique », ou « musculaire », etc. L'étude ayant proposé une démarche la plus à même de redéfinir la réponse à la RR est celle de Spruit et al. en 2015(14) qui ont effectué un clustering en se basant sur plusieurs

facteurs de réponse à la RR. Cependant, les auteurs n'ont pas réellement pu obtenir une définition de plusieurs types de non-réponse, mais essentiellement une classification de plusieurs degrés de réponse.

Afin d'avancer sur ce questionnement, nous nous avons effectué une analyse multidimensionnelle des réponses à la RR : 1) la performance physique (TM6, épreuve d'effort cardiorespiratoire, endurance sur ergomètre, activités de la vie quotidienne, et équilibre), 2) les évaluations respiratoires (fonction, pressions, endurance), 3) les évaluations musculaires (force du quadriceps, force de préhension, 1 répétition maximale, endurance), et 4) les questionnaires de qualité de vie et l'évaluation psychosociale. Nous avons réussi à définir des sous-groupes de non-réponse soit au TM6, soit au endurance sur ergomètre, soit musculaire, soit psychologique, soit en qualité de vie. Chaque sous-groupe de non-répondeurs est apparu pouvoir être répondeur aux autres paramètres. Des analyses complémentaires sont en cours sur ce set de données.

En quoi est-il nécessaire de considérer la non-réponse à la RR?

A quoi ça sert d'identifier des non-répondeurs ? Que ce soit au TM6 ou multidimensionnels ? Cela doit permettre de mieux comprendre l'effet de la RR chez différents types de patients, à identifier des prédicteurs de réponse ou non-réponse, de présélectionner les patients l'admission, de proposer une répétition de la RR pour ces patients, ou d'adapter la prise en charge aux besoins de ces patients qui ne progressent pas à une RR standard. Cette démarche aurait pour but ultime d'optimiser la prise en charge en RR chez le BPCO.

Que nous reste-t-il à faire?

Nos analyses encore en cours visent à identifier les caractéristiques des sous-groupes de non-réponses en effectuant un clustering multidimensionnel de la RR afin de pouvoir identifier des Clusters qui peuvent être par exemple répondeurs à certains paramètres mais pas à d'autres, ou répondeurs à tous les paramètres, ou non-répondeurs à une majorité de paramètres. Cette analyse ajoutera des éléments importants à la littérature. Il reste aussi à adapter la prise en charge en RR selon les besoins des patients. Nous avons identifié des profils spécifiques de patients, qui nous ont conduit en pratique clinique au sein du centre Dieulefit Santé à créer 5 menus de RR pour chaque profil type de patients. Par exemple, nous avons créé un menu renforcement musculaire intensif en force et endurance, des muscles respiratoires et

périphériques, pour les patients les plus sévères pour faire face à la dyspnée et la fatigue musculaire précoces. Cette étude est en cours mais a pris du retard à cause de l'épidémie.

Conclusion générale

Les travaux présentés dans cette thèse mettent en évidence 1) l'importance du TM6 comme un test d'évaluation de la RR, 2) les effets de la RR sur le TM6 et sur d'autres paramètres multidimensionnels, 3) l'effet de la RR répétée, 4) les facteurs prédictifs de la réponse au TM6, aux paramètres multidimensionnels, et à la RR répétée, 5) différents Clusters de patients BPCO avec des probabilités distinctes de devenir non-répondeurs, et finalement 6) le besoin d'études multidimensionnelles avec des effectifs plus importants et une adaptation de la RR pour optimiser son rendement.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Raheison C, Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec 1;18(114):213–21.
2. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct;Volume 13:3307–12.
3. Marino DM, Marrara KT, Ike D, De Oliveira AD, Jamami M, Di Lorenzo VAP. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: Muscular Strength and Severity Indexes. *Physiother Res Int.* 2010 Sep;15(3):135–134.
4. Horner A, Burghuber OC, Hartl S, Studnicka M, Merkle M, Olschewski H, et al. Quality of Life and Limitations in Daily Life of Stable COPD Outpatients in a Real-World Setting in Austria – Results from the CLARA Project. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Jul;Volume 15:1655–63.
5. O’Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2019 Jun;40(2):343–66.
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):e13–64.
7. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015 Feb 24 [cited 2020 Sep 27]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003793.pub3>
8. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, et al. Exercise Training-Based Pulmonary Rehabilitation Program Is Clinically Beneficial for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2014;88(5):378–88.
9. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergonzi R, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med [Internet].* 2020 Nov [cited 2021 Mar 2];56(5). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R33Y2020N05A0633>
10. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul;166(1):111–7.
11. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, De Simone C, De Cusatis G, Martino F, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1224–30.

12. Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C, Windisch W, Storre JH, Boensch M, et al. Effects on pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respir Med*. 2016 Apr;113:8–14.
13. Garrod R. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2006 Feb 2;27(4):788–94.
14. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings H-J, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1625–35.
15. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S, Lacasse Y, Pepin V, Breton M-J, et al. Assessing the Impact of Pulmonary Rehabilitation on Functional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2007 Sep 27;thoraxjnl;thx.2006.076844v1.
16. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1428–46.
17. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1390–413.
18. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
19. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2020 Sep 27]. p. CD003793.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003793.pub2>
20. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation. *Chest*. 2007 May;131(5):4S-42S.
21. Stringer W, Marciniuk D. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018 Nov 2;15(6):621–31.
22. Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MÁ, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-Arm Muscle Area Is a Better Predictor of Mortality Than Body Mass Index in COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2108–15.
23. Chuang M-L, Lin I-F, Chen S-P. Kinetics of Changes in Oxyhemoglobin Saturation During Walking and Cycling Tests in COPD. *Respir Care*. 2014 Mar 1;59(3):353–62.
24. Hernandez NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2011 Aug 1;38(2):261–7.

25. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334–59.
26. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respir Med.* 2014 Jan;108(1):203–10.
27. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body Mass Index and Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2007 May;131(5):1448–53.
28. Pison CM, Cano NJ, Cherion C, Caron F, Court-Fortune I, Antonini M-T, et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2011 Nov 1;66(11):953–60.
29. Guilleminault L, Rolland Y, Didier A. Particularités de la prise en charge non médicamenteuse de la BPCO chez les sujets âgés. Réhabilitation, sevrage tabagique, nutrition et éducation thérapeutique. *Rev Mal Respir.* 2018 Jun;35(6):626–41.
30. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):69–84.
31. Morisset J, Dubé B-P, Garvey C, Bourbeau J, Collard HR, Swigris JJ, et al. The Unmet Educational Needs of Patients with Interstitial Lung Disease. Setting the Stage for Tailored Pulmonary Rehabilitation. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jul;13(7):1026–33.
32. 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 Dec;44(6):1447–78.
33. van Gestel AJR, Clarenbach CF, Stöwhas AC, Teschler S, Russi EW, Teschler H, et al. Prevalence and Prediction of Exercise-Induced Oxygen Desaturation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2012;84(5):353–9.
34. Augustin IML, Spruit MA, Houben-Wilke S, Franssen FME, Vanfleteren LEGW, Gaffron S, et al. The respiratory physiome: Clustering based on a comprehensive lung function assessment in patients with COPD. Loukides S, editor. *PLOS ONE.* 2018 Sep 12;13(9):e0201593.
35. Romagnoli M, Dell’Orso D, Lorenzi C, Crisafulli E, Costi S, Lugli D, et al. Repeated Pulmonary Rehabilitation in Severe and Disabled COPD Patients. *Respiration.* 2006;73(6):769–76.
36. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347–65.
37. Dourado VZ, Antunes LC de O, Tanni SE, Godoy I. Fatores associados à diferença clinicamente significativa da qualidade de vida relacionada à saúde após condicionamento físico em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):846–53.
 38. Patout M, Zysman M, Raheison Semjen C, Perez T, Cuvelier A, Roche N. Épidémiologie et dépistage de la BPCO en France. Workshop de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir*. 2014 Oct;31(8):693–9.
 39. Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb;27(2):160–8.
 40. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Sep 1;28(3):523–32.
 41. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9589):765–73.
 42. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2015 Mar;385(9971):899–909.
 43. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013 Dec 1;22(130):454–75.
 44. Salvi S. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014 Mar;35(1):17–27.
 45. Rôle du médecin généraliste dans la détection précoce de la BPCO *Bull Epidemiol Hebd* 2007; 27-28 : 248-250.
 46. Prise en charge globale du patient BPCO en médecine générale : prise en compte de la notion de multimorbidité . *Médecine humaine et pathologie*. 2016. dumas-01619868.
 47. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532–55.
 48. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005–12.
 49. HAS 2015 : Guide parcours de soins BPCO [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1242505.
 50. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 30;28(153):190064.

51. Lewthwaite H, Effing TW, Olds T, Williams MT. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2017 Aug;14(3):231–44.
52. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 2018 Feb;23(1):15–22.
53. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, Schoufour JD, Terzikhan N, De Roos E, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019 Dec 31;28(154):190049.
54. Cao RY, Li J, Dai Q, Li Q, Yang J. Muscle Atrophy: Present and Future. In: Xiao J, editor. *Muscle Atrophy* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018 [cited 2021 Oct 8]. p. 605–24. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1088). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1435-3_29
55. Mendes P, Wickerson L, Helm D, Janaudis-Ferreira T, Brooks D, Singer LG, et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease: Muscle dysfunction in ILD. *Respirology*. 2015 Aug;20(6):953–9.
56. Beeh KM, Beier J, Haas IC, Kornmann O, Micke P, Buhl R. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2002 Jun 1;19(6):1119–23.
57. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci*. 2014 Mar;338(1–2):96–101.
58. Giacomini M, DeJean D, Simeonov D, Smith A. Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(13):1–47.
59. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 May;33(3):217–23.
60. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2010;80(2):112–9.
61. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May;185(9):918–23.
62. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD: Hot topics on acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016 Oct;21(7):1152–65.
63. Couillard A, Veale D, Muir J-F. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. *Rev Pneumol Clin*. 2011 Jun;67(3):143–53.

64. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 15;198(2):175–86.
65. Devillier P, Salvator H, Roche N, Grassin-Delyle S, Naline E, Dorocant S, et al. Stratégie thérapeutique au long cours dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : comment modifier le cours de la maladie. *Presse Médicale*. déc 2014;43(12):1368-80.
66. Marchand E. Études de longue durée évaluant les traitements pharmacologiques dans la BPCO. Enseignements et limites. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb;27(2):125–40.
67. Jebrak G. Recommandations et prise en charge de la BPCO en France : les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! *Rev Mal Respir*. 2010 Jan;27(1):11–8.
68. Roche N, Lepage T, Bourcereau J, Terrioux P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001 Dec 1;18(6):903–8.
69. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018 Dec;19(1):10.
70. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry Powder Inhalers: Which Factors Determine the Frequency of Handling Errors? *Respiration*. 2008;75(1):18–25.
71. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD. *Chest*. 2009 Dec;136(6):1456–65.
72. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin Manifestations of Inhaled Corticosteroids in COPD Patients. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1123–33.
73. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct;174(7):810–6.
74. Ambrosino N, Xie L. The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017 Jul 4;14(4):396–400.
75. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. *Clin Geriatr Med*. 2002 Nov;18(4):737–57.
76. Raïche M, Hébert R, Prince F, Corriveau H. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *The Lancet*. 2000 Sep;356(9234):1001–2.
77. Souza GF, Sarmiento A, Moreira GL, Gazzotti MR, Jardim JR, Nascimento OA. The Glittre ADL-Test Differentiates COPD Patients with and without Self-Reported Functional Limitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020 Mar 3;17(2):143–9.
78. Walsh JR, Morris NR, McKeough ZJ, Yerkovich ST, Paratz JD. A Simple Clinical Measure of Quadriceps Muscle Strength Identifies Responders to Pulmonary Rehabilitation. *Pulm Med*. 2014;2014:1–8.

79. Burtin C, ter Riet G, Puhan MA, Waschki B, Garcia-Aymerich J, Pinto-Plata V, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):86–7.
80. Oliveira A, Rebelo P, Paixão C, Jácome C, Cruz J, Martins V, et al. Minimal Clinically Important Difference for Quadriceps Muscle Strength in People with COPD following Pulmonary Rehabilitation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021 Jan 2;18(1):35–44.
81. 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 Nov;Volume 14:2461–8.
82. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, Le Mevel P, Péran L, Meurisse O, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J*. 2018 Jan;51(1):1701107.
83. Włodarczyk OM, Barinow-Wojewódzki A. The impact of resistance respiratory muscle training with a SpiroTiger® device on lung function, exercise performance, and health-related quality of life in respiratory diseases. *Pol J Cardio-Thorac Surg*. 2015;4:386–90.
84. Hopker JG, O’Grady C, Pageaux B. Prolonged constant load cycling exercise is associated with reduced gross efficiency and increased muscle oxygen uptake. *Scand J Med Sci Sports*. 2017 Apr;27(4):408–17.
85. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, Vanfleteren LE, Franssen FM, Smeenk FW, et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec;14(1):97.
86. Aguilaniu B, Gonzalez-Bermejo J, Regnault A, Barbosa CD, Arnould B, Mueser M, et al. Disability related to COPD tool (DIRECT): towards an assessment of COPD-related disability in routine practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:387–98.
87. Ninot G, Soyeux F, Fiocco S, Nassih K, Morin AJS, Prefaut C. Le VQ11, un questionnaire de qualité de vie spécifique à la BPCO utilisable en clinique. *Rev Mal Respir*. 2010 May;27(5):472–81.
88. Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, Shaker SB, Davidsen JR, Bendstrup E. Responsiveness and minimal clinically important difference of SGRQ-I and K-BILD in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020 Dec;21(1):91.
89. Gardenas et Coll. Echelles et outils d’évaluation en médecine générale.
90. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
91. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res*. 2011 Nov;63(S11):S467–72.
92. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

- (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire. *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63(S11):S454–66.
93. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992;47(9):1102–14.
 94. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K-O. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction.* 1991 Sep;86(9):1119–27.
 95. Al Chikhanie Y, Veale D, Verges S, Hérenget F. The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study. *Respir Med.* 2021 Sep;186:106523.
 96. Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, Pépin JL, Verges S, Hérenget F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 May;287:103639.
 97. Zanini A, Chetta A, Gumiero F, Della Patrona S, Casale S, Zampogna E, et al. Six-Minute Walking Distance Improvement after Pulmonary Rehabilitation Is Associated with Baseline Lung Function in Complex COPD Patients: A Retrospective Study. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1–6.
 98. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, Wong KK. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2021 Oct 10]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007714.pub2>
 99. Griffiths T, Burr M, Campbell I, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2000 Jan;355(9201):362–8.
 100. Harrison SL, Greening NJ, Williams JEA, Morgan MDL, Steiner MC, Singh SJ. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med.* 2012 Jun;106(6):838–44.
 101. Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 Nov;13(6):618–24.
 102. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD.* 2017 Dec;14(6):663–73.
 103. Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Trallesi M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing.* 2008 May 16;37(5):530–5.
 104. Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, Daskalakis AM, Vogiatzis I. Effectiveness of Interval Exercise Training in Patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2010 Sep;21(3):12–9.

105. Biselli PJC, Kirkness JP, Grote L, Fricke K, Schwartz AR, Smith P, et al. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. *J Appl Physiol*. 2017 Jan 1;122(1):82–8.
106. Carr SJ, Hill K, Brooks D, Goldstein RS. Pulmonary Rehabilitation After Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Who Previously Completed a Pulmonary Rehabilitation Program: *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009 Sep;29(5):318–24.
107. Busby AK, Reese RL, Simon SR. Pulmonary Rehabilitation Maintenance Interventions: A Systematic Review. *Am J Health Behav*. 2014 May 1;38(3):321–30.
108. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007 Mar 1;29(3):535–40.
109. Ries AL, Make BJ, Lee SM, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest*. 2005;128(6):3799–3809.
110. Simoný C, Højfeldt CR, Clausen B, Birkelund R, Bødtger U. Experiences in responders and non-responders to pulmonary rehabilitation among people with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical study with convergent mixed analysis. *Disabil Rehabil*. 2021 Apr 8;1–9.
111. Wadell K, Webb KA, Preston ME, Amornputtisathaporn N, Samis L, Patelli J, et al. Impact of Pulmonary Rehabilitation on the Major Dimensions of Dyspnea in COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2013 Aug;10(4):425–35.
112. Dolmage TE, Hill K, Evans RA, Goldstein RS. Has My Patient Responded?: Interpreting Clinical Measurements Such As the 6-Minute-Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):642–6.
113. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2005 Apr 1;26(8):778–93.
114. Li Z, Liu S, Wang L, Smith L. Mind-Body Exercise for Anxiety and Depression in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 18;17(1):E22.
115. Coventry PA. Does pulmonary rehabilitation reduce anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Mar;15(2):143–9.
116. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2007 Nov;63(5):551–65.

117. Yu X, Li X, Wang L, Liu R, Xie Y, Li S, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2019;2019:8498603.
118. Kubincová A, Takáč P, Kendrová L, Joppa P, Mikuláková W. The Effect of Pulmonary Rehabilitation in Mountain Environment on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018 Sep 12;24:6375–86.
119. José A, Dal Corso S. Inpatient rehabilitation improves functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with community-acquired pneumonia: a randomised trial. *J Physiother*. 2016 Apr;62(2):96–102.
120. Mesquita R, Meijer K, Pitta F, Azcuna H, Goërtz YMJ, Essers JMN, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviour following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med*. 2017 May;126:122–9.
121. Geidl, Carl, Cassar, Leibert, Mino, Wittmann, et al. Physical Activity and Sedentary Behaviour Patterns in 326 Persons with COPD before Starting a Pulmonary Rehabilitation: A Cluster Analysis. *J Clin Med*. 2019 Aug 29;8(9):1346.
122. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L. Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 15;192(8):924–33.
123. Reimberg MM, Castro RAS, Selman JPR, Meneses AS, Politti F, Mallozi MC, et al. Effects of a pulmonary rehabilitation program on physical capacity, peripheral muscle function and inflammatory markers in asthmatic children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Aug 13;16:346.
124. Leelarungrayub J, Puntumetakul R, Sriboonreung T, Pothasak Y, Klaphajone J. Preliminary study: comparative effects of lung volume therapy between slow and fast deep-breathing techniques on pulmonary function, respiratory muscle strength, oxidative stress, cytokines, 6-minute walking distance, and quality of life in persons with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3909–21.
125. Chen H-T, Wu H-J, Chen Y-J, Ho S-Y, Chung Y-C. Effects of 8-week kettlebell training on body composition, muscle strength, pulmonary function, and chronic low-grade inflammation in elderly women with sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2018 Oct 2;112:112–8.
126. Silva CM da SE, Gomes Neto M, Saquetto MB, Conceição CS da, Souza-Machado A. Effects of upper limb resistance exercise on aerobic capacity, muscle strength, and quality of life in COPD patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018 Dec;32(12):1636–44.
127. Wang K, Zeng G-Q, Li R, Luo Y-W, Wang M, Hu Y-H, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training offer modest benefit compared with cycle ergometer alone: a comprehensive assessment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2655–68.

128. Sava F, Laviolette L, Bernard S, Breton M-J, Bourbeau J, Maltais F. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm Med.* 2010 Nov 6;10:55.

ANNEXES



Short communication

Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU

Y. Al Chikhanie^{a,b}, D. Veale^{a,b}, M. Schoeffler^c, J.L. Pépin^b, S. Verges^{b,*}, F. Hérent^{a,b,1}

^a Pulmonary Rehabilitation Center Dieulefit santé, Dieulefit, Rhône-Alpes, France

^b HP2 Laboratory, INSERM, Grenoble Alpes University, Grenoble, Rhône-Alpes, France

^c Groupement Hospitalier Portes de Provence, Intensive Care Unit, Montélimar, Rhône-Alpes, France



ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19
Respiratory failure
Pulmonary rehabilitation
Functional recovery

ABSTRACT

Introduction: Some COVID-19 patients develop respiratory failure requiring admission to intensive care unit (ICU). We aim to evaluate the effects of pulmonary rehabilitation (PR) post-ICU in COVID-19 patients.

Methods: Twenty-one COVID-19 patients were evaluated pre- and post-PR and compared retrospectively to a non-COVID-19 group of 21 patients rehabilitated after ICU admission due to respiratory failure.

Results: PR induced greater 6-min walking distance improvement in COVID-19 patients ($+205 \pm 121$ m) than in other respiratory failure patients post-ICU ($+93 \pm 66$ m). The sooner PR was performed post-ICU, the better patients recovered.

Conclusions: PR induced large functional improvements in COVID-19 patients post-ICU although significant physical and psychosocial impairments remained post-PR.

1. Introduction

The emergence of SARS-CoV-2 has led to significant mortality, morbidity and unprecedented stress on healthcare systems worldwide (Wu and McGoogan, 2020). Critically ill patients exhibiting respiratory failure were admitted to the intensive care unit (ICU) for prolonged stays, subsequently requiring a rehabilitation program to deal with the consequences of artificial ventilation and prolonged inactivity (Polastri et al., 2020; Vitacca et al., 2020; Thomas et al., 2020). Pulmonary rehabilitation (PR) has proven to be effective in respiratory patients following mechanical ventilation (Chou et al., 2019) and in patients with the most common pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease, at all stages and recovering from acute exacerbations (Puhan et al., 2005). Although PR has been suggested following severe COVID-19 (Spruit et al., 2020), there is still a lack of data demonstrating its effectiveness on recovery of physical and psychosocial parameters in severe COVID-19 patients following an ICU stay.

The aim of this study was to evaluate the impact of PR in severe COVID-19 patients and to compare their outcomes to non-COVID-19 patients rehabilitated after ICU admission due to respiratory failure.

2. Methods

The present study was conducted in a dedicated PR center (Dieulefit Santé) in Dieulefit, France. We extracted for analysis data collected systematically in an ongoing prospective cohort study including PR patients rehabilitated from 2019 to 2022. We analyzed data from all COVID-19 patients admitted to Dieulefit Santé during the current pandemic and from a non-COVID-19 group of patients after ICU admission due to respiratory failure. Both groups performed PR consisting in respiratory exercises, muscle strengthening, balance and walking when possible, cycling and gymnastics according to current ATS/ERS recommendations (Rochester et al., 2015). The following multidimensional testing battery was performed at admission and discharge: pulmonary function test, psychosocial evaluations, muscle strength and balance measurements, and six-minute walking test (6MWT, also performed weekly during PR) (Fig. 1). Only pulmonary function (pre-PR) and 6MWT data were available in non-COVID-19 patients. The study was part of an ongoing cohort of pulmonary rehabilitation approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104–53). One-way and two-way ANOVA analysis was used to compare the groups using IBM SPSS Statistics for Windows,

* Corresponding author at: Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Univ. Grenoble Alpes, UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, CS 10217, 38043, Grenoble Cedex 9, France.

E-mail address: sverges@chu-grenoble.fr (S. Verges).

¹ Both last authors share senior authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103639>

Received 29 November 2020; Received in revised form 13 January 2021; Accepted 5 February 2021

Available online 12 February 2021

1569-9048/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

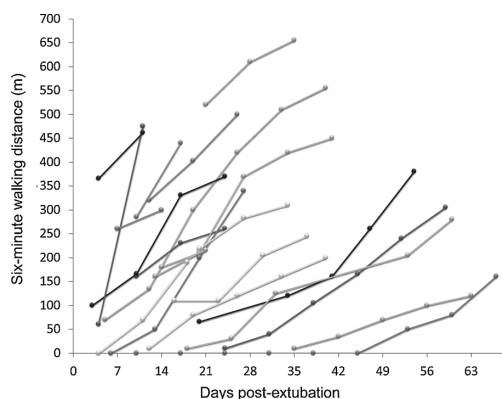


Fig. 1. Weekly 6-min walking distance in COVID-19 patients post-ICU. Each line represents a patient and each point represents a week. Day 0 is the day of extubation. The first point of each curve is the 6-min walking distance at admission in pulmonary rehabilitation (3 patients have 0 m at admission and 1 patient has 0 m throughout 5 weeks, i.e. they could not perform the walking test due to severe disability).

version 23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

3. Results

We included a total of 21 severe COVID-19 patients rehabilitated post-ICU, and 21 non-COVID-19 respiratory failure patients rehabilitated post-ICU. Details of the groups' characteristics are provided in Table 1. All COVID-19 patients had at least one of the following comorbidities: cardiovascular, respiratory, diabetes, cancer, or obesity. The non-COVID-19 group was in majority chronic respiratory patients. There was no significant difference in age, sex and body mass index between groups, but COVID-19 patients needed longer ICU and intubation duration. COVID-19 patients had less severe airway obstruction than the non-COVID-19 patients. COVID-19 patients had severe exercise impairment (6-min walking distance at admission was 19.7 ± 22.1 % predicted, with 7 patients walking less than 50 m), desaturated severely during exercise and reported severe dyspnea similar to non-COVID-19 respiratory patients (Table 1).

Adherence to PR was excellent in COVID-19 patients since all patients attended all the proposed sessions without adverse effects or specific limitation. COVID-19 patients showed significant improvement post-PR in all physical and psychosocial evaluations (Table 1). Both groups started PR with severe limitation in 6-min walking distance

Table 1
Characteristics and effect of PR in the COVID-19 vs non-COVID-19 groups.

	COVID-19 post-ICU (n = 21)		Non-COVID-19 Respiratory failure post-ICU (n = 21)	
Sex	14 ♂ / 7 ♀		13 ♂ / 8 ♀	
Age (years)	70.9 ± 10.6		69.1 ± 9.4	
BMI (Kg/m ²)	26.9 ± 5.4		24.7 ± 7.2	
Hospitalization				
Days in ICU	23.4 ± 8.5		16.2 ± 26.9	
Intubation, n (%)	16 (76)		6 (29)*	
Days intubated	22.3 ± 5.7		1.6 ± 2.9*	
Days in pulmonary ward	13.0 ± 8.1		9.5 ± 11.4	
Duration of PR	27.6 ± 14.2		29.9 ± 17.3	
Evaluations	Pre-PR	Post-PR	Pre-PR	Post-PR
Oxygen therapy, n (%)	18 (86)	5 (24)	16 (76)	13 (62)
Pulmonary function				
FEV1 (% predicted)	66.7 ± 16.0	81.2 ± 14.2 ⁺	35.17 ± 13.9*	—
FVC (% predicted)	59.1 ± 15.2	72.9 ± 15.2 ⁺	53.5 ± 11.5	—
Respiratory pressures				
Pimax (cmH ₂ O)	42.7 ± 17.5	62.9 ± 13.0 ⁺	—	—
PEmax (cmH ₂ O)	68.2 ± 30.3	87.1 ± 30.3 ⁺	—	—
Walking performance				
Tinetti balance test	25.0 ± 3.0	27.5 ± 1.0 ⁺	—	—
6MWD (m)	138.7 ± 144.4	343.4 ± 139.6 ⁺	136.6 ± 151.9	223.2 ± 170.5* ⁺
Minimal SpO ₂ (%)	85 ± 7	89 ± 11	83 ± 10	82 ± 8
End-of-test dyspnea (Borg)	4.4 ± 2.3	4.1 ± 1.8	5.9 ± 1.9	6.1 ± 2.0
Muscle strength				
Handgrip (Kg)	18.1 ± 8.0	23.5 ± 8.5 ⁺	—	—
Quadriceps isometric (Kg)	14.2 ± 10.6	25.5 ± 11.7 ⁺	—	—
Psychosocial evaluation				
Quality of life	37.2 ± 22.8	22.3 ± 15.9	—	—
Fatigue	12.1 ± 8.4	4.3 ± 6.5 ⁺	—	—
Anxiety	6.9 ± 4.6	2.2 ± 3.2 ⁺	7.1 ± 3.3	—
Depression	6.5 ± 4.8	1.4 ± 2.4 ⁺	6.5 ± 2.3	—
Post-traumatic stress	29.7 ± 14.1	22.7 ± 12.1	—	—

Data are mean ± SD. Respiratory failure: 15 COPD patients with respiratory decompensation, 6 other patients with respiratory distress: stroke, cirrhosis and cardiac patients; ICU: intensive care unit; BMI: body mass index; PR: pulmonary rehabilitation; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; Pimax: maximal inspiratory pressure; PEmax: maximal expiratory pressure; 6MWD: six-minute walking distance. Quality of life was assessed using Saint George respiratory questionnaire; fatigue was assessed using the Pichot questionnaire (normal values < 22); anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression questionnaire (normal values < 8); Post-traumatic stress was measured using the PCLS: Post-traumatic stress disorder Checklist scale (normal values < 44). * p < 0.05 vs COVID-19 group; ⁺ p < 0.05 vs pre-PR.

without significant difference between groups. PR induced a significantly ($p < 0.001$) greater 6MWT improvement in COVID-19 patients ($+205 \pm 121$ m) than in non-COVID-19 patients ($+93 \pm 66$ m). Post-PR, COVID-19 showed 6-min walking distance greater than non-COVID-19 respiratory patients. However, at discharge, both groups still showed significant impairment in respiratory function and physical performance.

In COVID-19 patients, a significant correlation between 6MWT improvement (in meters/day) and the number of days post-ICU ($r = -0.59$, $p = 0.01$) and a trend for a significant correlation between 6MWT improvement (in meters) and the number of days in PR ($r = 0.41$, $p = 0.09$) were observed.

4. Discussion

Our results show that long stays in ICU in COVID-19 patients are associated with severe short-term sequelae including severe muscle function impairment, exercise capacity limitations and low quality of life. These results emphasize the severe debilitating consequences of COVID-19 as recently underlined (Belli et al., 2020).

In contrast, we observed a large and rapid recovery in exercise capacity among COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients rehabilitated after ICU admission due to respiratory failure as well as large improvements in muscle strength, balance and psychosocial status suggesting that PR might limit post-traumatic stress disorder in this population. Hence, our results provide support for the recent guidelines proposed for rehabilitation in COVID-19 patients (Spruit et al., 2020). COVID-19 patients showed significantly greater improvement in 6-min walking distance for a similar PR program compared to non-COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. This recovery was probably related to PR but also to the natural recovery process of the disease. Another important finding was that the earlier PR was introduced post-ICU and the longer the duration of PR, the better patients recovered their physical capacity. This observation corroborates previous results in COPD and respiratory failure patients emphasizing the need for early PR following ICU (Chou et al., 2019).

Our study has several limitations, firstly the small sample size of COVID-19 patients that were rehabilitated, secondly the lack of a control group of COVID-19 patients post-ICU who were not rehabilitated and thirdly the availability of 6MWT data only post-PR in the group of non-COVID-19 patients retrospectively analyzed as comparative group.

In conclusion, compared to non-COVID-19 respiratory patients, severe COVID-19 patients needed prolonged ICU stay and intubation, therefore had more functional impairment post-ICU, but recovered better following PR. However, the recovery was limited with significant physical and psychosocial impairment remaining, possibly requiring longer rehabilitation, but the sooner patients were admitted post-ICU, the better they recovered. This suggests that some aspects of PR could

be initiated while in the ICU or the pulmonary ward. Further controlled and long-term studies are required to better understand the role of PR post-COVID-19.

Author contributions

YAC, FH, SV, DV and SM collected data and performed analysis. YAC, SV, FH, JLP and DV wrote the manuscript. All authors critically reviewed the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Study funding

This research did not receive any specific funding from agencies or organizations in the public, commercial, or not-for-profit sectors. YAC received a PhD grant from CIFRE ANRT.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- Belli, S., Balbi, B., Prince, I., et al., 2020. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *Eur. Respir. J.* (In press).
- Chou, W., Lai, C., Cheng, K., et al., 2019. Effectiveness of early rehabilitation on patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure in intensive care units: a case-control study. *Chron Respir Dis.* Jan-Dec 16, 1479973118820310.
- Polastri, M., Nava, S., Clini, E., et al., 2020. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *Eur. Respir. J.* 55 (6), 2001822.
- Puhan, M.A., Scharplatz, M., Troosters, T., et al., 2005. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir. Res.* 8 (June (1)), 54, 6.
- Rochester, C., Vogiatzis, I., Holland, A., et al., 2015. An official american thoracic society/european respiratory society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. This official policy statement of the american thoracic society (ats) and the european respiratory society (ers) was approved by the ats board of directors, october 2015, and by the ers science council, september 2015. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192 (11), 1373–1386.
- Spruit, M., Holland, A., Singh, S., et al., 2020. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a european respiratory society and american thoracic society-coordinated international task force. *Eur. Respir. J.* (In press).
- Thomas, P., Baldwin, C., Bissett, B., et al., 2020. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J. Physiother.* 66 (2), 73–82.
- Vitacca, M., Lazzeri, M., Guffanti, E., et al., 2020. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 90 (2), 10.4081.
- Wu, Z., McGoogan, J.M., 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J. Am. Med. Assoc.* 323 (13), 1239–1242.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

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



Original Research

The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study

Yara Al Chikhanie^{a,b}, Daniel Veale^{a,b}, Samuel Verges^{b,1,*}, Frédéric Hérent^{a,b,1}

^a Cardiopulmonary Rehabilitation Centre Dieulefit Santé, Dieulefit, Rhône-Alpes, France

^b HP2 Laboratory, INSERM U1042, Grenoble Alps University, Grenoble, France



ARTICLE INFO

Keywords:

Nasal high flow
Interstitial lung disease
Endurance time
Physiological response
Functional symptoms

ABSTRACT

Background and objectives: Patients with interstitial lung disease (ILD) experience early symptoms of dyspnoea and leg fatigue during exercise together with severe and rapid oxygen desaturation. Heated and humidified nasal high flow oxygen (NHF) has been proven to enhance exercise endurance and physiological parameters in COPD patients. This study aims to evaluate the effect of NHF on exercise tolerance in ILD patients.

Methods: Twenty-five patients (10 female) with severe ILD performed three constant-load (70% maximal workload) cycling tests to exhaustion under different breathing conditions: room air, oxygen supplementation (4 L min⁻¹ O₂) and NHF (inspiratory O₂ fraction 0.5, 30–50 L min⁻¹, heated 34 °C and humidified).

Results: Endurance time was significantly longer with NHF (618 ± 297 s) compared to O₂ (369 ± 217 s, p < 0.001) and room air (171 ± 76 s, p < 0.001). Kinetics of oxygen desaturation, chronotropic response, dyspnoea and leg fatigue sensations were delayed with NHF. At exhaustion with NHF, compared to the two other conditions, oxygen desaturation was less severe while heart rate, dyspnoea and leg fatigue were similar.

Conclusion: NHF significantly improved endurance time, physiological parameters and sensations during exercise in severe ILD patients. NHF may be useful to improve functional capacities and facilitate pulmonary rehabilitation in ILD.

1. Introduction

Interstitial lung disease (ILD) represents a heterogeneous group of rare disorders that include more than 200 entities characterized by inflammation and/or fibrosis of the lung parenchyma [1]. ILD can lead to progressive symptoms of dyspnoea, cough, and exercise intolerance [2,3]. Among those with advanced fibrotic ILD, severe hypoxemia is common [4]. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common ILD, affecting five million persons worldwide [5,6]. IPF is a progressive, irreversible, and fatal fibrosing lung disease with a median survival of 2–5 years from diagnosis [7].

Clinical guidelines on the management of ILDs are subject to limitations imposed by current gaps in knowledge. In recent years, there have been controlled trials leading to the approval of two antifibrotic

agents for the treatment of IPF [8,9]. Important priorities for individuals with fibrotic ILD include improving dyspnoea, exercise capacity, and health-related quality of life [10]. Supplemental oxygen is commonly prescribed in routine clinical practice with these goals in mind [11,12]. However, several studies have failed to identify symptomatic or physiological benefits of oxygen therapy in ILD [13,14].

Patients requiring a high inspiratory oxygen fraction (FIO₂) are hampered by the available oxygen delivery systems: the nasal cannula, a low-flow system geared to the oxygen requirement at rest and with limited activity. However, at high flows (e.g., 6 L min⁻¹), the nasal cannula is poorly tolerated because of nasal dryness, crusting, and epistaxis [15]. Heated and humidified nasal high-flow oxygen therapy (NHF, also known as high-flow nasal cannula, or nasal high flow) has become a promising novel approach to respiratory support in clinical

Abbreviations: ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NHF, nasal high flow; FIO₂, fraction of inspired oxygen; HR, heart rate; NIRS, near-infrared spectroscopy; SpO₂, pulse oxygen saturation; SmO₂, muscle oxygen saturation; K-BILD, King's brief interstitial lung disease questionnaire; VM, Venturi-Mask.

* Corresponding author. Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Univ. Grenoble Alpes UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, CS 10217, 38043, Grenoble cedex 9, France.

E-mail address: sverges@chu-grenoble.fr (S. Verges).

¹ Both last authors share senior authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106523>

Received 23 January 2021; Received in revised form 1 May 2021; Accepted 26 June 2021

Available online 29 June 2021

0954-6111/© 2021 Published by Elsevier Ltd.

settings for respiratory patients. Multiple physiological benefits of NHF have been demonstrated, such as providing stable inspiratory oxygen concentration [16], increasing tidal volumes [17], washing out dead space [18], reducing work of breathing [19], allowing sufficient humidification [20], and positive airway pressure effect [21]. NHF has been shown to provide greater clinical benefits than conventional oxygen therapy in COPD patients [22]. During exercise, the observed clinical effects of NHF in patients with COPD include improvements in exercise tolerance, oxygenation, dyspnoea and muscle function [23–26]. The indication for NHF is mainly hypoxemia with a need for long-term oxygen therapy with an FiO_2 higher than 40% or a flow rate $\geq 4 \text{ L min}^{-1}$. NHF studies in ILD have shown reduced breathing rate at rest [17] and reduced short-term mortality rate in acute respiratory failure [27]. Only one study evaluated the effect of NHF during exercise in patients with fibrotic ILD and reported no significant improvement in exercise endurance with NHF compared to conventional oxygen therapy with a Venturi-Mask (VM) [28]. Further investigations are however required to determine the functional and physiological consequences of NHF applied during exercise in ILD patients.

This study aims to evaluate the effect of NHF versus standard 4 L min^{-1} oxygen supplementation in ILD patients during exercise. We hypothesize that NHF would increase endurance time in ILD patients while improving physiological responses and symptoms compared to both room air and oxygen supplementation.

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty-five patients with a diagnosis of ILD confirmed by clinical and imaging data were recruited before initiating a pulmonary rehabilitation program in our institution. All subjects were fully informed about the study and signed a written informed consent before inclusion. This study was approved by a French ethics committee (CPP SUD-EST II, IDRCB number: 2019-A02104-53) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Study design

The patients performed two testing sessions over two consecutive days. The first testing session consisted in a cardiopulmonary exercise test in room air to determine maximal cycling exercise responses. The protocol consisted of a 1-min warm-up at 10 W followed by 10 W increment every minute until symptom limitation. During the second testing session, the patients performed three endurance cycling tests at 70% of the maximal workload recorded during the first testing session (with an initial 30-sec warm-up at 0 W), in the following order: a first test while breathing room air, a second one breathing supplemental oxygen (4 L min^{-1} , nasal cannula, which is the highest flow tolerated in many patients under oxygen therapy [15,29]) and a third one using NHF. A 1-h recovery period was allowed between two tests. Since the second and third exercise tests were expected to last longer and therefore to induce more fatigue, they were performed successively following the room air test. The tests took place between 1:30 p.m. and 5 p.m. The patients were told the second and third tests were performed to assess the effect of oxygen supplementation but the principle of NHF was not explained to circumvent a placebo effect. The endurance cycling tests ended when the patient could not maintain a pedalling frequency $>60 \text{ rpm}$ or cycled for 20 min. NHF was provided through nasal cannula by an AIRVO™2 system (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand). High flow oxygen supply was heated at 34°C , 100% humidified and delivered with high flow between 30 and 40 L min^{-1} (depending on the patient's highest tolerated flow). A minimal expiratory positive pressure between 1.5 and $5.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ was assured using adapted nasal cannulas. FiO_2 was fixed at 0.5 based on previous studies in COPD [30,31] and ILD [28] patients during exercise.

2.3. Measurements

Subjects exercised on a computer-controlled electronically-braked cycle ergometer (Medisoft ergometer, Leeds, United Kingdom). Pulse oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR) were measured continuously (Onyx Vantage 9590 fingertip pulse oximeter, Nonin, Plymouth, USA). Dyspnoea and leg fatigue were assessed with a 0–10 category Borg scale [32]. Muscle oxygenation (SmO_2) of the right *rectus femoris* was assessed using a previously validated near infra-red spectroscopy system (NIRS, Humon hex, Boston, USA) [33]. The *rectus femoris* was chosen as the muscle to monitor in order to minimize fibre movement since this is the area of the leg where the fibres would remain most stable [33]. Quality of life was assessed using the validated King's brief interstitial lung disease questionnaire (K-BILD) [34].

2.4. Statistical analysis

Power assessment for the primary outcome (change in exercise endurance) was based on a minimum expected improvement of 50% with NHF versus room air. With an α level of 5% and power of 90%, 20 patients were required. To account for potential drop-outs, 25 patients were recruited. In order to assess the effect of the conditions (room air versus oxygen supplementation versus NHF) on exercise endurance, a one-way ANOVA with Tukey post-hoc comparison was performed. In order to assess the effect of the condition on physiological responses and sensations during exercise, two-way (time \times conditions) ANOVA for repeated measurements with Tukey post-hoc comparison was performed for each dependent variable. Correlations were evaluated by Pearson coefficient. For all statistical analyses, a two-tailed alpha level of 0.05 was used as the cut-off for significance. Data are presented as mean \pm SD. All statistical procedures were performed on SPSS software (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY).

3. Results

3.1. Participants' characteristics (Table 1)

Seventy two percent of participants had IPF. Overall, patients had severely impaired lung function and low quality of life. Seventy two percent of them were under long-term oxygen therapy.

3.2. Effect of NHF on exercise endurance time

Individual and group changes in endurance time are provided in

Table 1
Characteristics of the ILD patients.

	n or mean \pm SD
Disease category	18 IPF/7 other
LTOT	18 yes/7 no
Sex	15 σ /10 φ
Age (years)	72.8 \pm 6.7
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	25.2 \pm 5.7
K-BILD	55.9 \pm 22.0
FVC (% predicted)	62.2 \pm 19.6
FEV1 (% predicted)	67.5 \pm 22.0
DLCO (% predicted)	55.6 \pm 24.5
PaO_2 (kPa)	8.3 \pm 1.4

Data are mean \pm SD or n. IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; other: one lymphangiomyomatosis, one dermatomyositis, one silicosis, one scleroderma, 2 hyper-sensibility and one genetic mutation; LTOT: long term oxygen therapy; BMI, body mass index; K-BILD, King's brief interstitial lung disease questionnaire; FVC, forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in the 1st second. DLCO: lung diffusing capacity for carbon monoxide; PaO_2 : arterial oxygen partial pressure.

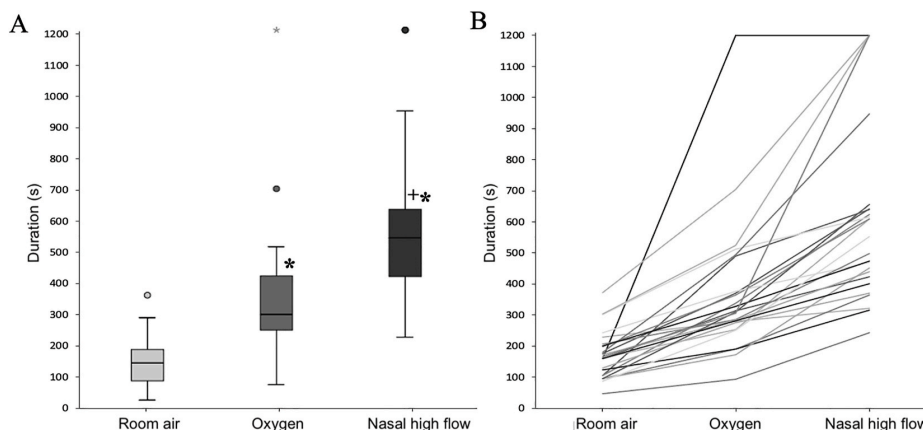


Fig. 1. Exercise duration under three different conditions of oxygen supply (room air, standard oxygen supply at 4 L min⁻¹ and nasal high flow oxygen supply heated humidified and with an inspired oxygen fraction of 0.5). Panel A, box plot for the whole group of patients; Panel B, individual cycling durations. Box plot anatomy: the horizontal line inside the box represents the median, the upper and lower lines of the box represent the upper and lower quartiles, and the highest and lowest lines at the end of the vertical represent the maximum and minimum endurance time. Points outside the boxplot reflect the extreme values. * significantly different compared to room air (p < 0.001); + significantly different compared to standard oxygen supplementation (p < 0.001).

Fig. 1. Patients' endurance time was significantly improved by oxygen supplementation compared to room air and by NHF compared to oxygen supplementation. Endurance time was improved by 216 ± 285% under 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and by 361 ± 391% under NHF compared to room air. All patients had longer endurance time under 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and even longer under NHF compared to room air. Twenty-four and 18 out of 25 patients had an increase in endurance time >100 s with NHF and oxygen supplementation compared to room air, respectively. Twenty-two out of 25 patients had an increase in endurance time >100 s with NHF compared to 4 L min⁻¹ oxygen supplementation. One patient cycled for 20 min (the limit of the protocol) under oxygen supplementation and NHF, three other patients cycled for 20 min under NHF.

room air (Fig. 2). SpO₂ stayed higher during the whole test, at iso-time and at the end of the test, with NHF compared to 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and room air. Under NHF, SpO₂ at exhaustion was >90% in 17 patients (68%).

At rest, HR was lower under 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and NHF compared to room air (Fig. 3). This was also true at iso-time, but the three tests ended at similar HR.

3.3. Effect of NHF on physiological responses

Pulse and muscle oxygen saturation at rest were higher under 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and even higher under NHF compared to

3.4. Effect of NHF on dyspnoea and leg fatigue perception

At rest, dyspnoea and leg fatigue sensations were similar between the three conditions and then they increased during exercise (Fig. 4). Dyspnoea and leg fatigue sensations were less severe at iso-time under 4 L min⁻¹ oxygen supplementation compared to room air and further less with NHF, but the tests ended with similar levels of dyspnoea and leg fatigue under the three conditions. Sixteen patients (64%) ended their NHF test with greater leg fatigue or lesser dyspnoea compared to the end of the test with 4 L min⁻¹ oxygen supplementation. The other nine

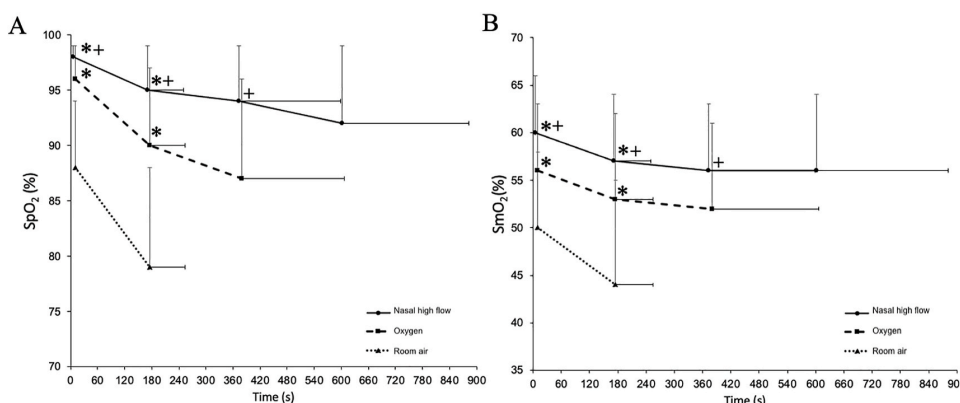


Fig. 2. Pulse and muscle oxygen saturation under three different conditions of oxygen supply (room air, standard oxygen supply at 4 L min⁻¹ and nasal high flow oxygen supply heated humidified and with an inspired oxygen fraction of 0.5). Panel A, pulse oxygen saturation (SpO₂); Panel B: muscle oxygen saturation (SmO₂). The four time points (and horizontal SD bars) correspond for each individual to rest, end of the ambient air condition, end of the oxygen supplementation condition and end of the NHF condition. * significantly different compared to room air (p < 0.05); + significantly different compared to standard oxygen supplementation (p < 0.05).

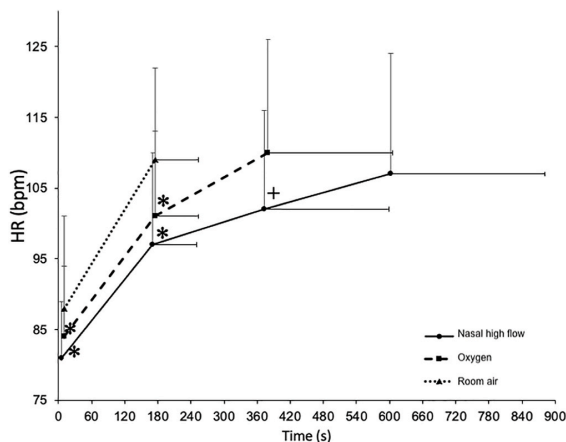


Fig. 3. Heart rate (HR) under three different conditions of oxygen supply (room air, standard oxygen supply at 4 L min⁻¹ and nasal high flow oxygen supply heated humidified and with an inspired oxygen fraction of 0.5). The four time points (and horizontal SD bars) correspond for each individual at rest, end of the ambient air condition, end of the oxygen supplementation condition and end of the NHF condition. * significantly different compared to room air ($p < 0.05$); + significantly different compared to standard oxygen supplementation ($p < 0.05$).

patients (36%) ended their NHF test with the same leg fatigue and dyspnoea levels as the end of their test with 4 L min⁻¹ oxygen supplementation.

4. Discussion

Our results show that cycling endurance time is prolonged using standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and furthermore under NHF in severe ILD patients. This greater exercise endurance with NHF is associated with less reduction in SpO₂ and SmO₂ and delayed increase in HR and dyspnoea and leg fatigue sensations. These results suggest that NHF may be a useful tool to improve functional capacities in ILD patients.

The increase in dyspnoea and leg fatigue was significantly delayed and less severe at iso-time with NHF compared to both 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and room air conditions. This may be due to a larger

inspiratory oxygen supply (i.e. higher FiO₂) and subsequent improvement in arterial blood oxygenation and oxygen delivery to the muscles as demonstrated by arterial and muscle oxygen saturation measurements. Interestingly, this study demonstrates the low muscle oxygenation of ILD patients both at rest (50 ± 8%) and at end of exercise (44 ± 11%) compared to both healthy subjects (usually >60%) and patients with COPD and chronic heart failure (usually >55%) under room air [35]. The lower HR at isotime with NHF also indicates that a lower chronotropic response and cardiac output increase were required for a given submaximal exercise intensity, therefore contributing to improved sensations and greater cardiorespiratory reserve to cycle longer. Meanwhile, HR was similar at the end of the three tests, suggesting that patients provided similar effort and reached the same maximal cardiovascular responses in the three tests. They also ended the three tests with the same levels of dyspnoea and leg fatigue further suggesting that they provided maximal effort in the three tests. Most patients ended the NHF test with higher leg fatigue or lower dyspnoea level compared to standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation, suggesting they were able to recruit their muscles to a greater level before being limited by dyspnoea as compared to exercise condition with standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation.

Patients expressed comfort that can be resulting from the humidified and heated delivery system and the high flow that can reduce respiratory rate together with the potential beneficial effect of continuous positive pressure. Indeed, based on the literature of the NHF delivery system, heat and humidification reduce dryness and add comfort to breathing [36]. The high flow rate may also decrease physiological dead space by flushing expired carbon dioxide from the upper airway, a process that may partly explain the decrease in the work of breathing [37]. In patients with acute respiratory failure of various origins, NHF has been shown to result in better comfort and oxygenation than standard oxygen therapy delivered through a face mask [38,39]. Hence, although the present study cannot distinguish the respective role of each mechanism, the large FiO₂, the high flow of air delivery as well as the heating and humidifying of the air delivered are all factors potentially contributing to the improved exercise tolerance in severe ILD patients.

Previous studies have evaluated the effect of NHF on endurance time in COPD patients [24,40,41] showing that NHF led to longer endurance time than VM, exceeding the minimal clinically significant difference of 100 s [42]. In our study, the effect of NHF is greater than the one observed in the COPD studies mentioned above which might be due to differences in disease related pathophysiological manifestations (obstructive *versus* restrictive diseases) and exercise desaturation

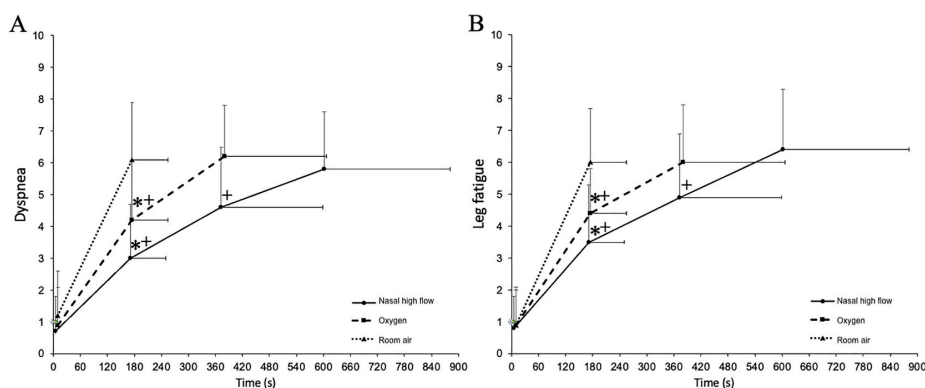


Fig. 4. Dyspnoea and leg fatigue perception assessed with a 0–10 category Borg scale under three different conditions of oxygen supply (room air, standard oxygen supply at 4 L min⁻¹ and nasal high flow oxygen supply heated humidified and with an inspired oxygen fraction of 0.5). Panel A, dyspnoea; Panel B: leg fatigue. The four time points (and horizontal SD bars) correspond for each individual at rest, end of the ambient air condition, end of the oxygen supplementation condition and end of the NHF condition. * significantly different compared to room air ($p < 0.05$); + significantly different compared to standard oxygen supplementation ($p < 0.05$).

(known to be generally more severe in ILD than in COPD patients [43]) between COPD and ILD [44] but also to the difference in methods since we compared NHF to room air and the standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation by nasal cannula. Only one previous study evaluated the effect of NHF on endurance time in ILD patients by comparing NHF (FiO₂ 0.5) to VM (15 L min⁻¹, FiO₂ 0.5) in a small group of ILD patients [28]. In that study, no significant difference in endurance time was found in the whole group of patients, but in a subgroup of responders NHF induced greater improvement in exercise endurance than VM. These results suggested that the larger FiO₂ is the main mechanism underlying the improvement in exercise tolerance with NHF, despite other specificities of NHF (i.e. high-flow, humidification, heating, positive end-expiratory pressure) that may provide additional benefits. Our study, by comparing the use of NHF to usual oxygen supplementation strategies, i.e., standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation through nasal cannula, demonstrates for the first time a large improvement in exercise tolerance induced by heated humidified high-flow oxygen delivery through nasal cannula. These pilot data cannot however determine the mechanisms underlying this improvement in exercise endurance.

As regards to clinical implications, we proved that NHF can lead to longer endurance time compared to standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation and room air, while improving physiological parameters and functional symptoms. Further studies are needed to evaluate the effect of using NHF during exercise training in the context of pulmonary rehabilitation in ILD patients, since it has been proven effective in severe COPD pulmonary rehabilitation [39,45].

This study has several limitations. Firstly, the non-blinded setting could create a placebo effect. This potential bias was reduced by providing no information to the patients regarding the effect of NHF. Secondly, the non-randomized order of the tests may induce a learning effect or may lead to fatigue accumulation. Since patients started the three tests with the same level of dyspnoea and leg fatigue, this suggests that the 1-h break was sufficient to recover from one exercise test to another. In addition, if fatigue may have accumulated from one test to another, it would have led to an underestimation of the effect of NHF compared to room air and standard 4 L min⁻¹ oxygen supplementation. Despite this potential fatigue effect, the improvement in cycling endurance with NHF was substantially larger than the minimal clinically significant difference of 100 s [42]. Thirdly, it could be suggested that higher oxygen flow should have been used (e.g., 6–10 L min⁻¹) to compare the effect of high flow humidified heated delivery system. Four-litre oxygen supplementation was chosen however as being the highest flow usually tolerated by patients based on our experience and previous observations [15,29]. Fourthly, ventilation and respiratory mechanics could not be measured in the present study and should be evaluated in future studies to further clarify the mechanisms leading to better exercise tolerance with NHF in ILD patients.

In conclusion, these preliminary results show that NHF improves exercise endurance in ILD patients while reducing dyspnoea and leg fatigue sensations, and correcting oxygen saturation. Future studies are needed to clarify the effect of NHF on exercise responses but also to determine whether NHF may be a useful tool for facilitating exercise training in this population of respiratory patients.

Guarantor

YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions

YAC, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Financial/nonfinancial disclosures

YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology.

Credit author statement

YAC collected data, FH, DV, SV supervised the study, YAC, FH, DV, SV analyzed data, YAC, FH, DV, SV wrote the article, YAC, FH, DV, SV critically reviewed the article, YAC, FH, DV, SV read and agreed on the article.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106523>.

References

- [1] T. King Jr., Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 (2005) 268–279.
- [2] R. Tinghe, P. Noble, Inflammation in the pathogenesis of interstitial lung disease, in: M. Schwarz, T. King (Eds.), *Interstitial Lung Disease, fifth ed.*, People's Medical Publishing House, Shelton (CT), 2011, pp. 281–314.
- [3] A. Holland, Exercise limitation in interstitial lung disease mechanisms, significance and therapeutic options, *Chron. Respir. Dis.* 7 (2010) 101–111.
- [4] J. Du Plessis, S. Fernandes, R. Jamal, et al., Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD, *Respirology* 23 (2018) 392–398.
- [5] E. Meltzer, P. Noble, Idiopathic pulmonary fibrosis, *Orphanet J. Rare Dis.* 3 (2008) 8.
- [6] G. Ragu, D. Weycker, J. Edelsberg, et al., Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174 (2006) 810–816.
- [7] G. Ragu, H.R. Collard, J.J. Egan, et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (2011) 788–824.
- [8] T. King Jr., W.Z. Bradford, S. Castro-Bernardini, et al., A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 2083–2092.
- [9] D.P. Tashkin, M.D. Roth, P.J. Clements, et al., Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial, *Lancet Respir. Med.* 4 (2016) 708–719.
- [10] J. Swigris, K. Brown, R. Abdulqawi, et al., Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases, *Eur. Respir. Rev.* 27 (2018) 180075.
- [11] J. Morisset, C. Ryerson, K. Johansson, Oxygen prescription in interstitial lung disease: 2.5 billion years in the making, *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14 (2017) 1755–1756.
- [12] R. Frank, S. Hicks, A. Duck, et al., Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur. Respir. J.* 40 (2012) 269–270.
- [13] E. Bell, N. Cox, N. Goh, et al., Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review, *Eur. Respir. Rev.* 26 (2017) 160080.
- [14] W. Douglas, J. Ryu, D. Schroeder, Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (2000) 1172–1178.
- [15] C. Scanlan, A. Heuer, *Medical Gas Therapy, eighth ed.*, Egan's fundamentals of respiratory care, St Louis, MO, 1999, pp. 737–770.
- [16] J. Ritchie, A. Williams, C. Gerard, et al., Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures, *Anaesth. Intensive Care* 39 (2011) 1103–1110.
- [17] J. Bräunlich, D. Beyer, D. Mai, et al., Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients, *Respiration* 85 (2013) 319–325.
- [18] W. Möller, G. Celik, S. Feng, et al., Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models, *J. Appl. Physiol.* 118 (2015) 1525–1532.
- [19] F. Vargas, M. Saint-Leger, A. Boyer, et al., Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects, *Respir. Care* 60 (2015) 1369–1376.
- [20] Y. Chikata, M. Izawa, N. Okuda, et al., Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices: a bench study, *Respir. Care* 59 (2014) 1186–1190.
- [21] R. Parke, S. McGuinness, M. Eccleston, Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure, *Br. J. Anaesth.* 103 (2009) 886–890.

- [22] M. Nishimura, High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects, *Respir. Care* 61 (2016) 529–541.
- [23] J. Fraser, A. Spooner, K. Dunster, et al., Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial, *Thorax* 71 (2016) 759–761.
- [24] S. Cirio, M. Piran, M. Vitacca, et al., Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation, *Respir. Med.* 118 (2016) 128–132.
- [25] M. Okuda, M. Kashio, N. Tanaka, et al., Nasal high-flow oxygen therapy system for improving sleep-related hypoventilation in chronic obstructive pulmonary disease: a case report, *J. Med. Case Rep.* 8 (2014) 341.
- [26] W. Chatila, T. Nugent, G. Vance, et al., The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease, *Chest* 126 (2004) 1108–1115.
- [27] A. Vianello, G. Arcaro, B. Molena, et al., High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, *Ther. Adv. Respir. Dis.* 13 (2019) 1–13.
- [28] A. Suzuki, M. Ando, T. Kimura, et al., The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial, *BMC Pulm. Med.* 20 (2020) 51.
- [29] G. Chanques, J.M. Constantin, M. Sauter, et al., Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients, *Intensive Care Med.* 35 (2009) 996–1003.
- [30] S. Ulrich, E. Hasler, S. Müller-Mottet, et al., Mechanisms of improved exercise performance under hyperoxia, *Respiration* 93 (2017) 90–98.
- [31] G.L. Snider, Enhancement of exercise performance in COPD patients by hyperoxia, *Chest* 122 (2002) 1830–1836.
- [32] G. Borg, Psychophysical bases of perceived exertion, *Med. Sci. Sports Exerc.* 14 (1982) 377–381.
- [33] P. Farzam, Z. Starkweather, M. Franceschini, Validation of a novel wearable, wireless technology to estimate oxygen levels and lactate threshold power in the exercising muscle, *Physiol. reports* 6 (2018) 7.
- [34] V. Cottin, M. Wapenaar, C. Khouatra, et al., Validation du questionnaire de santé K-BILD au cours des pneumopathies interstitielles diffuses, *Rev Mal Resp* 32 (2015) 185.
- [35] M. Miles, A. Rodrigues, S. Tajali, et al., Muscle and cerebral oxygenation during cycling in chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review, *Chron. Respir. Dis.* 18 (2021) 1–18.
- [36] E. Cuquemelle, T. Pham, J.F. Papon, et al., Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure, *Respir. Care* 57 (2012) 1571–1577.
- [37] T. Pham, L. O'Malley, S. Mayfield, et al., The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis, *Pediatr. Pulmonol.* 50 (2015) 713–720.
- [38] S. Maggiore, F. Idone, R. Vaschetto, et al., Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190 (2014) 282–288.
- [39] O. Roca, J. Riera, F. Torres, J.R. Masclans, High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure, *Respir. Care* 55 (2010) 408–413.
- [40] M. Vitacca, M. Paneroni, E. Zampogna, et al., High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial, *Phys. Ther.* 100 (2020) 1249–1259.
- [41] D. Silvana, R. Nicolás, G. Elena, et al., The high flow nasal cannula improves the exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomized, crossover clinical trial, *RAMR* 1 (2019) 16–26.
- [42] L. Puente-Maestu, P. Palange, R. Casaburi, et al., Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy : an official ERS statement, *Eur. Respir. J.* 47 (2016) 429–460.
- [43] J.P. Du Plessis, S. Fernandes, R. Jamal, et al., Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD, *Respirology* 23 (2018) 392–398.
- [44] C. McDonald, Exercise desaturation and oxygen therapy in ILD and COPD patients: similarities, differences and therapeutic relevance, *Respirology* 23 (2018) 350–351.
- [45] L.F. Tung, S.Y. Shen, H.H. Shih, et al., Effect of high-flow nasal therapy during early pulmonary rehabilitation in patients with severe AECOPD: a randomized controlled study, *Respir. Res.* 21 (2020) 84.

**Annexe 3 : Article publié dans European Journal of Physical and Rehabilitation
Medicine**

**European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine
EDIZIONI MINERVA MEDICA**

ARTICLE ONLINE FIRST

**This provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance.
A copyedited and fully formatted version will be made available soon.
The final version may contain major or minor changes.**

**Predictors of changes in 6-min walking distance following
pulmonary rehabilitation in COPD patients: a retrospective
cohort analysis**

Yara AL CHIKHANIE, Sébastien BAILLY, Daniel VEALE, Frédéric HÉRENGT, Samuel
VERGÈS

European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 2021 Nov 08

DOI: 10.23736/S1973-9087.21.07059-3

Article type: Original Article

© 2021 EDIZIONI MINERVA MEDICA

Article first published online: November 8, 2021

Manuscript accepted: October 28, 2021

Manuscript revised: October 5, 2021

Manuscript received: May 7, 2021

Subscription: Information about subscribing to Minerva Medica journals is online at:

<http://www.minervamedica.it/en/how-to-order-journals.php>

Reprints and permissions: For information about reprints and permissions send an email to:

journals.dept@minervamedica.it - journals2.dept@minervamedica.it - journals6.dept@minervamedica.it

EDIZIONI MINERVA MEDICA

Predictors of changes in 6-min walking distance following pulmonary rehabilitation in COPD patients: a retrospective cohort analysis

Running title : Predictors of response to COPD pulmonary rehabilitation

Yara Al Chikhanie^{1,2}, Sébastien Bailly², Daniel Veale^{1,2}, Frédéric Hérenge^{1,2*}, Samuel Verges^{2*}

¹Cardiopulmonary rehabilitation center Dieulefit Santé, Dieulefit, Rhône-Alpes, France.

²Univ. Grenoble. Alps, Inserm U1300, CHU Grenoble Alps, Hp2, 38000 Grenoble, France

* Both last authors share senior authorship

Corresponding Author:

Dr. Samuel Verges

Laboratoire HP2 (U1042 INSERM), Univ. Grenoble Alpes

UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9,

France

E-mail: sverges@chu-grenoble.fr

Summary conflict of interest statements: all authors have no conflict of interest to declare

Funding information: YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the

French national association for research and technology.

Word count: text 3127 words, abstract 213 words, 30 references, 6 tables.

ABBREVIATIONS LIST

PR: pulmonary rehabilitation

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

6MWD: six-minute walking distance

6MWT: six-minute walking test

BMI: body mass index

SpO₂: oxygen saturation

HR: heart rate

MCID: minimal clinically significant difference

TLC: total lung capacity

FEV1: forced expiratory volume in the first second

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, 6-min walking test, responders and non-responders.

ABSTRACT

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) is fundamental in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) management but not all patients may show functional benefits from PR.

Aim: The aim of this study was to identify predictors of non-response in functional capacity to PR.

Design: Observational study.

Setting: Inpatient pulmonary rehabilitation center.

Population: COPD patients.

Methods: This single center study is a retrospective analysis of data in COPD patients admitted to a PR center between January 2012 and December 2017. Post-PR change in 6-min walking distance (6MWD) was used to determine the functional response to PR. Patients characteristics and pre-PR 6-min walking test responses were analyzed to determine factors associated with post-PR changes in 6MWD.

Results: Data from 835 patients were analyzed as well as a subgroup of 190 patients with additional variables available. Eighty percent of the patients showed clinically significant 6MWD improvement post-PR. The predictors of 6MWD response to PR were age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea and long-term oxygen therapy. Older patients, longer pre-PR 6MWD, higher pre-PR end-of-test dyspnea score and the use of oxygen supplementation were associated with lesser post-PR 6MWD improvement.

Conclusions: This study identified four important clinical variables predicting a lack of 6MWD response to PR. Patients with such clinical characteristics may require specific PR modalities to improve their functional benefit.

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become the third leading cause of death in the world, according to the American national center for health statistics 2016¹. Pulmonary rehabilitation (PR) is a comprehensive intervention designed to improve the physical and psychological condition of people with chronic respiratory disease and is recommended as a fundamental part of the COPD care plan^{2,3}. Daily symptoms, exercise performance and health status generally improve following PR^{4,5}. Increased exercise capacity, as demonstrated by an increase in 6-minute walking distance (6MWD), is possibly the most significant improvement, given its strong association with physical activity, respiratory function, health-related quality of life⁴ as well as with survival⁶. Therefore, 6MWD is considered to be one of the most important outcome measures to evaluate the effects of PR in COPD patients⁷.

However, previous studies have reported that between 33% and 55% of participants had minimal or no improvement in 6MWD following PR⁸⁻¹². Higher body mass index (BMI)⁸, poor lung function^{8,11}, less severe dyspnea¹⁰ and low pre-PR 6MWD⁹ have been suggested as potential predictors of larger post-PR 6MWD improvement. The factors independently associated with clinically significant improvement in 6MWD following PR remain unclear, and further large cohort studies are required to provide a better understanding of individual characteristics that are associated with response to PR in COPD patients. Since financial resources for PR are often limited¹³, identification of responders and non-responders is essential for cost-effectiveness measure.

The 6MWD is the primary outcome of the 6-min walking test (6MWT) but other outcomes have been reported as useful, such as oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR) and dyspnea. Exercise-induced desaturation is for instance associated with impaired daily physical activity and worse prognosis¹⁴. Since the 6MWT has been shown to be more sensitive for identifying exercise-induced desaturation than a cycle test¹⁵, it represents a useful testing modality for patients at risk of desaturation. Dyspnea is an important determinant of the 6MWD where it reflects both the pathophysiological mechanisms of exercise limitation¹⁶⁻¹⁷ and the impact of exercise limitation on daily life¹⁸.

The purpose of this study is to evaluate the factors predicting the 6MWD response to PR in COPD patients using a retrospective analysis of a large cohort of COPD patients admitted to PR and taking into account pre-PR patients' characteristics and 6MWT parameters.

MATERIALS AND METHODS

Population

We conducted a single center retrospective analysis of data from COPD patients admitted to the cardiopulmonary rehabilitation center (Dieulefit Santé, Drome, South Eastern France) over a 6-year (period from 2012 to 2017). The study was approved by a French independent ethics committee (ID-RCB number: 2019-A02104-53).

Data were collected from the center's electronic medical record database (Calystène, Eybens France) and from the 6MWT data recording system (BluenightAcor+, Sleepinnov, Moirans, France). The electronic medical record allowed to include COPD patients admitted to the center

and the 6MWT recording system allowed collecting the main outcomes of this evaluation. Cross-analysis of the two data sources yielded 1910 COPD patients. The following factors of exclusion were applied: having data from only one 6MWT, having a rehabilitation duration shorter than 3 weeks¹⁹ or longer than 5 weeks, having 6MWTs with different amounts of oxygen supplementation. After application of the exclusion factors, 835 patients were included for analysis.

Pulmonary rehabilitation

The PR program used in the center was the same over the 6-year period and was conducted according to current recommendations⁵. It consisted in a 3-to-4-weeks in-patient program, with activities 5 days per week: 15-min respiratory exercises, 25-min aerobic training on a cycling ergometer or a treadmill (5 min warm-up, 15 min training, 5 min cool-down), 30-min gym session (upper and lower limbs exercises), 30-min group walk outside, and 30-min muscle strength training. The patients also had sessions of therapeutic education about COPD, oxygen supply, stress management and physical activity. When necessary, they also had nutritional interventions and psychosocial counselling.

Evaluations

The 6MWT was performed in a 40-m hallway according to current recommendations²⁰ without encouragement. SpO₂ and HR were measured using a portable pulse oximeter (NONIN wrist Ox2 model 3150, Plymouth, USA). The data was sent to a bluetooth-connected electronic tablet (Sleepinnov BlueNight Acor+ application, Moirans, France). The 6MWT was conducted at the beginning and at the end of the PR program for each patient. Patients were then classified as

“responders” if they gained ≥ 30 m in 6MWD (the minimal clinically significant difference, MCID⁷) and “non-responders” if they did not, from pre-PR 6MWT to post-PR 6MWT. Oxygen was used during the tests if the patient was already admitted to the center under long term oxygen therapy (LTOT) prescribed by their pneumologist before arrival. Patients under LTOT used oxygen during the PR program as well.

Lung function (total lung capacity (TLC) and forced expiratory volume in the first second FEV₁) was measured at the beginning of the PR program by pulmonary plethysmography (Jaeger MasterScreen Body, Hoechberg, Germany), based on medical prescription only.

A subgroup of 190 patients had additional data for analysis including comorbidities, reasons for admission, physical activity questionnaire (Ricci and Gagnon)²¹, number of hospitalizations in the last year, and the amount of exercise sessions during PR.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as medians (with interquartile range) for the quantitative variables and frequencies (%) for the qualitative variables. A simple imputation method was carried out in case the missing data are few (<5%). Otherwise, a multiple imputation method that was defined according to the observed missing data pattern was implemented. Variables for which the percentage of missing data observed was greater than 60% were not retained for analysis. To compare patients according to their status (responders vs. non-responders), a Chi² test was used for qualitative variables and a non-parametric Mann-Whitney test was used for quantitative variables. To identify factors associated with a probability of responding to the program (i.e. of having a pre- to post-PR 6MWD increase ≥ 30 m), a univariable analysis was performed using a logistic regression model. Variables with a p-value less than 0.30 in the univariable analysis were

then included in a multivariable logistic regression model. The collinearity between factors was tested and, if necessary, was corrected by combining the two highly correlated variables into one, or by keeping the variables with the lesser amount of missing data. Log-linearity was checked for the continuous predictors to choose whether to use the continuous variable or the variable in classes for the analysis. A stepwise selection method was then used for the variable selection in the final multivariable model. Finally, a linear model was applied to evaluate the relation between the gain in 6MWD and the predictors. The forward method was used in continuous 6MWD gain (changes in 6MWD from pre-PR to post-PR) analysis for the selection of predictors and the Bayesian information criteria (BIC) was used to choose the best model. A threshold of 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed by using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Characteristics of the population

Characteristics of the population before starting PR are given in Table 1. The number of females and males was not significantly different, 50% of the population was overweight or obese, most of the patients had moderate to severe COPD with significant impairment in 6MWD.

Response to pulmonary rehabilitation

The PR program lasted for 23 ± 4 days on average. 6MWT responses pre- and post-PR are provided in Table 2. The patients showed a mean significant improvement in 6MWD of 75 ± 35 m post-PR. At admission, 84% of the patients had a 6MWD of less than 80% predicted while at discharge only

60% of them had a 6MWD less than 80% predicted ($p < 0.001$ compared to admission). The lowest SpO₂ during the 6MWT was not significantly different pre- and post-PR, while the maximal HR and the increase in HR were significantly larger and the end-of-test dyspnea was significantly lower post-PR.

Comparison of responders and non-responders

Seventeen percent of patients were non-responders and 83% were responders according to the 30-m MCID. There was no significant difference in gender, BMI, TLC and FEV1 but non-responders were significantly older than responders and were more frequently under LTOT (Table 3).

Pre-PR, non-responders and responders had no significant difference in baseline 6MWD. There was no difference in SpO₂ but the rise in HR was significantly larger in non-responders than in responders. Responders reported less severe dyspnea at the end of the 6MWT.

Post-PR, responders had larger 6MWD compared to non-responders. The SpO₂ drop and the HR increase during the 6MWT were more important post- than pre-PR in responders only, while the lowest SpO₂ and the increase in HR were higher in responders than in non-responders. Compared to pre-PR, non-responders had no significant change in any parameter of the 6MWT post-PR.

Factors associated with non-response

We identified four variables independently related to being responders or non-responders: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea, and the use of LTOT (Table 4).

An increase of 5 years of age decreased the probability of being a responder by 22%. An increase of 10 m of the pre-PR 6MWD decreased the probability of being a responder by 5%. An increase of 1 unit in pre-PR end-of-test dyspnea decreased the probability of being a responder by 16%.

Finally, the need to use oxygen supplementation decreased the probability of being a responder by 70%.

Factors associated with 6MWD change

We identified 4 variables independently associated with the post-PR change in 6MWD: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea, and the use of oxygen supplementation (Table 5).

An increase of 5 years of age decreased the post-PR change in 6MWD by 7.2 m. An increase of 10 m in pre-PR 6MWD decreased the post-PR change in 6MWD by 2.2 m. An increase of 1 unit in pre-PR end-of-test dyspnea decreased the post-PR change in 6MWD by 4.6 m. Finally, the post-PR change in 6MWD decreased by 40.7 m if oxygen supplementation was used.

Subgroup of 190 patients

Characteristics of the subgroup of 190 patients pre-PR are provided in Table 6.

Twenty-two percent were non-responders and 78% were responders. There was no significant difference in age, gender, BMI, TLC, FEV1, comorbidities, number of hospitalizations, physical activity and exercise sessions during PR between the two groups.

Pre-PR, non-responders and responders had no significant difference in 6MWD and physiological responses during the 6MWT.

Post-PR, responders showed a larger increase in 6MWD and in HR during the 6MWT.

Based on multivariable analysis in the subgroup of patients, we identified no additional variables as predictors of 6MWD changes.

DISCUSSION

The main findings are that 83% of the 835 COPD patients admitted for PR were responders to PR on the basis of the 30-m MCID and four main variables independently predicted the 6MWD response to PR: age, pre-PR 6MWD, pre-PR end-of-test dyspnea and the use of oxygen supplementation. These variables predicted whether a patient was a responder or not as well as the absolute change in 6MWD post-PR. When taking into account additional patients' characteristics available in a subgroup 190 patients, no additional predictor of 6MWD changes were identified.

Response to pulmonary rehabilitation

Our results confirm the positive impact of PR on physical capacities with a significant improvement in 6MWD and physiological responses to exercise. However, a number of COPD patients (17%) had no clinically significant improvement. Compared to other studies (see for a review²²), the post-PR 6MWD mean gain of 75 ± 35 m was higher. Indeed, in their meta-analysis on the effect of PR in COPD patients, the weighted mean differences calculated by Lacasse et al. was 48 m (95% CI 32–65 m)²². The sixteen randomized controlled trials included in Lacasse's meta-analysis vary in several important aspects, with in-patient, out-patient, or home-based PR programs of at least four-weeks duration that included exercise therapy with or without any form of education and/or psychological support²². Thus, while multicenter studies allow an overview of the usefulness of PR, but with a heterogeneity in PR and patients characteristics, it may be that a single center study as the present one with large numbers could examine the same diversity of PR responses in a more detailed manner and permit examination of patient heterogeneity in the diversity of response to a uniform program.

The in-patient PR program used in the present study probably includes more sessions than out-patient or home-based PR programs used in several previous studies and also more sessions than the recommended minimum PR program content⁵. The present PR program included education sessions once per week, respiratory therapy every day and several exercise training per day (cycling 30 min, walking 30-60 min, gymnastics 30-45 min, muscle strengthening 30 min). It can therefore be hypothesized that the intense in-patient PR program implemented in the present study was responsible for the relatively large improvement in 6MWD post-PR. It should also be acknowledged that at least part of this larger post-PR improvement in 6MWD could be due to some 6MWT learning effect⁵ since the test was performed only once in clinical practice within this center.

Responders and non-responders

The efficacy of the PR program implemented in this study was also observed in the percentage of non-responders (17%) that was lower than previous studies^{9,23,24}. The percentage of non-responders in other studies was 41%²³ using the 25-m MCID, 30%⁹ and 51%¹¹ using the 30-m MCID and 73%²⁴ using the 54-m MCID. Again, the heterogeneity of the studies makes it difficult to compare the percentage of non-responders. The characteristics of the in-patients PR program used in the present study and especially the amount of exercise training sessions as emphasized above may contribute to this relatively low percentage. Altogether these results emphasize the need to properly evaluate the effect of PR in order to point out those patients without significant benefits.

This study provides insights into the factors associated with the lack of clinically significant 6MWD response to PR: while gender, BMI and lung function did not differ between responders and non-responders, the formers were younger, had a slightly lower pre-PR exercise tolerance with smaller increase in HR and dyspnea during the 6MWT, and post-PR their significant improvement in 6MWD was associated with a larger increase in HR and decrease in SpO₂. These results suggest that responders showed lesser pre-PR cardiorespiratory responses during the 6MWT but were able post-PR to exercise more intensively, with greater cardiac response and more severe hypoxemia likely due to their greater walking speed and therefore locomotor muscle work. Exercise limitations pre-PR leading to reduced 6MWD and cardiorespiratory responses may arise either from physical deconditioning, symptoms during exercise or submaximal exertion. Post-PR, responders may improve their 6MWD due to improvements in cardiorespiratory fitness associated with exercise training, the reduction in symptoms while exercising or a higher motivation leading to maximal exertion during the 6MWT. Greater walking capacities pre-PR might provide smaller margin for further improvement during PR due to potential physiological (cardiorespiratory or muscular factors not able to further improve significantly) or biomechanical (already elevated walking speed) ‘ceiling effect’, as previously reported⁹. High end-of-test dyspnea might indicate greater exercise limitation due to dyspnea and therefore might prevent the patient to benefit from exercise training during PR. This is in accordance with previous results¹⁰ indicating that lesser dyspnea could be a predictor of good PR response. The multivariate analysis also indicated that oxygen therapy was an independent predictor of the post-PR change in 6MWD. This suggests that patients with impaired blood gases requiring the prescription of LTOT by their physicians are less likely to benefit from PR despite the use of oxygen during exercise training sessions. This particular group of patients may require specific attention and optimization of PR program to allow

them improving their physical capacities post-PR. For instance, in patients with severe ventilatory limitations and dyspnea during exercise pre-PR, specific respiratory muscle training sessions could be advised in order to strengthen the respiratory muscles and relieve dyspnea²⁵ and exercise training could be performed with the support of non-invasive ventilation in order to allow the patients to better tolerate exercise training sessions²⁶.

Factors other than those available for the 835 patients could potentially influence the PR responses. Thus, we performed additional analysis in a subgroup of patients who had additional data available regarding their health status and the content of the exercise training program. In this subgroup of 190 patients, neither comorbidities, the number of hospitalizations in the last year, physical activity assessed by a questionnaire nor the reasons for admission to PR and the exercise sessions during PR appeared as independent predictors of post-PR changes in 6MWD. In contrast with previous results⁸, higher BMI was not a predictor of non-response, nor was poor lung function^{8,11}. The fact that self-reported comorbidities which were frequent in our subsample did not influence the response to PR is in accordance with previous findings²⁷ and confirms that COPD patients can benefit from PR independently of their existing cardiovascular or metabolic comorbidities. Therefore, this sub-analysis further supports that age, pre-PR 6MWT responses and the use of oxygen supplementation are the most important predictors of the change in 6MWD post-PR.

While this study demonstrates the importance of pre-PR 6MWT to predict the response to PR, it should be emphasized that the 6MWT alone may not be sufficient to evaluate the clinical impact of PR. In addition to improved exercise performance, the multidimensional benefits of PR can be characterized based on changes in quality of life²⁸, muscle strength²⁹, mood³⁰, anxiety and

depression²⁸. Hence, some patients may not show significant improvement in 6MWD post-PR but still benefit from PR based on other clinical parameters. Therefore, a multidimensional evaluation of the effect of PR should be advised to take into account all its potential benefits for the patients.

Limitations

Firstly, in this retrospective analysis, the 6MWT was the only test available pre- and post-PR, making this an important limitation of the study because only one aspect of the physical effect of PR was evaluated. Secondly, the 6MWT was performed once only, possibly leading to an overestimation of the post-PR improvement in 6MWD. However, this effect was likely the same for all patients, responders and non-responders, and therefore did not influence the identification of predicting factors of post-PR 6MWD changes. Thirdly, several variables characterizing the pre-PR health status were missing in the 835 patients. We could however evaluate the importance of additional factors to predict PR response in a subgroup of patients.

CONCLUSION

PR is an important part of the COPD care plan. The 6MWT is an important test to evaluate the effect of PR because it reproduces physical activity similar to everyday life. The present study confirms the clinical relevance of the 6MWT evaluation since 6MWD, dyspnea along with age and oxygen therapy have been identified as predictors of non-response. Further studies non-response to PR, while taking more variables into account such as psychological evaluation, muscle strength, among others, to provide a multidimensional evaluation of PR non-response and to design potential alternatives.

Guarantor: YAC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects.

Author contributions: YAC, SB, DV, FH, and SV contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Financial / nonfinancial disclosures: YAC has been provided with a PhD funding (CIFRE contract) from the French national association for research and technology.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

REFERENCES

1. National center for health statistics. Health. United States 2015 with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: US Dept Health and Human Services; 2016.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 13–64.
3. Nici L, ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the Integrated Care of The COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 9–18.
4. Ries A, Bauldoff G, Carlin B, et al. Rehabilitation Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S
5. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413
6. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 956–963
7. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, 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: 1447–1478.
8. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1224–1230

9. Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C, et al. Effects on pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respiratory Medicine* 2016; 113: 8-14
10. Garrod R, Marshall J, Barley E, and Jones P.W. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788–794
11. Zanini A, Chetta A, Gumiero F, et al. Six-Minute Walking Distance Improvement after Pulmonary Rehabilitation Is Associated with Baseline Lung Function in Complex COPD Patients: A Retrospective Study. *BioMed Research International* 2013; 2013: 483162
12. Spruit M, Ingrid A, Vanfleteren L, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *ERJ Express* 2015 doi: 10.1183/13993003.00350-2015
13. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014; 43: 1326–1337.
14. van Gestel AJ, Clarenbach CF, Stöwhas AC, et al. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84: 353–359.
15. Poulain M, Durand F, Palomba B, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest* 2003; 123: 1401–1407.
16. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104: 849–857.
17. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 833–838.

18. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, et al. Dyspnea in COPD: relation to the MRC scale with dyspnea induced by walking and cardiopulmonary stress testing. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 112–116.
19. Casey M, Mulkerns A, O'Donnell C, and McDonnell T. Pulmonary rehabilitation in COPD: current practice and future directions. *Intech* 2018
<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71218>
20. Troosters T, Gosselink R, and Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999; 14(2): 270-4.
21. RG; Montreal University, modified by Laureyns and Séné (Clin Interv Aging. 2019; 14: 1503–1514. Published online 2019 Aug 22. doi: 10.2147/CIA.S211568 PMID: 31686795 Cognitive functioning enhancement in older adults: is there an advantage of multicomponent training over Nordic walking? Jean-Jacques Temprado, Marine Julien-Vintrou, Elisa Loddio, Jérôme Laurin, and Rita Sleimen-Malkoun)
22. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
23. Gugg K, and Zwick RH. Non-responders to outpatient pulmonary rehabilitation: a retrospective, controlled cohort study. *Eur Resp J* 2020, 56 (suppl 64) 715; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.715
24. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S, et al. Assessing the impact of pulmonary rehabilitation on functional status in COPD. *Thorax* 2008; 63: 115–121. doi:10.1136/thx.2006.076844

25. Figueiredo R, Azambuja A, Cureau F, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care* 2020; 65: 1189-1201.
26. Da Luz Goulart C, Caruso F, Garcia de Araujo A, et al. Non-invasive ventilation improves exercise tolerance and peripheral vascular function after high-intensity exercise in COPD-HF patients. *Respir Med* 2020; 173: 106173.
27. Mesquita R, Vanfleteren LE, Franssen FME, et al. Objectively identified comorbidities in COPD: impact on pulmonary rehabilitation outcomes. *Eur Respir J* 2015; 46: 545–548.
28. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362–368
29. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, et al. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax* 2014; 69: 525–531.
30. Harrison SL, Greening NJ, Williams JE, et al. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med* 2012; 106: 838–844.

TABLES

Table 1. Characteristics of the population before pulmonary rehabilitation (n = 835)

		n (%) median [Q1 ; Q3]
Sex	Male	438 (52)
	Female	397 (48)
Age (years)		66 [59 ; 74]
LTOT (n, %)		150 (18)
BMI (kg·m ⁻²)		24.9 [21.1 ; 30.0]
BMI classification	underweight (<18.5)	94 (11.3)
	normal (18.5-25)	324 (38.8)
	overweight (25-30)	207 (24.8)
	obese (30-35)	109 (13.1)
	extremely obese (≥35)	101 (12.1)
TLC (% predicted) [†]		106 [89 ; 122]
FEV1 (% predicted)*		53 [36 ; 71]
GOLD classifications*	mild (≥80)	97 (19)
	moderate (50-80)	189 (36)
	severe (30-50)	152 (29)
	very severe (<30)	82 (16)
6-min walking distance (meters)		375 [282 ; 460]
6-min walking distance (% predicted)		61 [48 ; 73]

Data are presented as median [Q1 ; Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; GOLD, global initiative for chronic obstructive lung disease. [†] n = 418 * n = 520

Table 2. Six-minute walking test responses before and after pulmonary rehabilitation

	Pre-rehabilitation	Post-rehabilitation
6-min walking distance (m)	375 [282 ; 460]	460 [370 ; 540] ^S
6-min walking distance (% predicted)	61 [48 ; 73]	75 [62 ; 87] ^S
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 92]	89 [85 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-7 ; 0]	-3 [-7 ; -1] ^S
Maximal HR (bpm)	111 [100 ; 120]	118 [106 ; 128] ^S
Δ HR (bpm)	17 [9 ; 26]	20 [12 ; 31] ^S
End-of-test dyspnea	5 [4 ; 7]	5 [3 ; 6] ^S

Data are presented as median [Q1;Q3]. LTOT, long term oxygen therapy; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Δ SpO₂, drop in oxygen saturation from rest to minimal value; HR, heart rate; Δ HR, increase in heart rate from rest to maximal value. ^S significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

Table 3. Characteristics of responders and non-responders to pulmonary rehabilitation and their physiological responses to the 6MWT pre- and post-rehabilitation

	Non-responders (n=138)	Responders (n=697)
Patients' characteristics		
Gender (male / female)	75 M / 63 F	363 M / 334 F
Age (years)	68 [62 ; 75]	66 [59 ; 74] [§]
LTOT (n, %)	39 (28.3)	111 (15.9) [§]
BMI (kg·m ⁻²)	24.7 [20.9 ; 29.4]	25 [21.1 ; 30.1]
TLC (% predicted) [†]	110 [95 ; 120]	106 [88 ; 123]
FEV1 (% predicted)*	52 [33 ; 70]	53 [36 ; 71]
Pre-rehabilitation 6MWT responses		
6-min walking distance (m)	378 [290 ; 484]	375 [280 ; 455]
6-min walking distance (% predicted)	65 [49 ; 77]	60 [48 ; 72] [§]
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 92]	89 [86 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-4 [-7 ; -1]	-2 [-7 ; 0]
Maximal HR (bpm)	112 [101 ; 124]	110 [101 ; 120]
Δ HR (bpm)	18 [10 ; 29]	17 [9 ; 25] [§]
End-of-test dyspnea	6 [4 ; 7]	5 [3 ; 7] [§]
Post-rehabilitation 6MWT responses		
6-min walking distance (m)	381 [293 ; 480]	475 [395 ; 548] ^{§@}
6-min walking distance (% predicted)	65 [49 ; 78]	76 [65 ; 87] ^{§@}
Lowest SpO ₂ (%)	88 [84 ; 91]	89 [85 ; 92] [§]
Δ SpO ₂ (%)	-4 [-7 ; -1]	-3 [-8 ; -1] [@]
Maximal HR (bpm)	112 [102 ; 128]	118 [107 ; 129] ^{§@}
Δ HR (bpm)	17 [9 ; 26]	22 [12 ; 32] ^{§@}
End-of-test dyspnea	5 [3 ; 7]	5 [3 ; 6]

Data are presented as median [Q1;Q3] or n. LTOT, long term oxygen therapy; BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; Δ SpO₂, change in pulse oxygen saturation from rest to the lowest value; Δ HR, change in heart rate from rest to the highest value. [†] n = 418 * n = 520. [§] significantly different compared to Non-Responders (p < 0.05); [@] significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

Table 4. Factors associated with the probability of being a responder or non-responder assessed by multivariate analysis.

Variable	OR	p-value
Age	0.968	0.001
Pre-rehabilitation 6-min walking distance	0.996	< 0.001
Pre-rehabilitation end-of-test dyspnea	0.886	< 0.001
Use of oxygen during the 6-min walking test	0.363	< 0.001

OR, odds ratio

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

Table 5. Factors associated with the post-rehabilitation change in 6-min walking distance assessed by multivariate analysis.

Variable	β (sd)	p-value
Age	-1.433 (0.184)	< 0.001
Pre-rehabilitation 6-min walking distance	-0.223 (0.018)	< 0.001
Pre-rehabilitation end-of-test dyspnea	-4.602 (0.893)	< 0.001
Use of oxygen during the 6-min walking test	-40.69 (5.472)	< 0.001

Table 6. Characteristics of responders and non-responders and their physiological responses to the 6MWT pre-rehabilitation in a subgroup of patients.

	Non-responders (N=41)	Responders (N=149)
<i>Patients' characteristics</i>		
Sex (male / female)	21 M / 20 F	68 M / 81 F
Age (years)	66 [59 ; 75]	66 [59 ; 74]
BMI (kg·m ⁻²)	22.9 [18.6 ; 29.0]	24.8 [20.8 ; 31.2]
TLC (% predicted)	114 [99 ; 131]	108 [92 ; 127]
FEV1 (% predicted)	45 [33 ; 63]	47 [33 ; 64]
VO ₂ max (ml/min/kg)	15.0 [11.6 ; 18.1]	14.8 [11.7 ; 17.0]
LTOT	13 (32)	26 (17)
Reason for admission		
- Yearly admission for stabilization	36 (88)	130 (87)
- Post-exacerbation	2 (5)	13 (9)
- Pre or Post surgery	3 (7)	6 (4)
Physical activity	6 (25)	15 (15)
Hospitalizations in the past year	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]
Comorbidities		
- Currently smoking	3 (7)	23 (15)
- Cardiovascular	28 (68)	76 (51)
- Sleep apnea	6 (15)	21 (14)
- Chronic renal failure	10 (24)	23 (15)
- Metabolic	24 (59)	73 (49)
- Neurological	5 (12)	12 (8)
- Psychiatric	10 (24)	33 (22)
- Cancer	2 (5)	3 (2)

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

Exercise sessions during PR

- Number of cycling sessions	15 [11 ; 18]	16 [14 ; 18]
- Initial training intensity (Watts)	15 [5 ; 25]	20 [10 ; 30]
- Number of walking sessions	13 [9 ; 14]	13 [10 ; 15]
- Number of gymnastic sessions	13 [9 ; 16]	14 [11 ; 16]

Pre-rehabilitation 6MWT responses

6-min walking distance (m)	450 [311 ; 513]	380 [310 ; 451]
6-min walking distance (% predicted)	73 [49 ; 85]	63 [51 ; 74]
Lowest SpO ₂ value (%)	90 [85 ; 93]	89 [85 ; 91]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-6 ; 0]	-3 [-8 ; 0]
Maximal HR (bpm)	117 [101 ; 129]	109 [100 ; 118]
Δ HR (bpm)	23 [14 ; 35]	18 [11 ; 26]
End-of-test dyspnea	4 [4 ; 4]	3 [3 ; 4]

Post-rehabilitation 6MWT responses

6-min walking distance (m)	432 [295 ; 520]	478 [400 ; 540] [@]
6-min walking distance (% predicted)	72 [52 ; 83]	79 [69 ; 89] ^{§@}
Lowest SpO ₂ (%)	89 [85 ; 91]	89 [83 ; 92]
Δ SpO ₂ (%)	-3 [-6 ; -1]	-4 [-9 ; -1]
Maximal HR (bpm)	122 [109 ; 135]	118 [109 ; 129] [@]
Δ HR (bpm)	20 [10 ; 34]	23 [14 ; 37] [@]
End-of-test dyspnea	6 [3 ; 7]	5 [3 ; 7]

Data are presented as median [Q1 ; Q3] or n. BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; VO2max: maximal inspiratory volume; LTOT: long term oxygen therapy; PR: pulmonary rehabilitation; 6MWT: six-minute walk test; Δ SpO₂, change in pulse oxygen saturation from rest to the lowest value; Δ HR, change in heart rate from rest to the highest value. [§] significantly different compared to Non-responders (p < 0.05). [@]significantly different compared to pre-rehabilitation (p < 0.05)

Annexe 4 : Article publié dans Respiratory Medicine