

SARAH GÉPHINE

**Tolérance à l'effort, capacité fonctionnelle et syndrome de
fragilité : place des tests de terrain dans la maladie
pulmonaire obstructive chronique (MPOC).**

Concepts, mécanismes et réadaptation respiratoire

Thèse présentée

à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval dans le cadre du
programme de doctorat en kinésiologie

à l'École doctorale biologie santé de Lille, Université de Lille pour l'obtention du grade
Philosophiae Doctor (Ph.D).

Sous la direction du

Dr François Maltais, MD – Dr Patrick Mucci, PhD – Dr Didier Saey, PhD

2021

Jury de thèse

Mr François Maltais	Pneumologue et professeur à l'Université Laval (Directeur)
Mr Patrick Mucci	Professeur à l'Université de Lille (Directeur)
Mr Didier Saey	Physiothérapeute et professeur à l'Université Laval (Co-directeur)
Mme Véronique Pépin	Kinésiologue et professeur à l'Université Concordia (externe)
Mr Serge Berthoin	Professeur à l'Université de Lille
Mr Alain Varray	Professeur à l'Université de Montpellier (externe)
Mr Richard Degibaré	Physiothérapeute et professeur à l'Université Laval (Président du jury)

Résumé

Le tableau clinique des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est caractérisé par une dysfonction des muscles locomoteurs, une intolérance à l'effort, ainsi qu'une dépendance fonctionnelle pouvant conduire à un syndrome de fragilité. L'utilisation des tests de terrain, tels que le test de lever de chaise d'une minute (1STS), s'est généralisée dans les milieux cliniques pour évaluer la tolérance à l'effort des patients, à défaut parfois d'une évaluation préalable, indispensable à leur validation et utilisation sécuritaire. De plus, nouvellement empruntés à la gériatrie clinique, la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité ne sont encore que trop peu documentés dans la MPOC, et leur évaluation est rare dans un contexte de réadaptation respiratoire. Elle est pourtant nécessaire chez les patients présentant une intolérance à l'effort sévère, tels que les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique, pour qui les objectifs et les programmes de réadaptation respiratoire nécessiteraient davantage de personnalisation.

Le premier objectif de cette thèse était d'évaluer les mécanismes musculaires, cardiorespiratoires et symptomatiques limitants la réalisation du 1STS chez des patients atteints de MPOC. Le second objectif était d'évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique, ainsi que l'impact du syndrome de fragilité physique sur l'efficacité et l'adhésion au programme de réadaptation.

Les premiers travaux de cette thèse ont démontré que bien qu'il s'agisse d'un test de terrain, le 1STS entraîne une réponse cardiorespiratoire quasi maximale chez les patients atteints de MPOC sévère. Par ailleurs, la mise en évidence d'un retard dans la récupération des paramètres cardiorespiratoires à la suite du 1STS, chez les patients atteints de MPOC, démontre la pertinence clinique de surveiller sa période de récupération. Bien que la principale limitation du 1STS semblait être cardiorespiratoire, la fatigue musculaire du quadriceps, présente chez plus de deux tiers des patients à la suite du 1STS, a pu également contribuer à la limitation de la performance au 1STS.

Les travaux associés au deuxième objectif de cette thèse ont mis en évidence que le syndrome de fragilité physique affectait près de la moitié des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique, débutant une réadaptation respiratoire. Ces patients fragiles étaient caractérisés par une diminution de l'activité physique, de la tolérance à l'effort et de la capacité fonctionnelle par rapport à leurs homologues non-fragiles. Toutefois, la fragilité physique n'était pas un obstacle pour bénéficier de l'intervention à court et moyen termes. Par ailleurs, le programme de réadaptation respiratoire permettait l'amélioration du syndrome de fragilité chez plus de 80% des patients initialement fragiles.

En conclusion, les travaux de cette thèse ont mis en évidence : i) L'utilité clinique des tests de terrain, tels que le 1STS, pour évaluer la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC ; et ii) L'importance d'évaluer la fragilité physique chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique afin de personnaliser l'approche de la réadaptation respiratoire et d'aider les patients à retrouver un état plus robuste après l'intervention.

Abstract

The clinical portrait of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often characterized by limb muscle dysfunction, exercise intolerance, and functional dependence that may lead to a frailty syndrome. The use of field tests, such as the one-minute sit-to-stand (1STS), has become widespread in clinical settings to assess patients' exercise tolerance, sometimes lacking the prior assessment essential for their validation. Moreover, firstly developed in clinical geriatrics, the concepts of functional capacity and frailty syndrome have received little attention in COPD, and their evaluation is sparse in pulmonary rehabilitation settings. Yet, these evaluations are necessary in patients with advanced disease, such as patients with chronic respiratory failure, for whom pulmonary rehabilitation goals and programs would require a more personalized approach.

The first objective of this thesis was to evaluate the muscular, cardiorespiratory and symptomatic mechanisms limiting 1STS performance in patients with COPD. The second objective was to evaluate the effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation program on exercise tolerance, functional capacity and frailty syndrome in patients with COPD and chronic respiratory failure. The impact of physical frailty syndrome on the effectiveness and adherence to the pulmonary rehabilitation program was also assessed.

First, despite being coined as a field exercise test, the 1STS elicit near maximum cardiopulmonary response and dynamic hyperinflation. Furthermore, the evidence of a delayed recovery in cardiorespiratory parameters following the 1STS in patients with COPD, demonstrated the clinical relevance of monitoring the recovery following 1STS. Although the main limiting mechanism during the 1STS appeared to be cardiorespiratory, quadriceps muscle fatigue, present in more than two thirds of the patients following 1STS, may also have contributed to limiting the performance during the 1STS.

Secondly, the results demonstrated that physical frailty affected nearly half of COPD patients with chronic respiratory failure starting a pulmonary rehabilitation program. These frail patients were characterized by further decreases in physical activity, exercise tolerance and functional capacity compared to their non-frail counterparts. However, physical frailty was not a barrier to benefiting from the intervention in the short and medium term. Moreover, physical frailty was reverse in almost 80% of the patients who were frail prior to the program, shifting towards a more robust state.

In conclusion, studies presented in the thesis highlighted: i) the clinical utility of field tests, such as the 1STS, to assess exercise tolerance in patients with COPD; and ii) the importance of assessing physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure to personalize the pulmonary rehabilitation approach, helping patients return to a more robust state after the intervention.

Table des matières

Résumé.....	II
Abstract	III
Liste des tableaux et des figures.....	X
Liste des abréviations.....	XII
Remerciements.....	XV
Avant-propos	XIX
Contributions additionnelles	XXV
Glossaire.....	XXVI
 Introduction générale	 1
1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités.....	1
1.1 Définitions	1
1.2 Diagnostic.....	2
1.2.1 Spirométrie	2
1.2.2 Classification	2
1.2.3 Investigations additionnelles.....	4
1.3 Prévalence	5
1.4 Mortalité.....	5
1.5 Facteurs de risque	6
1.6 Pathogénèse et pathophysiologie.....	6
1.6.1 Pathogénèse.....	7
1.6.2 Pathophysiologie	8
1.6.3 Conséquences sur la fonction pulmonaire.....	9
1.7 Symptômes et comorbidités	9
1.7.1 Dyspnée de repos	9
1.7.2 Spirale de déconditionnement et comorbidités	10
1.8 Prise en charge de la MPOC	14

1.8.1 Arrêt tabagique	15
1.8.2 Amélioration de la dyspnée et réduction des exacerbations	15
1.8.3 Vaccination.....	16
1.8.4 Réadaptation respiratoire	16
1.8.5 Oxygénothérapie	16
1.8.6 Ventilation non-invasive.....	17
1.8.7 Traitement chirurgical.....	18
2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques.....	21
2.1 Caractéristiques de la dysfonction musculaire	21
2.2 Conséquences cliniques et évaluations de la dysfonction musculaire	25
2.2.1 Force musculaire	25
2.2.2 Puissance musculaire	26
2.2.3 Endurance musculaire	27
2.2.4 Fatigue musculaire	28
3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort	33
3.1 Limites cardiorespiratoires.....	35
3.2 Limites périphériques.....	37
3.3 Tests de laboratoire et de terrain	39
3.3.1 Épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale	39
3.3.2 Test de marche de six minutes et test de marche navette.....	40
3.3.3 Test de stepper de 6 minutes	41
3.3.4 Test de lever de chaise d'une minute	42
4. Capacité fonctionnelle.....	45
4.1 Concept	45
4.2 Évaluations et pertinence clinique.....	47
5. Syndrome de fragilité	50
5.1 Définitions et concepts généraux	50
5.2 Syndrome de fragilité dans la MPOC	51
5.3 Modèle phénotypique et modèle des déficits cumulés.....	53

6. Réadaptation respiratoire	56
6.1 Définitions et concepts généraux	56
6.1.1 <i>Équipe transdisciplinaire et prescription</i>	<i>56</i>
6.1.2 <i>Contexte de réalisation, durée et nombre de séances</i>	<i>58</i>
6.1.3 <i>Facteurs barrières et taux d'abandon</i>	<i>58</i>
6.2 Composantes de la réadaptation	59
6.2.1. <i>Le réentraînement physique.....</i>	<i>59</i>
6.2.2. <i>Éducation thérapeutique.....</i>	<i>62</i>
6.3 Efficacité de la réadaptation respiratoire	63
6.3.1 <i>Exacerbations - Hospitalisations</i>	<i>63</i>
6.3.2 <i>Propriétés musculaire.....</i>	<i>64</i>
6.3.3 <i>Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort.....</i>	<i>65</i>
6.3.4 <i>Activité physique</i>	<i>66</i>
6.3.5 <i>Capacité fonctionnelle.....</i>	<i>67</i>
6.3.6 <i>Syndrome de fragilité</i>	<i>68</i>
6.3.7 <i>L'efficacité au long terme.....</i>	<i>69</i>
6.3.8 <i>Cas particulier des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique</i>	<i>69</i>

CHAPITRE I.

Problématiques, objectifs et hypothèses.....	73
---	-----------

CHAPITRE II.

Matériels et méthodes.....	83
2.1 Évaluation des propriétés musculaires.....	84
2.1.1 <i>Endurance musculaire sur dynamomètre électronique.....</i>	<i>84</i>
2.1.2 <i>Puissance musculaire au cours du lever de chaise</i>	<i>87</i>
2.1.3 <i>Contraction non volontaire par la stimulation magnétique.....</i>	<i>89</i>
2.1.4 <i>Électromyographie</i>	<i>90</i>
2.1.5 <i>Oxygénation musculaire par spectroscopie proche infrarouge.....</i>	<i>91</i>

2.2 Évaluation du syndrome de fragilité physique.....	93
2.3 La réadaptation respiratoire à domicile	96

CHAPITRE III.

Specific contribution of quadriceps strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with COPD: a multicenter study	99
3.1 Résumé	101
3.2 Abstract	102
3.3 Introduction	103
3.4 Methods	104
3.5 Statistical analysis	107
3.6 Results	108
3.7 Discussion	109
3.8 Conclusion.....	113
3.9 References	114
3.10 Tables	120

CHAPITRE IV.

Cardiorespiratory response during the 1-minute sit-to-stand test in chronic obstructive pulmonary disease	126
4.1 Résumé	128
4.2 Abstract	129
4.3 Introduction	130
4.4 Methods	132
4.5 Data and statistical analysis.....	135
4.6 Results	136
4.7 Discussion	138
4.8 Conclusion.....	142
4.9 References	143

4.10 Tables	147
4.11 Figures	149

CHAPITRE V.

Quadriceps physiological response during the 1-minute sit-to-stand in people with severe COPD and healthy controls.....	154
5.1 Résumé	156
5.2 Abstract	157
5.3 Introduction	158
5.4 Methods	159
5.5 Data and statistical analyses.....	162
5.6 Results	164
5.7 Discussion	166
5.8 Conclusion.....	169
5.9 References	170
5.10 Tables	174
5.11 Figures	175

CHAPITRE VI.

Physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure	179
6.1 Résumé	181
6.2 Abstract	182
6.3 Introduction	183
6.4 Methods	184
6.5 Data and statistical analysis.....	187
6.6 Results	189
6.7 Discussion	191
6.8 Conclusion.....	195
6.9 References	196

6.10 Tables	203
6.11 Figures	209
 CHAPITRE VII.	
Home-based pulmonary rehabilitation is effective in frail COPD patients with chronic respiratory failure.....	212
7.1 Résumé	214
7.2 Abstract	215
7.3 Introduction	216
7.4 Methods	217
7.5 Data and statistical analyses.....	220
7.6 Results	220
7.7 Discussion	222
7.8 Conclusion.....	226
7.9 References	227
7.10 Tables	232
7.11 Figures	235
 Conclusion	237
1. Résumé des travaux de recherche	238
2. Perspectives.....	248
3. Conclusion générale	252
 BIBLIOGRAPHIE.....	254

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1. Classification de la sévérité de la limitation du débit d'air selon GOLD. *Adapté des GOLD guidelines 2019.*

Figure 1. Bronchite chronique et emphysème chez le patient atteint de MPOC.
Adaptée d'un support de formation réalisé par le Dr JM Grosbois.

Figure 2. Classification ABCD de la MPOC.
Adaptée des GOLD guidelines 2019.

Figure 3. Spirale de déconditionnement.
Tirée d'un support de formation réalisé par le Dr JM Grosbois.

Figure 4. Prise en charge complète de la MPOC en fonction de la sévérité du déficit de la fonction pulmonaire.
Adaptée de la Canadian Thoracic Society position statement: pharmacotherapy in patients with COPD, an update 2017.

Figure 5. Exemple d'une coupe de la cuisse d'un individu témoin et d'un patient atteint de MPOC par tomодensitométrie.

Figure 6. Résumé des altérations structurales, morphologiques et fonctionnelles retrouvées dans les membres inférieurs des patients atteints de MPOC.
Tirée de Maltais et al 2014, American Thoracic Society Document.

Figure 7. Représentation des structures et fonctions impliquées dans le transport et l'utilisation de l'oxygène.
Adapté de Wasserman et al, 2004.

Figure 8. Courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction de la $\dot{V}O_2$ max.
Adaptée de Oga et al, 2003.

Figure 9. Approche multidimensionnelle de la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé dans le contexte de la MPOC.
Adaptée du document de la CIF, par l'organisation mondiale de la Santé, 2001.

Figure 10. Facteurs de risque et conséquences du syndrome de fragilité dans la population générale.

Figure 11. Protocoles d'évaluation de l'endurance du quadriceps sur dynamomètre électronique.

Figure 12. Tracé obtenu lors du protocole d'endurance isocinétique de 30 répétitions.

Figure 13. Diagramme de Bland-Altman pour les mesures de puissance musculaire obtenues à partir du 5STS et de l'exercice de presse sur les jambes.

Adaptée d'Alcazar et al, 2018.

Figure 14. Dispositif expérimental de la mesure de la tension de secousse.

Figure 15. Dispositif expérimental au cours du 1STS.

Figure 16. Résumé du protocole de réadaptation respiratoire à domicile utilisé dans le Chapitre VII.

Liste des abréviations

Les abréviations utilisées dans cette thèse renvoient à l'occasion aux termes utilisés en anglais afin de faciliter la lecture intégrative de l'introduction (français) et des articles scientifiques (anglais).

1RM : 1 répétition maximale [*1-repetition maximum*]

1STS : test de lever de chaise d'1 minute [*1-minute sit-to-stand*]

4MGS : test de marche de 4 mètres [*4-meter gait speed*]

5STS : test de lever de chaise de 5 répétitions [*5-time sit-to-stand*]

ACSM's : [*American College of Sports Medicine*]

ARN : acide ribonucléique [*ribonucleic acid*]

ATP : adénosine triphosphate [*adenosine triphosphate*]

ATS : [*American Thoracic Society*]

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CIF : classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé

CMV : contraction maximale volontaire [*maximum voluntary contraction*]

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle [*FRC, functional residual capacity*]

CS : citrate synthase [*citrate synthase*]

CVF : capacité vitale forcée [*FVC, forced vital capacity*]

DLco : capacité de diffusion au monoxyde de carbone [*diffusing capacity for carbon monoxide*]

EFX : épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale [*CPET, cardiopulmonary exercise test*]

ETP : éducation thérapeutique du patient [*therapeutic education*]

ERS : [*European Respiratory Society*]

FM : fréquence médiane [*median frequency*]

GOLD : [*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*]

HADH = 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase

Hb-Mb : hémoglobine et myoglobine [*hemoglobin and myoglobin*]

iEMG : intégration du signal de l'électromyographie

IMC : indice de masse corporelle [*BMI, body mass index*]

MET : équivalent métabolique [*metabolic equivalent of task*]

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique [*COPD, chronic obstructive pulmonary disease*]

NIRS : spectroscopie proche infrarouge [*near-infrared spectroscopy*]

NMES : stimulation électrique neuromusculaire [*neuromuscular electrical stimulation*]

O₂ : oxygène [*oxygen*]

PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène [*arterial partial pressure in oxygen*]

RMS : [*root mean square*]

sEMG : électromyographie de surface [*surface electromyographie*]

SpO₂ : saturation pulsée en oxygène [*pulse oxygen saturation*]

SPPB : [*short physical performance battery*]

TDM6 : test de marche de 6 minutes [*6MWT, 6-minute walking test*]

TS6 : test de stepper de 6 minutes [*6MST, 6-minute stepper test*]

TS_p : tension de secousse potentialisée [*potentiated twitch*]

TUG : [*timed-up and go*]

$\dot{V}_A$: ventilation alvéolaire [*alveolar ventilation*]

$\dot{V}_A/Q$: ratio ventilation alvéolaire sur perfusion [*alveolar ventilation/perfusion ratio*]

V_D : espace mort physiologique [*physiological dead space*]

$\dot{V}_E$: ventilation [*ventilation*]

VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde [*FEV₁, forced expiratory volume in 1 second*]

VEMS/CVF : indice de Tiffeneau

$\dot{V}_{O_2 \text{ max}}$: consommation maximale d'oxygène [*maximal oxygen uptake*]

VNI : ventilation non-invasive [*NIV, non-invasive ventilation*]

À mes familles, française et canadienne.

Aux patients atteints d'une maladie respiratoire chronique.

Remerciements

Des rencontres formidables, des discussions à n'en plus finir sur les maudits Français, un peu de recherche, des soirées surprenantes au Rideau Rouge, des anosteké arrosés, des randonnées incroyables, beaucoup de recherche, des raclettes party honteuses, une soirée au Rideau Rouge beaucoup trop surprenante. En bref, quatre années de doctorat en cotutelle entre Lille et Québec au cours desquelles j'ai pu me construire, soutenue par mes proches et mes collègues.

Cet ouvrage est donc dédié à tous ceux et celles qui m'ont accompagné de près ou de loin dans cette belle histoire. Un chaleureux remerciement est en particulier apporté à,

François, directeur de recherche à l'Université Laval. Merci François pour cette incroyable opportunité que tu m'as offerte il y a quatre ans. Merci pour ton soutien, ta sérénité, ta confiance, tes qualités de chercheurs et ton dévouement extraordinaires. Merci d'avoir partagé tes talents culinaires permettant tous ces beaux moments conviviaux et familiaux autour d'un repas que même les végan pourraient manger. Merci pour ta passion et ton perfectionnisme inspirant que j'embarque avec moi pour le reste de ma carrière.

Patrick, directeur de recherche à l'Université de Lille. Merci Patrick pour ta confiance, ta disponibilité, tes précieux conseils et ton soutien au cours des six dernières années. Merci pour ta flexibilité quand je ne rentrais pas dans le moule Français du thésard, et merci d'avoir facilité les échanges entre les deux universités.

Didier, co-directeur de recherche à l'Université Laval. Didier, je n'ai toujours pas trouvé le mot dans le dictionnaire pour t'exprimer toute ma gratitude et reconnaissance. Tu as tout simplement changé ma vie. Tu as été ma nuance de gris quand je ne voyais que noir ou blanc, ma famille d'expat quand je manquais la mienne. Le flash-back de notre première rencontre il y a presque cinq ans à aujourd'hui, ne retrace que des souvenirs agréables. Les

congrès, les bières en terrasse à Lille, les merveilleux fait maisons, les promenades, les longues discussions dans ton bureau... Didier merci pour tout, tu peux être fière de tes belles valeurs et qualités de chercheurs et d'encadrant. Ce doctorat c'est aussi un peu, beaucoup, passionnément le tiens, merci.

Jean-Marie, pneumologue et directeur de l'entreprise FormAction Santé. Merci Jean-Marie de m'avoir si bien intégrée dans l'équipe, de m'avoir fait confiance si rapidement et de m'offrir de nombreuses opportunités de collaboration. Les deux années passées avec l'équipe et les patients ont été riches d'expériences et d'émotions. Pour tout ça et pour tout ce qui s'en vient, merci.

Gaelle, Sophie, Matthieu, Florence, Virginie, Valentine et Marjorie, professionnels de santé et de soins dans l'entreprise FormAction Santé. Merci à vous toutes et à toi Matthieu de m'avoir si bien accueillie au sein de votre communauté. Merci pour vos bons conseils, vos belles valeurs et pour votre implication dans mon projet de recherche.

Serge, directeur du laboratoire URePSSS. Merci Serge de soutenir, encourager et écouter les doctorants du laboratoire. Merci pour ta simplicité, ton authenticité et accessibilité. Tu es un bel exemple du fameux « on ne peut pas plaire à tout le monde » qui honnêtement m'a conforté dans beaucoup de mes relations professionnelles. On se dit à la prochaine, avec du pain, du vin et un bon vieux clacos.

Mickaël, Kkkkinésologue à l'IUCPQ. Man sans rancune, je sais qu'il n'y a pas que le foie gras, le canard confit et les pains au chocolat que tu aimes de la France. Merci pour ton implication et conseils sur mes différents projets, merci pour les apéros, merci pour les cafés qui goûtent l'eau, merci d'avoir partagé ton bureau avec mes bobettes sales, merci pour mes soirées de fêtes mémorables, merci de connaître beaucoup trop de vieilles chansons québécoises, merci pour ta face d'aimable, merci pour le lit d'ami et merci de m'envoyer Juju en vacances quand elle sera un peu plus grande.

Myriam, Sabrina, Alix, les mermaids d'Hawaï. Merci à ma dream team de girlzzz pour tous ces beaux moments à la découverte des joies québécoises. Je me souviendrai du Noël passé dans ta famille Myriam et du nouvel an complètement fou à Montréal, du week-end à Tadoussac et de la foutu marée, du voyage d'une nuit à Beauport, des matchs de badminton, des raclettes avec des crevettes, de la danse des fingers, et de ce voyage incroyable à Hawaï, meilleur birthday ever, chanter Céline ivre sur un bateau avec les dinosaures. Merci les filles pour votre différence et d'avoir fait de mon rouge vif un rouge plus pâle.

Sophie, dernier coup de cœur québécois, last but not least. Merci ma belle de m'avoir accompagnée dans toutes les activités sportives, de toujours dire oui, de voir la vie avec autant de positivisme et de ta confiance. La survivante de l'équipe Maltais, man je te laisse ma RFEQ legacy, tu viendras me présenter ça en Australie. Je vais nous trouver des bacs à recyclage australiens pour la sangria party.

Brigitte, Josée, Marie-Claude, Dominique, Marie-Josée et Cynthia, infirmières et kinésiologue dans l'équipe de François. Merci les filles pour votre précieuse aide dans le recrutement et la gestion des différents projets de recherche. Merci pour votre accessibilité et réactivité et pour votre beau travail dans l'accompagnement et le suivi des patients.

Charlotte, ma collègue de bureau, on n'a pas la même équipe mais on a la même passion comme dirait l'autre. Merci de t'être jointe à moi pour se plaindre et dire du mal des gens juste pour le plaisir. Merci pour ta folie, ton sourire et ta légèreté. Je partage avec toi le souvenir de notre soirée de départ pour Québec en août 2020, pendant laquelle clairement tu as fait le show. RIP au pauvre petit gars qui t'accompagnait ce soir-là. RIP à mes intestins du lendemain. Anosteké ma belle.

Clément, merci Sanka man d'avoir coloré ces quelques mois à Lille et de m'avoir permis de reprendre ma carrière comme Serena. Je me souviendrai toujours de notre première rencontre dans un bar à Lille avec les autres doctorants. Je venais juste de revenir de onze mois passés à Québec et tu m'as dit quelque chose du genre : « Wow ça fait du bien de

t'entendre parler de tes recherches et de ta vie de doctorant avec autant d'optimisme et d'espoir ». J'espère garder ce discours tout le long de ma carrière, je compte sur toi pour me le rappeler si j'oublie. Merci Rasta.

Justine, merci d'avoir embelli mes pauses-café avec les derniers potins des love story d'Eurasport. Merci d'avoir été à l'écoute et merci d'avoir toujours répondu présent pour simplifier de nombreuses démarches administratives.

Baptiste, Medhi, Agathe, Samir et Élodie, mes collègues d'Eurasport. Merci d'avoir partagé vos expériences et compétences. Merci pour les soirées bars à se plaindre de notre vie d'esclave. Merci pour tous les coups de mains.

Agnès et Dominique, mes parents. Merci de m'avoir soutenue et accompagnée au cours de ces longues études. Merci d'avoir accepté mes choix, parfois différents des vôtres. Et surtout merci de comprendre mon envie insatiable de voyager au bout du monde. Je partage ici le souvenir heureux de la COVID qui nous a permis de nous confiner tous ensemble pendant plusieurs mois, avec les King de la bellotte et du ping-pong.

Eric, my Canadian, Greek, Finnish, African love. Thank you for your amazing support. Thank you for not judging my craziness.

Aux patients qui ont participé aux différents projets de recherche. Merci d'avoir partagé vos maux, vos histoires et votre humilité.

Avant-propos

Cette thèse a été réalisée en cotutelle entre l'Université Laval (Canada) et l'Université de Lille (France). Par conséquent, le vocabulaire employé dans le présent document peut ne pas correspondre aux termes respectifs de chaque pays. La principale différence concerne la maladie respiratoire des patients inclus dans les travaux de la thèse. La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est le terme utilisé au Québec tandis que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est le terme employé en France. En raison du lieu de la soutenance, la terminologie choisie est celle utilisée à Québec.

La thèse comprend cinq articles scientifiques qui ont tous fait l'objet d'une approbation par un comité d'éthique et un consentement éclairé a été obtenu pour chaque participant. Les trois premiers articles sont l'aboutissement de deux projets de recherche réalisés à l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec pour lesquels 54 patients atteints de MPOC modérée à sévère et 12 sujets témoins ont été recrutés. Les deux autres articles scientifiques sont l'aboutissement d'un projet de recherche réalisé en France en partenariat avec l'entreprise FormAction Santé, pour lequel un total de 47 patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique ont été recrutés.

Le contexte général de la thèse est d'étudier les concepts de capacité maximale à l'exercice, de tolérance à l'effort, de capacité fonctionnelle et de fragilité dans la MPOC. Nous nous attarderons sur leurs définitions, leurs outils d'évaluation ainsi que sur les mécanismes limitants leur réalisation. Par conséquent, les altérations du système respiratoire et la dysfonction des muscles locomoteurs tiendront une place importante dans le travail introductif de la thèse. Dans un second temps, nous mettrons en application ces concepts dans le cadre d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile et évaluerons son efficacité chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. En outre, le concept de réadaptation respiratoire et ses bénéfices connus dans la MPOC seront également détaillés dans l'introduction de la thèse.

Cet avant-propos permet une brève mise en contexte de chacun des articles scientifiques présentés dans le manuscrit ainsi qu'une description de ma contribution au sein de ces études. Les objectifs et hypothèses spécifiques à chaque article seront détaillés dans le **Chapitre I**.

Étude 1: Specific contribution of quadriceps muscle strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study.

En raison de sa pertinence clinique, sa facilité d'évaluation et sa qualité à prédire la survie des patients, la force du quadriceps est la propriété musculaire la plus évaluée chez les patients atteints de MPOC. Toutefois, une étude récente démontrait que les différentes propriétés musculaires, et en particulier la force versus l'endurance, n'intervenaient pas de la même façon dans la réalisation du test de marche de six minutes. Le même constat était réalisé chez les personnes âgées chez qui la puissance du quadriceps semblait être plus pertinente que la force, pour refléter l'autonomie quotidienne. Cependant, l'évaluation de la contribution spécifique des différentes propriétés du quadriceps dans la réalisation de tests de terrain, n'a jamais été réalisée dans la MPOC. Cette évaluation permettra de cibler la propriété musculaire à réentraîner lorsque l'objectif du programme d'exercices physiques sera d'améliorer la tolérance à l'effort des patients. Par conséquent, cette étude prospective multicentrique avait pour objectif général d'évaluer la contribution spécifique de la force, de l'endurance et de la puissance du quadriceps dans la réalisation d'un test de marche de six minutes et d'un test de lever de chaise d'une minute.

Le protocole de l'étude et sa supervision ont été réalisés par les D^{rs} François Maltais, Didier Saey, André Nyberg, Hieronymus WH Van Hees et Peter Kljin. Pour ma part, j'ai recruté les participants, réalisé les expérimentations, analysé les données et rédigé l'article scientifique. Erik Frykholm et Arthur Lemson ont réalisé les expérimentations et la collecte des données dans les deux autres centres recruteurs (Suède et Pays-Bas). L'ensemble des auteurs a participé à la révision du manuscrit.

Cette étude a été soumise pour publication dans *Physical Therapy* en mai 2020 et a été acceptée en Janvier 2021.

Étude 2: Cardiorespiratory Response during the 1-min Sit-to-Stand Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Les limitations cardiorespiratoires et la fatigue musculaire sont des déterminants connus de la diminution de la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC. En clinique, le test de marche de six minutes est le test de terrain de référence pour évaluer la tolérance à l'effort des patients. Ces dernières années, en raison de ses bonnes propriétés spatio-temporelles et de sa facilité de réalisation, le test de lever de chaise d'une minute (1STS) a été de plus en plus utilisé en clinique comme substitut au test de marche. Toutefois, les connaissances quant aux facteurs limitants la réalisation du 1STS sont restreintes et le stress qu'il occasionne sur le système cardiorespiratoire des patients atteints de MPOC sévère n'a pas été étudié. La recherche des facteurs limitants le 1STS est un prérequis indispensable à sa validation comme outil de terrain mesurant la tolérance à l'effort des patients. Par conséquent, l'objectif général de cette étude était d'évaluer les mécanismes cardiorespiratoires et musculaires impliqués dans la limitation de la performance du 1STS chez des patients atteints de MPOC sévère comparativement à des sujets témoins.

L'étude a été supervisée par les D^{rs} François Maltais, Didier Saey et Patrick Mucci. Pour ma part, j'ai écrit le protocole de recherche en étroite collaboration avec mes superviseurs, recruté les participants, réalisé les expérimentations, analysé les données et rédigé l'article scientifique. L'expérimentation et la collecte des données ont été réalisées avec la collaboration de Sabrina Bergeron (étudiante à la maîtrise). L'ensemble des auteurs a participé à la révision du manuscrit.

L'étude a été soumise pour publication dans *Medicine & Science in Sports and Exercise* en septembre 2019 et a été acceptée en Janvier 2020.

Étude 3: Quadriceps physiological response during the 1STS in people with severe COPD and healthy controls.

Les résultats de l'étude 2 ont mis en évidence que le 1STS était un exercice de haute intensité engendrant une hyperinflation dynamique et une réponse cardiorespiratoire quasi-maximale, associée à un *overshoot* de $\dot{V}O_2$ et une désaturation en oxygène au cours de la récupération post-1STS. Au-delà de la limitation du système cardiorespiratoire, les résultats suggéraient une possible contribution de la fatigue contractile du quadriceps dans la limitation de la performance du 1STS chez les patients atteints de MPOC. Afin de valider la contribution de la dysfonction musculaire dans la limitation de la performance au 1STS, une évaluation de la fatigue et de l'oxygénation musculaire du quadriceps, déjà connues pour participer à la diminution de la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC, devait être réalisée au cours du 1STS. Par conséquent, l'objectif général de cette étude était d'évaluer la contribution du système musculaire dans la limitation de la tolérance à l'effort, mesurée par le 1STS, chez des patients atteints de MPOC sévère comparativement à des sujets témoins.

L'étude a été supervisée par les D^{rs} François Maltais, Didier Saey et Patrick Mucci. Pour ma part, j'ai écrit le protocole de recherche en étroite collaboration avec mes superviseurs, recruté les participants, réalisé les expérimentations, analysé les données et rédigé l'article scientifique. L'expérimentation et la collecte des données ont été réalisées avec la collaboration de Mickael Martin (professionnel de recherche). L'analyse des données provenant des enregistrements électromyographiques a été réalisée par le D^r Laurent Bouyer et Mathieu Biemann (étudiant au doctorat). L'ensemble des auteurs a participé à la révision du manuscrit.

L'étude a été soumise pour publication dans *Scientific Reports* en juin 2021 et a été acceptée en novembre 2021.

Étude 4: Physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure.

Le tableau clinique des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique est bien souvent détérioré comparativement aux patients présentant une forme moins sévère de la maladie, et se traduit par une diminution du statut fonctionnel et de la qualité de vie, et une augmentation de la sédentarité et des symptômes anxieux et dépressifs. Ce tableau clinique instable prédispose les individus à un risque plus élevé de développer un syndrome de fragilité physique. De plus, les tests de capacité fonctionnelle tels que le *short physical performance battery* ou le *time-up and go* sont intimement liés au score de fragilité physique et utilisés en gériatrie comme outils cliniques de détection de la fragilité. Toutefois, la prévalence de la fragilité physique, ainsi que l'utilité des tests fonctionnels pour détecter le syndrome de fragilité, n'ont pas été rapportées chez les patients atteints de MPOC sévères, pourtant plus à risque de développer un syndrome de fragilité. Reconnaître le syndrome de fragilité dans cette population permettra d'individualiser leur prise en charge et leurs évaluations, notamment dans le cadre de la réadaptation respiratoire. Par conséquent, l'objectif de l'étude était double : dans un premier temps la proportion et les caractéristiques cliniques associées au syndrome de fragilité physique chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique ont été évaluées. Puis l'utilité du *short physical performance battery* et du *time-up and go* comme outil de détection de la fragilité physique a été évaluée.

L'étude a été supervisée par les D^{rs} François Maltais, Didier Saey, Patrick Mucci et Jean-Marie Grosbois. Pour ma part, j'ai écrit le protocole de recherche en étroite collaboration avec mes superviseurs, recruté les participants, réalisé les expérimentations, analysé les données et rédigé l'article scientifique. Le recrutement et la collecte des données ont été réalisés en étroite collaboration avec Jean-Marie Grosbois et son équipe de professionnels de santé et de soins. L'ensemble des auteurs a participé à la révision du manuscrit.

L'étude a été soumise pour publication dans *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* en décembre 2020 et a été acceptée pour publication en mars 2021.

Étude 5: Home-based pulmonary rehabilitation is effective in frail COPD patients with chronic respiratory failure.

L'étude 4 a mis en évidence qu'une grande proportion des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique était physiquement fragiles au moment d'intégrer un programme de réadaptation respiratoire. Ces patients fragiles étaient par ailleurs caractérisés par une plus faible capacité fonctionnelle, tolérance à l'effort et qualité de vie. L'ensemble de ces éléments pourrait impacter négativement la participation et l'adhérence à un programme de réadaptation respiratoire. Bien que les bénéfices de la réadaptation respiratoire sur l'amélioration de la dyspnée, de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC modéré à sévère ne soient plus à démontrer, les évidences de son efficacité chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique ne sont pas aussi bien documentées. Par ailleurs, bien que l'état de santé imprévisible des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique les expose à un risque plus élevé de dépendance physique et de vulnérabilité, l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire sur la capacité fonctionnelle et la fragilité physique de ces patients n'a jamais été évaluée. Cette évaluation est pertinente car elle permettra dans un premier temps d'identifier les patients fragiles et les difficultés qu'ils éprouvent lors de l'entrée dans un programme de réadaptation respiratoire, afin, dans un second temps, d'adapter la prise en charge en fonction de leurs capacités et de leurs besoins. L'objectif général de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile sur la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité de patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.

L'étude a été supervisée par les D^{rs} François Maltais, Didier Saey, Patrick Mucci et Jean-Marie Grosbois. Pour ma part, j'ai écrit le protocole de recherche en étroite collaboration avec mes superviseurs, recruté les participants, réalisé les expérimentations, analysé les données et rédigé l'article scientifique. Le recrutement et la collecte des données ont été réalisés en étroite collaboration avec Jean-Marie Grosbois et son équipe de réadaptation. L'ensemble des auteurs a participé à la révision du manuscrit.

L'étude a été soumise pour publication dans *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* en juin 2021 et a été acceptée en novembre 2021.

Contributions additionnelles

Au cours de mon doctorat en cotutelle j'ai eu l'opportunité de participer à plusieurs travaux collaboratifs qui ont pour la plupart aboutis à la publication d'un article scientifique. Voici donc le résumé des contributions additionnelles qui ne seront pas présentées dans la thèse :

Grosbois JM, **Gephine S**, Le Rouzic O, Chenivesse C (2021). Feasibility, safety and effectiveness of remote pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic. *Respir Med Res*. 80:100846

Frykholm E, **Gephine S**, Saey D, van Hees H, Lemson A, Klijn P, de Vaate E, Maltais F, Nyberg A (2021). Quadriceps function as a determinant of physical activity in COPD – an international multicentre cross-sectional trial. *Scientific Reports*. 11(1):11557.

Saey D, Bellocq A, **Gephine S**, Lino A, Reyckler G, Villiot-Danger E (2021). Quels tests physiques pour quels objectifs en réadaptation respiratoire ? *Rev Mal Respir*. S0761-8425(21)00179-0.

Gephine S, Le Rouzic O, Machuron F, Wallaert B, Chenivesse C, Saey D, Maltais F, Mucci P, Grosbois JM. (2020). Long-Term Effectiveness of a Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Older People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. (15): 2505-2514.

Grosbois JM, **Gephine S**, Diot AS, Kyheng M, Machuron F, Terce G, Wallaert B, Chenivesse C, Le Rouzic O. (2020). Gender does not impact the short- or long-term outcomes of home-based pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Eur Respir J Open Res*. (6): 00032-2020.

Frykholm E, **Gephine S**, Saey D, Van Hees H.W, Lemson A, Klijn P, Maltais F, Nyberg A, (2018). Inter-day test-retest reliability and feasibility of isokinetic, isometric and isotonic techniques to measure quadriceps muscle endurance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study. *Chron Respir Dis*. 16 :1-9.

Glossaire

De nombreux concepts rattachés à la fonction musculaire, à la tolérance à l'effort, à la capacité fonctionnelle et au syndrome de fragilité seront abordés dans cette thèse. Ces concepts seront détaillés dans leur section respective, toutefois ce glossaire permet d'introduire les définitions qui leur ont été attribuées dans la suite du document.

Propriétés musculaires

Dans cette thèse, le terme de propriété musculaire fait référence aux différentes propriétés fonctionnelles d'un muscle qui peuvent être évaluées en clinique soit : la force, la puissance, l'endurance et la fatigue musculaire.

Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

La classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, définit la capacité d'exercice comme une réponse physiologique maximale à l'exercice (par exemple l'atteinte de la consommation maximale d'oxygène) ou fait référence à la capacité maximale d'une structure du corps à remplir sa propre fonction (par exemple la contraction maximale volontaire d'un muscle). Dans les milieux cliniques et de recherches prenant en charge des patients atteints de maladie respiratoire chronique, la tolérance à l'effort fait souvent référence à la capacité d'exercice des patients ; toutefois le terme de tolérance à l'effort n'implique pas forcément une réponse physiologique maximale au cours d'un effort. Par conséquent, afin de différencier les deux concepts dans cette thèse, le terme de capacité maximale à l'exercice est utilisé pour décrire une situation où la réponse physiologique est maximale, tandis que le terme de tolérance à l'effort est utilisé lorsque la maximalité de la réponse physiologique n'est pas nécessairement engagée ou démontrée.

Test de terrain

Le concept de test de terrain décrit les outils d'évaluation de la tolérance à l'effort qui peuvent être réalisés en dehors d'un laboratoire et qui engagent une activité fonctionnelle telle que la marche, monter un escalier, ou se lever d'une chaise. Par conséquent, le test de marche de six minutes, le test de stepper de six minutes ou encore le test de lever de chaise d'une minute sont des exemples de tests de terrain utilisés en clinique avec les patients atteints de MPOC. Même si bien souvent le concept de test de terrain fait intuitivement référence à des tests dits sous-maximaux, ce n'est pas nécessairement le cas.

Capacité fonctionnelle

La classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, définit la capacité fonctionnelle comme le potentiel maximal d'un individu à réaliser une activité fonctionnelle (marcher, se lever d'une chaise, se retourner, déplacer ou ramasser des objets) dans un environnement standardisé. C'est dans le sens que lui a donné la classification internationale du handicap et de la santé que nous utiliserons ce concept de capacité fonctionnelle dans cette thèse.

Syndrome de fragilité

Le syndrome de fragilité est un concept vaste utilisé en gériatrie clinique depuis les années 1970, qui caractérise les individus les plus vulnérables présentant une réduction progressive de leur réserve physiologique affectant leurs capacités à compenser efficacement les événements de stress mineurs (tels que des infections, une chute ou un changement de médication). Ce syndrome augmente la dépendance physique et psychologique, le risque de chutes, d'hospitalisations et de décès.

Introduction générale



1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

1.1 Définitions

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est caractérisée par une obstruction persistante, progressive et partiellement réversible des voies respiratoires inférieures [1]. Cette obstruction chronique est causée principalement par la présence variable selon les patients, de bronchite chronique et/ou d'emphysème, développés suite à l'exposition chronique à des particules nocives pour le poumon [2] (figure 1). La bronchite chronique se définit par une augmentation récurrente des sécrétions bronchiques pendant au moins trois mois par an, sur au moins deux années consécutives [2]. L'emphysème est quant à lui, caractérisé par un élargissement permanent et destructeur des espaces aériens distaux jusqu'aux bronchioles terminales, sans fibrose apparente [3]. La MPOC est une maladie complexe et hétérogène qui se traduit par des phénotypes pathophysiologiques différents, nécessitant un diagnostic et une prise en charge individualisée. Reconnaître les symptômes respiratoires est un des facteurs importants dans le diagnostic de la maladie, car ils précèdent bien souvent la limitation du débit d'air et sont associés à des événements respiratoires aiguës, tels que les exacerbations [4].

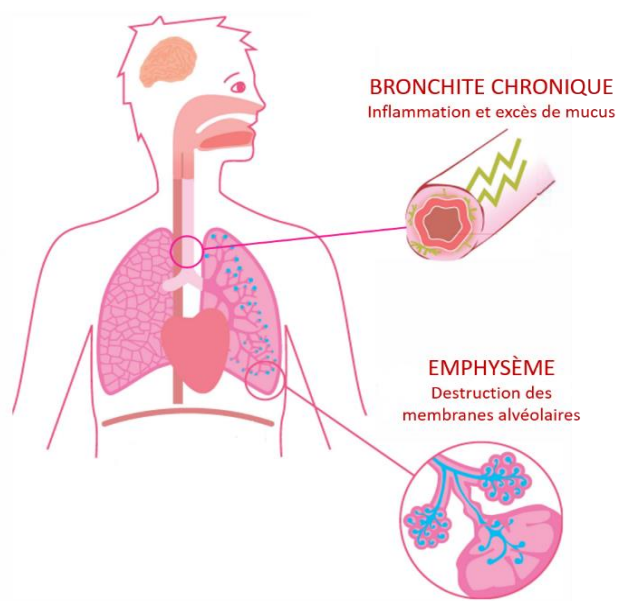


Figure 1. Bronchite chronique et emphysème chez le patient atteint de MPOC.
Adaptée d'un support de formation réalisé par le Dr JM Grosbois, autorisation de l'auteur pour diffusion.

1.2 Diagnostic

Le *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD), organisme instauré en 1998, a pour objectif de sensibiliser la population mondiale au problème grandissant que représente la MPOC. Selon GOLD, la MPOC doit être envisagée chez toutes personnes présentant de la dyspnée, une toux chronique avec ou sans expectorations, et/ou une exposition à un ou plusieurs facteurs de risque de la maladie [5]. Dans ce cas, la spirométrie, examen clinique qui permet d'objectiver la présence d'obstruction bronchique, sera alors recommandée pour confirmer le diagnostic de MPOC.

1.2.1 Spirométrie

La spirométrie est une procédure non-invasive, standardisée, objective et reproductible permettant de quantifier les volumes pulmonaires mobilisables [6]. Cette procédure est définie comme une expiration forcée suite à une inspiration maximale et permet de quantifier le volume maximal expiré lors de la 1^{ère} seconde d'une expiration forcée (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). La capacité vitale fait référence au volume d'air pouvant être expiré après une inspiration maximale et résulte de la combinaison du volume courant et des capacités de réserve inspiratoire et expiratoire. Le rapport du VEMS et de la CVF, appelé indice de *Tiffeneau* peut alors être calculé et confirmera ou non la présence d'une obstruction des débits d'air. Les résultats de la spirométrie sont exprimés en litres mais aussi en fonction des valeurs prédites, basées sur l'âge, la grandeur, et le sexe du participant.

1.2.2 Classification

Traditionnellement, la MPOC est définie par la classification GOLD selon laquelle un indice de *Tiffeneau* < 70 % post bronchodilatateur confirme la présence d'obstruction bronchique [5]. La classification GOLD comprend ensuite quatre classes distinctes de sévérité, stratifiées selon le VEMS exprimé en valeur prédite (tableau 1) [5].

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

Tableau 2. Classification de la sévérité de la limitation du débit d'air selon GOLD

Prérequis : VEMS/CVF < 70 %		
GOLD 1	Léger	VEMS $\geq$ 80% des valeurs prédites
GOLD 2	Modéré	$50\% \leq$ VEMS < 80% des valeurs prédites
GOLD 3	Sévère	$30\% \leq$ VEMS < 50% des valeurs prédites
GOLD 4	Très sévère	VEMS < 30% des valeurs prédites

Abréviations : VEMS : volume maximal expiré lors de la 1^{ère} seconde d'une expiration forcée ;
CVF : capacité vitale forcée. *Adapté des GOLD guidelines, 2019* [5].

Toutefois, depuis son apparition, la classification GOLD a été controversée, notamment en raison de l'utilisation de la spirométrie comme unique critère de sévérité de la maladie [7]. En 2011 GOLD édite un nouvel outil de classification « ABCD » qui sera associé aux précédents stades 1-4 en 2019. Cette nouvelle classification permet une évaluation intégrée de la sévérité de la maladie, en prenant en compte l'évaluation de l'obstruction bronchique, des symptômes (principalement la dyspnée), et du nombre d'exacerbations (figure 2). Elle souligne l'importance des symptômes et des exacerbations qui ne sont pas toujours associés à la sévérité de l'obstruction bronchique. Ultimement, elle permettra un meilleur suivi de l'évolution de la maladie et guidera le clinicien dans le choix du traitement. Néanmoins, hors contexte hospitalier, il est parfois difficile pour le patient de rapporter son nombre d'exacerbations au cours de la dernière année.

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

**Histoire d'exacerbation
modérée ou sévère**

≥ 2 ou
≥ 1 amenant
à une
hospitalisation

0 ou 1
(n'amenant pas
à une
hospitalisation)

C	D
A	B

+

**Stades GOLD 1-4
selon le score VEMS %
valeurs prédites
(spirométrie)**

mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
----------------------	----------------------

Symptômes

Figure 2. Classification ABCD de la MPOC. *Adaptée des GOLD guidelines, 2019* [5]

Abréviations : mMRC : modified Medical Research Council scale (échelle de dyspnée) ; CAT : COPD Assessment test (échelle d'évaluation des symptômes dans les activités de la vie courante).

Note : Par exemple, une personne avec un VEMS de 29%, un score mMRC de 3 et 0 exacerbation sera notée stade 4 groupe B.

1.2.3 Investigations additionnelles

Une fois le diagnostic de MPOC posé, d'autres examens peuvent être utilisés pour caractériser les atteintes des structures et de la fonction pulmonaire. La radiographie pulmonaire et la tomodensitométrie permettent notamment d'observer la présence de comorbidités (fibrose, bronchectasie, cancer...) ainsi que l'ampleur de la destruction du parenchyme pulmonaire. Dans les milieux hospitaliers, la spirométrie est souvent complétée par une mesure complète de la fonction respiratoire réalisée à l'aide d'un pléthysmographe. Elle comprend une mesure des volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables et une mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO} , reflet de l'altération des échanges gazeux dans la microcirculation pulmonaire).

L'évaluation de la capacité maximale à l'exercice déterminée au cours d'un exercice incrémental sur ergocycle ou tapis de marche, et l'évaluation de la tolérance à l'effort déterminée au cours d'un test de marche de six minutes (TDM6), peuvent compléter le bilan

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

des patients. Ces tests sont des indicateurs précieux de la qualité de vie des patients et de leur pronostic vital. Ils permettent également d'identifier les patients à risque de désaturer au cours d'un effort, permettant ainsi le titrage de la supplémentation en oxygène à l'effort et au long cours [8-10]. Cette thématique sera davantage développée dans la section dédiée à la tolérance à l'effort.

L'ensemble de ces examens montre donc que le diagnostic de la MPOC ne peut être restreint à l'évaluation de l'obstruction bronchique et de la dyspnée, et qu'une approche holistique doit être envisagée dans le diagnostic, le traitement et le suivi de la maladie.

1.3 Prévalence

Le déclin naturel de la fonction respiratoire avec l'âge ainsi que les chevauchements pathophysiologiques et symptomatologiques avec d'autres maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme, font de la MPOC une maladie largement sous-diagnostiquée [11, 12]. Une récente méta-analyse d'études épidémiologiques, comptabilisait 384 millions de patients MPOC en 2010 soit une prévalence mondiale de 11,7 % (8,4 %-15,0 %) [13]. La prévalence en 2010 avait augmenté de 69 % par rapport à celle de 1990, notamment dans les pays à faible produit intérieur brut [13]. La consommation de tabac et l'âge avancé augmentent notamment la prévalence de la MPOC [14]. Le sexe a également son importance dans la prévalence de la maladie. Par exemple, depuis 2002 le nombre de femmes atteintes de MPOC a dépassé celui des hommes au Canada. Cette observation résulte principalement de l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes.

1.4 Mortalité

Les données statistiques de mortalité liée à la MPOC sont à prendre avec précautions en raison du sous-diagnostic, et des nombreuses comorbidités associées à la maladie qui peuvent être la cause première du décès. Globalement, on recense environ trois millions de décès liés à la MPOC par année [15] ; et avec l'augmentation du tabagisme et de l'espérance de vie, les prévisions sont de plus de 5,4 millions de décès par an dans le monde, d'ici 2060 [16]. Elle

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

occupe aujourd'hui le 3^{ème} rang mondial des maladies les plus mortelles, derrière les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux [16]. La dégradation de la fonction respiratoire n'est pas la seule cause imputable à la mortalité et d'autres facteurs tels que la dysfonction musculaire, l'intolérance à l'effort ou la diminution de l'autonomie fonctionnelle, peuvent aggraver le pronostic vital [17-19].

1.5 Facteurs de risque

Les facteurs de risques de la MPOC peuvent être environnementaux (tabagisme actif et passif, pollution air atmosphérique/habitations, toxicité en milieu professionnel, infections respiratoires répétées, statut socio-économique) ou personnels (génétique, âge, hyperréactivité bronchique, croissance pulmonaire). Le tabagisme est le facteur de risque le plus communément retrouvé [20]. En effet, les fumeurs développent davantage de symptômes respiratoires et de comorbidités cardiovasculaires, associés à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire et de la survie par rapport aux individus non-fumeurs [21, 22]. Plus récemment, l'utilisation d'une cigarette électronique (e-cigarette) entraînant des effets indésirables graves sur la fonction pulmonaire, a également été reconnue comme facteur de risque pouvant provoquer le développement précoce de la MPOC [23]. Enfin, l'exposition à d'autres particules telles que des poussières, des fumées chimiques, des combustibles fossiles peuvent également augmenter les risques de développer la MPOC [24, 25]. Plus rare, les facteurs génétiques tels que la déficience en alpha-1 antitrypsine, important inhibiteur des protéases circulantes (dégradation protéique), peuvent aussi expliquer l'apparition de la maladie [26].

1.6 Pathogenèse et pathophysiologie

La MPOC engendre des modifications structurales et fonctionnelles de l'ensemble du système respiratoire incluant les voies aériennes proximales, les voies aériennes distales, le parenchyme pulmonaire et la vascularisation pulmonaire [27]. Les mécanismes pathogéniques ainsi que les conséquences fonctionnelles seront brièvement évoqués dans les paragraphes suivants.

1.6.1 Pathogenèse

La MPOC est une maladie à évolution lente qui se traduit par un déclin progressif de la fonction respiratoire, et en particulier du VEMS. La diminution de ce dernier est intimement liée à la diminution du pronostic vital [28]. Chez un individu en bonne santé, la chute du VEMS est un processus normal qui diminue d'environ 15 à 20 mL/année, à partir de 30 ans [21]. Dans la MPOC, le déclin du VEMS est variable et étonnamment n'est pas toujours accéléré [29]. Toutefois, la consommation de tabac, les exacerbations répétées, les symptômes associés à la maladie et la capacité de la fonction pulmonaire atteinte au début de l'âge adulte sont des facteurs impactant le déclin de la fonction respiratoire [30-32]. La fin de vie d'une personne atteinte de MPOC est aussi marquée par la présence de nombreuses comorbidités en lien avec l'avancée en âge, mais aussi avec la maladie en elle-même [33].

Les exacerbations de la MPOC jouent un rôle non-négligeable dans l'évolution de la maladie, en particulier dans les dernières années de vie du patient. Une exacerbation est définie comme une aggravation aiguë de la fonction respiratoire, entraînant une augmentation inhabituelle de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations, et nécessite une augmentation de l'utilisation des bronchodilatateurs ou des thérapies d'appoint comme les antibiotiques ou les corticostéroïdes systémiques [34]. Le processus pathogénique principal consiste en une augmentation massive de l'inflammation bronchique [35]. Le risque d'exacerbation est plus élevé dans les stades 3 et 4 de la maladie et participe à la diminution du pronostic vital. L'exacerbation peut être légère, modérée ou sévère; dans ce dernier cas elle entraîne une hospitalisation et dans certains cas de l'insuffisance respiratoire aiguë [36]. Au-delà de la fonction respiratoire, les exacerbations affectent négativement la fonction musculaire ainsi que la tolérance à l'effort des patients. Parmi les mécanismes responsables, l'inactivité physique, l'inflammation et la corticothérapie, toutes trois rencontrées au cours d'une exacerbation, pourraient expliquer la dysfonction des muscles locomoteurs retrouvée chez les patients, pendant ou à la suite d'une exacerbation [37, 38].

1.6.2 Pathophysiologie

L'inflammation chronique du système respiratoire est la principale caractéristique pathologique de la maladie, qui perdure même après la cessation tabagique [39]. L'inflammation se traduit, entre autres, par une augmentation des cellules macrophages, neutrophiles et lymphocytes, qui ensemble vont relâcher de nombreux médiateurs inflammatoires dans la circulation systémique et donc amplifier le processus inflammatoire [40]. Les principaux marqueurs inflammatoires présents dans l'environnement systémique des patients sont la protéine C-réactive, le fibrinogène, le facteur de nécrose tumorale et les interleukines six et huit [41]. L'inflammation et ses phénomènes de réparation et de remodelage bronchique entraînent un épaississement des parois bronchiques favorisant leur obstruction. De plus, l'hypersécrétion de mucus s'accompagne d'une toux productive et persistante qui n'est cependant pas toujours associée à la réduction des débits d'air. En parallèle, l'altération de l'appareil ciliaire en réponse à l'inhalation de substances nocives, diminue la capacité du patient pour évacuer le mucus produit en excès, formant ainsi un milieu propice aux infections bactériennes [42].

La balance oxydant-antioxydant est également altérée chez les personnes atteintes de MPOC, amplifiant l'inflammation. Le stress oxydant se retrouve dans les condensats respiratoires expirés, les expectorations, la circulation systémique et les muscles des patients [43]. Le déséquilibre du profil systémique des antioxydants semble jouer un rôle dans la tolérance à l'effort des patients [44]. De la même façon, la balance protéase-antiprotéase semble être altérée en faveur de la surproduction de protéase [45]. Les protéases sont à l'origine de la dégradation et du remodelage du parenchyme pulmonaire, incluant bronchioles terminales, alvéoles et vaisseaux sanguins impliqués dans les échanges gazeux. La destruction du parenchyme pulmonaire entraîne une diminution des propriétés élastiques des poumons, augmentant le coût énergétique de la respiration, en particulier au cours d'un effort [46].

Enfin, il semblerait que les patients atteints de MPOC possèdent une susceptibilité accrue à la sénescence cellulaire, notamment sur les leucocytes circulants et d'autres cellules pulmonaires [47]. En conclusion, ce phénotype hyper-sécrétoire et pro-inflammatoire entretient l'inflammation chronique et le remodelage des tissus, favorisant l'altération de la fonction pulmonaire [48].

1.6.3 Conséquences sur la fonction pulmonaire

La réduction des volumes et des débits d'air mobilisables et notamment du VEMS, et l'augmentation des gaz non-mobilisables (volume résiduel), sont deux conséquences majeures de la MPOC sur la fonction du système respiratoire. En effet, l'obstruction bronchique, la diminution des propriétés élastiques du parenchyme pulmonaire ainsi que l'augmentation de sa compliance (capacité du poumon à se distendre), mènent à une augmentation du volume de relaxation par défaut, communément appelé hyperinflation statique (de repos) [49]. Avec l'avancement de la maladie, cette dernière progressera vers l'hyperinflation dynamique (à l'effort), qui augmentera la dyspnée d'effort et contribuera par conséquent à la diminution de la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC [50].

1.7 Symptômes et comorbidités

Au-delà des manifestations liées à la dysfonction du système respiratoire telles que la dyspnée, la toux et les expectorations, les patients atteints de MPOC présentent de nombreuses comorbidités physiques et psychologiques pouvant se manifester dès les premiers stades de la maladie [51]. L'ensemble de ces comorbidités contribue à la diminution de la qualité de vie et du pronostic vital des patients. Par exemple, plus de 60 % des patients atteints de MPOC présentent une comorbidité, avec en moyenne neuf comorbidités chez un même individu [52]. Les principaux symptômes et comorbidités présentés par les patients atteints de MPOC seront présentés de façon non-exhaustive dans les paragraphes suivants.

1.7.1 Dyspnée de repos

La dyspnée est le symptôme clinique principal de la MPOC, expérimentée dans la vie quotidienne par plus de 80 % des patients [53]. Elle est définie comme « une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui consiste en des sensations qualitativement distinctes qui varient en intensité et en termes de désagrément et de signification émotionnelle et comportementale » [54]. La dyspnée chronique est un symptôme quotidien pénible et invalidant qui peut persister malgré un traitement optimal [55]. De façon simplifiée, la dyspnée reflète une discordance entre l'augmentation de la stimulation neurale vers les

muscles inspiratoires et la réponse mécanique inadéquate du système respiratoire [50]. L'inadéquation entre l'augmentation de la stimulation des centres respiratoires et la rétroaction afférente altérée des mécanorécepteurs périphériques, donne lieu à une dissociation neuromécanique et une perception d'une inspiration insatisfaite [56]. Toutefois, l'expérience de la dyspnée est multifactorielle et bien que son origine implique principalement des mécanismes neurophysiologiques, l'individu est informé de sa dyspnée par des facteurs sensoriels, cognitifs et psychologiques, qui se traduisent bien souvent par de la peur et de l'anxiété [55, 57]. Les symptômes anxieux et dépressifs, le vieillissement, la sévérité de l'obstruction bronchique, le sexe féminin, l'obésité, les exacerbations et le nombre de visites chez le médecin ont été associés à une augmentation de la perception de dyspnée chez les patients atteints de MPOC [58-61].

1.7.2 Spirale de déconditionnement et comorbidités

Le patient atteint de MPOC est généralement engagé au sein d'un cercle vicieux dans lequel l'augmentation de la dyspnée en lien avec le déclin inévitable de la fonction respiratoire, instaure un climat anxiogène augmentant la sédentarité des patients. La diminution des capacités musculaires et de la tolérance à l'effort s'inscrit également dans ce cercle vicieux, qui, à long terme, diminue la motivation des patients à s'engager dans des comportements de santé adaptés et augmente l'anxiété, la dyspnée et le risque d'exacerbations de ces patients [62, 63] (figure 3). Au-delà des manifestations physiques et psychologiques, l'altération des relations psychosociales joue aussi un rôle central dans la MPOC [64]. L'ensemble de ces caractéristiques fragilise le patient, dégrade sa qualité de vie et complexifie sa prise en charge.

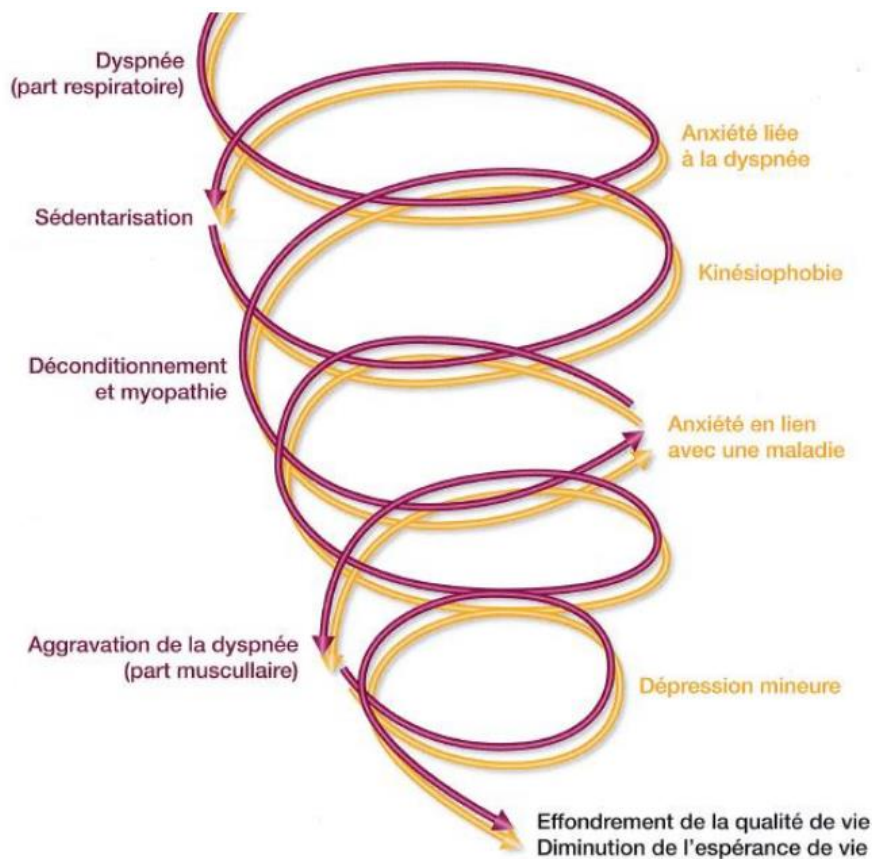


Figure 3. Spirale de déconditionnement. Tirée d'un support de formation réalisé par le Dr JM Grosbois, autorisation de l'auteur pour diffusion.

Fatigue, anxiété, dépression

Définie ici comme une expérience subjective d'épuisement, la fatigue est le deuxième symptôme, après la dyspnée, le plus persistant dans les maladies respiratoires chroniques. Retrouvée chez 50 à 70 % des patients, la fatigue limite grandement les activités du quotidien [65, 66]. Les patients décrivent la fatigue comme une sensation générale d'épuisement et de perte d'énergie, associée à de la frustration, de la dépression, des difficultés à se concentrer et à un manque de motivation pour les activités physiques quotidiennes [67, 68]. La fatigue est un symptôme complexe qui peut être le résultat de facteurs systémiques, physiques, psychologiques et comportementaux [69]. Cette fatigue est d'autant plus exacerbée chez les

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

patients atteints de MPOC sévère, notamment lors d'une exacerbation et/ou hospitalisation [70, 71]. Elle s'insère dans le cercle vicieux de la maladie et participe à la diminution des activités physiques quotidiennes et de la tolérance à l'effort, ainsi qu'à l'augmentation des troubles anxieux et à la dégradation de la qualité de vie des patients [65, 66, 72].

Bien que peu évalués et sous-diagnostiqués, les symptômes anxieux et dépressifs s'observent fréquemment dans la MPOC [73]. L'anxiété correspond à un état subjectif de détresse, face à l'appréhension d'un danger à la fois imminent et imprécis, et se traduit par des changements comportementaux et physiologiques [74]. Elle concerne 13 à 46 % des patients atteints de MPOC et en particulier les femmes [75]. Au quotidien, cela se traduit par des inquiétudes sur les complications de la maladie et de la fin de vie, sur la gestion de la dyspnée et des exacerbations et conduit à des stratégies d'évitement de l'apparition des symptômes respiratoires (kinésiophobie) [74]. La dépression, quant à elle, est un état mental qui se caractérise par une perte de plaisir, une humeur triste et une faible estime de soi soutenue sur plusieurs semaines, et concerne en moyenne 20 à 30 % des patients atteints de MPOC [76]. Les patients atteints de MPOC sévère sont par ailleurs deux fois plus à risque de développer une dépression [77] et sa prévalence chez les patients sous oxygénothérapie au long cours serait de 75 % [78]. Les symptômes d'anxiété et de dépression altèrent la qualité de vie [79], multiplient par deux la fréquence des exacerbations et hospitalisations et prolongent leur durée [80]. Ils nuisent aussi à l'observance des traitements [81], diminuent la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort [82], augmentent la perception de fatigue et de dyspnée, affectent la confiance en soi et les relations sociales et par conséquent fragilisent les patients [74, 83].

Niveau d'activité physique quotidien et sédentarité

L'activité physique peut être définie comme l'ensemble des mouvements corporels produits par l'action des muscles squelettiques et qui résulte en une augmentation de la dépense énergétique. Elle peut être légère (1,5 à 3 *Metabolic Equivalent of Task*, MET), modérée (3 à 6 MET) ou vigoureuse (> 6 MET) [84, 85]. Le niveau d'activité physique quotidien des patients atteints de MPOC est largement diminué comparativement à des sujets témoins de

même âge [86, 87]. En effet, le temps et la vitesse de marche, le temps passé debout et le temps passé dans des activités physiques d'intensité modérée sont significativement diminués dans la MPOC [85, 86]. Outre la diminution de leur niveau d'activité physique quotidien, les patients ayant une MPOC adoptent aussi un mode de vie de plus en plus sédentaire [88]. Un comportement sédentaire englobe toutes les activités réalisées en position assise ou allongée, qui occasionnent une dépense énergétique inférieure à 1,5 MET (par exemple lire, regarder la télévision). L'adoption de ce comportement sédentaire est particulièrement délétère pour la santé des patients puisque passer plus de 8,5 heures/jour dans des activités sédentaires est un facteur de risque d'un mauvais pronostic vital [89]. La diminution des activités physiques quotidiennes et l'augmentation des comportements sédentaires s'accroissent avec la sévérité de l'obstruction bronchique et le nombre d'exacerbations [90, 91]. Le niveau d'activité physique quotidien est très hétérogène dans la MPOC et il est notamment influencé par l'âge, la dyspnée, la dysfonction des muscles locomoteurs, les troubles anxieux et dépressifs, la motivation et l'oxygénothérapie [90, 92, 93]. En effet, plus de 80 % des patients sous oxygène présentent un très faible niveau d'activité physique quotidien, impactant négativement leur qualité de vie, autonomie fonctionnelle, dyspnée, capacité musculaire et capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort [94, 95].

Déconditionnement

L'adoption d'un mode de vie plus sédentaire et la diminution progressive du niveau d'activité physique quotidien, contribuent au déconditionnement physique et accélèrent la diminution de la capacité maximale à l'exercice, de la tolérance à l'effort et de la fonction des muscles locomoteurs [96, 97]. Ces trois concepts ont largement été étudiés dans la MPOC, et sont directement impliqués dans la diminution de la qualité de vie et l'augmentation de l'utilisation des soins de santé et du risque de mortalité [9, 17, 98-100]. Jouant un rôle central dans la thèse, ils seront détaillés dans leur section respective.

Comorbidités cardiovasculaires

Les comorbidités cardiovasculaires font partie des manifestations systémiques les plus fréquentes dans la MPOC [101], et contribuent à la progression de la maladie, à l'augmentation des coûts de santé et au mauvais pronostic vital [102, 103]. Le risque de développer une maladie cardiovasculaire est 2,5 fois plus élevé pour les patients atteints de MPOC comparativement à des individus témoins du même âge [103]. Plus précisément, ce risque est deux à cinq fois plus élevé dans le cas de maladies cardiovasculaires majeures telles que la cardiopathie ischémique, l'arythmie cardiaque, l'insuffisance cardiaque et les maladies artérielles et de la circulation pulmonaire (hypertension artérielle, hypertension pulmonaire).

Plusieurs facteurs de risques et mécanismes physiopathologiques se chevauchent entre MPOC et troubles cardiovasculaires tels que le tabac, la dyspnée, l'inflammation, le stress oxydant, une prédisposition génétique et le manque d'activité physique [104], compliquant le diagnostic et la prise en charge pharmacologique. Dans les formes avancées de la MPOC, le remodelage des tissus pulmonaire et la destruction de son lit capillaire, associés à la vasoconstriction en réponse à l'hypoxémie, participent à la rigidité et l'obstruction des vaisseaux sanguins pulmonaires [105]. Ce milieu est propice au développement de l'hypertension artérielle pulmonaire qui progressivement pourra conduire à une hypertrophie et dysfonction cardiaque droite. L'hypertension pulmonaire est habituellement aggravée au cours d'un exercice ou d'une exacerbation [106]. Par ailleurs, l'hyperinflation dynamique et par conséquent l'utilisation de hauts volumes pulmonaires, peut également exercer une contrainte mécanique sur le cœur, endommageant la fonction cardiaque [107].

1.8 Prise en charge de la MPOC

La MPOC est une maladie pour le moment incurable. Toutefois, des stratégies pharmacologiques et non-pharmacologiques sont utilisées afin de réduire les symptômes de la maladie et la sévérité des exacerbations, ainsi que pour améliorer la qualité de vie et la tolérance à l'effort. La prise en charge de la maladie est résumée dans la Figure 4.

1.8.1 Arrêt tabagique

L'arrêt tabagique est une étape essentielle dans la prise en charge des patients atteints de MPOC, qui influencera l'histoire naturelle de la maladie. Il existe des traitements pharmacologiques pour aider le patient à diminuer puis arrêter sa consommation de tabac, tels que des substituts pharmacologiques de nicotine (timbres/patch, gommes/chewing-gum, pastilles) ou des médicaments non-nicotiniques (antidépresseurs, dépendance) [108, 109]. Des traitements non-pharmacologiques, tels que les thérapies cognitivo-comportementales ou des thérapies moins traditionnelles comme l'hypnose peuvent aussi être proposées aux patients.

1.8.2 Amélioration de la dyspnée et réduction des exacerbations

Pierre angulaire de l'intervention pharmacologique dans la MPOC, les bronchodilatateurs de courte et longue durée d'action agissent principalement sur la musculature péribronchique et tendent à réduire l'obstruction bronchique, l'hyperinflation dynamique et les symptômes quotidiens [110, 111]. On retrouve deux grandes classes de bronchodilatateurs, les β_2 -agonistes et les anticholinergiques.

En cas de persistance des symptômes et bien souvent dans les formes plus sévères de la maladie, une association thérapeutique peut être prescrite : l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action ; ou l'association d'un bronchodilatateur de longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ; ou une trithérapie associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé [5].

En cas d'exacerbation, des corticoïdes sous forme de comprimés (per os) ou de façon inhalée peuvent être prescrits sur une courte période. De façon aiguë, il est également possible de faire appel à la nébulisation des bronchodilatateurs ou de fluidifiants afin de favoriser la mobilisation des sécrétions et le traitement de l'exacerbation [112].

1.8.3 Vaccination

La vaccination grippale annuelle et la vaccination pneumococcique (tous les cinq ans) sont fortement recommandées chez les patients atteints de MPOC. Elles permettent une réduction des hospitalisations et du risque de mortalité [113, 114]. Plus récemment, la vaccination pour la COVID-19 est venue s'ajouter au carnet vaccinal des patients atteints de MPOC.

1.8.4 Réadaptation respiratoire

La réadaptation respiratoire fait aujourd'hui partie des stratégies non-pharmacologiques incontournables de la prise en charge des maladies respiratoires chroniques [115]. Elle est définie comme « une intervention globale et individualisée, reposant sur une évaluation holistique du patient, incluant, sans y être limitée, le réentraînement à l'effort, l'éducation, et les changements de comportement, visant à améliorer la santé globale, physique et psychologique des personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques et à promouvoir leur adhésion à long terme à des comportements adaptés à leur état de santé » [116]. Les effets positifs à court terme des programmes de réadaptation respiratoire, sur la dyspnée, la fatigue, la qualité de vie, la tolérance à l'effort et la fonction musculaire ont été démontrés par de nombreux essais cliniques randomisés [117-119]. La réadaptation respiratoire sera détaillée dans sa section spécifique plus loin dans le manuscrit.

1.8.5 Oxygénothérapie

L'hypoxémie chronique, parfois présente au repos (diurne et/ou nocturne) ou seulement en cours d'un effort, est une complication bien souvent retrouvée chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie. Pour pallier à l'hypoxémie, une oxygénothérapie de déambulation (oxygénothérapie à l'effort) et/ou de longue durée (au repos et à l'effort) peuvent être prescrites [120].

L'oxygénothérapie de longue durée sera prescrite chez les patients présentant une hypoxémie sévère de repos, caractérisée par une $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ ou $\text{SaO}_2 < 88 \%$, en dehors d'une période d'exacerbation et avec un traitement médical optimal. L'oxygène est alors délivré à

bas débit (entre 0,5 et 4 L/min), plus de 15 heures par jour, par un concentrateur et/ou de l'oxygène liquide. En raison des évidences scientifiques suggérant une amélioration du pronostic vital grâce à l'oxygénothérapie de longue durée [121, 122], ce type de prise en charge est grandement utilisé pour traiter l'insuffisance respiratoire chronique. Par ailleurs, les patients atteints de MPOC présentant une insuffisance respiratoire chronique sont caractérisés par une plus faible qualité de vie et tolérance à l'effort, une altération des fonctions musculaires, un haut niveau de sédentarité et de nombreuses comorbidités, comparativement aux patients non traités par oxygénothérapie de longue durée [123-125].

L'oxygénothérapie de déambulation peut être prescrite pour corriger une hypoxémie aiguë en réponse à un effort, définie par une PaO_2 inférieure à 60 mmHg et/ou une SpO_2 inférieure à 90 % lors de cet effort. Le test cardiorespiratoire maximal et le TDM6 sont largement utilisés en clinique pour identifier les patients à risque de désaturer à l'effort, et éventuellement ajuster le titrage de l'oxygène de déambulation. Toutefois, la prescription de l'oxygénothérapie de déambulation ne fait pas l'objet d'un consensus quant à son efficacité [126], et par conséquent son utilisation sera dépendante des préconisations spécifiques à chaque autorité de santé.

En cas de situation instable telle qu'une exacerbation nécessitant une hospitalisation, l'oxygénothérapie peut être prescrite sur une courte période, en particulier si elle permet au patient de sortir plus tôt de l'hôpital de façon sécuritaire. Toutefois, afin d'éviter une supplémentation prolongée d'oxygène qui ne serait plus bénéfique pour le patient, il est recommandé de réévaluer cette prescription d'oxygénothérapie à domicile, deux à trois mois après la sortie de l'hôpital [126].

1.8.6 Ventilation non-invasive

La ventilation non-invasive (VNI) est une assistance ventilatoire que reçoit le patient via un masque nasal ou facial. Tout comme l'oxygénothérapie vise à améliorer l'hypoxémie aiguë ou chronique, la VNI vise à corriger une hypercapnie aiguë ou chronique.

La VNI peut-être prescrite lorsque le patient est admis à l'hôpital pour une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (diurne et ou nocturne) due à une exacerbation [127]. Dans

ce cadre, la VNI ne sera prescrite que sur quelques jours pour traiter l'insuffisance ventilatoire menaçant le pronostic vital, via un ventilateur non-invasif. Ce type d'intervention permet notamment de réduire la nécessité d'une ventilation mécanique invasive et d'améliorer la survie des patients hospitalisés [128].

La VNI peut aussi être prescrite pour le long cours, au domicile des patients présentant une hypercapnie chronique [129]. Dans ce contexte, elle est utilisée pour au moins quatre à six heures par jour, en général pendant le sommeil. La VNI au long cours permet d'améliorer les paramètres physiologiques de la fonction respiratoire, les symptômes cliniques (par exemple, la dyspnée, la qualité de vie et la qualité du sommeil) ainsi que le nombre de réadmissions pour hospitalisations et la survie des patients [130, 131]. Dans le cas particulier des patients présentant un syndrome de chevauchement entre la MPOC et la présence d'apnées obstructives du sommeil (épisodes d'hypoventilation associés à une désaturation en oxygène) [132], l'utilisation d'une machine à pression positive continue est indiquée pour améliorer les symptômes de ces patients [129].

1.8.7 Traitement chirurgical

Dans certaines conditions spécifiques, une approche chirurgicale peut aussi être considérée chez les patients atteints de MPOC [5]. Parmi celles-ci, la chirurgie de réduction du volume pulmonaire et la transplantation pulmonaire sont les plus connues et efficaces pour améliorer la qualité de vie des patients. Ces traitements, et en particulier la transplantation pulmonaire, ne sont réalisés que chez des patients répondants à des critères très spécifiques [133]. La transplantation pulmonaire n'est offerte qu'aux patients jeunes (< 65 ans en général) présentant une forme très sévère de la maladie avec une détérioration rapide, mais chez qui le pronostic quant à la survie post-greffe est favorable.

1. Maladie pulmonaire obstructive chronique : généralités

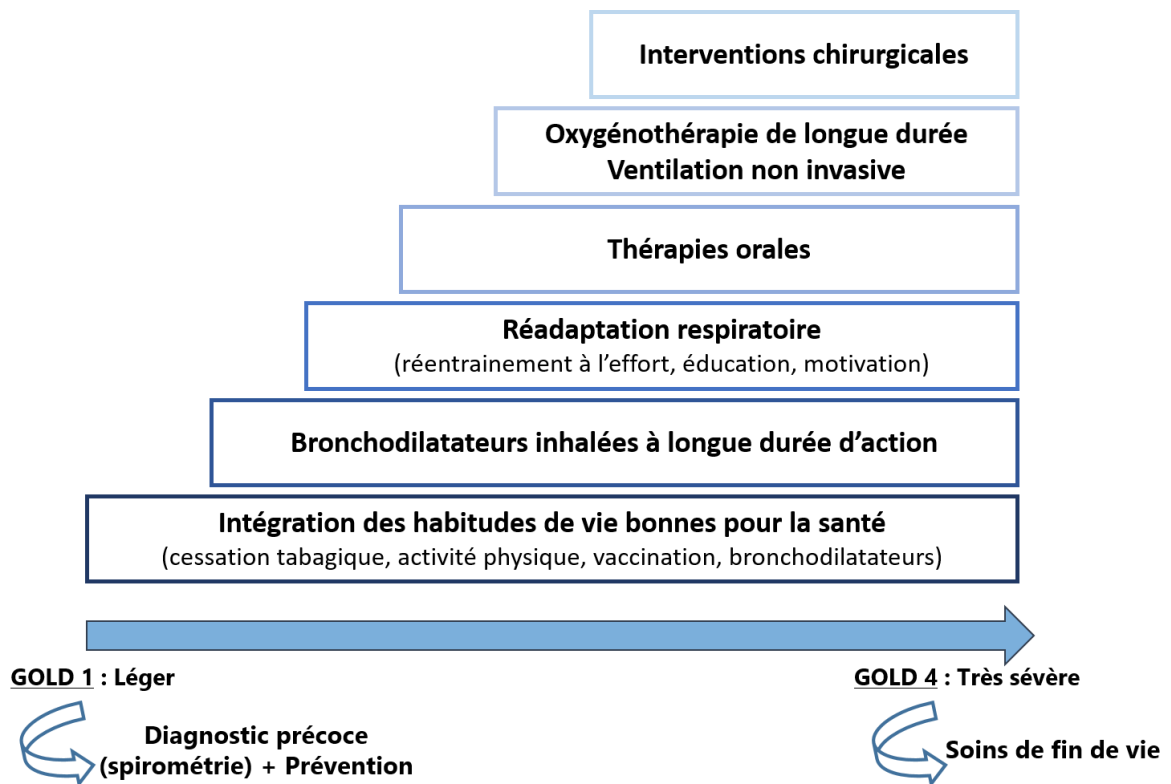


Figure 4. Prise en charge complète de la MPOC en fonction de la sévérité du déficit de la fonction pulmonaire. *Adaptée de la Canadian Thoracic Society position statement: pharmacotherapy in patients with COPD, an update 2017.*

Éléments clés à retenir

- La MPOC est caractérisée par une obstruction persistante, progressive et partiellement réversible des voies aériennes inférieures. La bronchite chronique et/ou l'emphysème pulmonaire principalement développés suite à une longue exposition tabagique ou à d'autres substances nocives pour le poumon, sont les deux principales formes de la maladie.
- La spirométrie est une procédure non-invasive qui permet d'objectiver la présence d'obstruction bronchique et contribue au diagnostic et à la classification de la MPOC.
- La MPOC est une maladie à évolution lente qui engendre des altérations structurales et fonctionnelles de l'ensemble du système respiratoire. L'inflammation chronique est la principale caractéristique pathologique de la maladie.
- La diminution des volumes et des débits d'air mobilisables et de l'élasticité du parenchyme pulmonaire ainsi que l'hyperinflation statique contribuent à l'apparition de dyspnée de repos. La dysfonction du système respiratoire est augmentée à l'exercice et participe à la diminution de la tolérance à l'effort.
- Au-delà de la dyspnée, le tableau clinique des patients atteints de MPOC est multisystémique et comprend de la fatigue, des symptômes anxieux et dépressifs, une réduction des activités physiques quotidiennes et une dysfonction des muscles locomoteurs. Ces comorbidités sont davantage retrouvées chez les patients présentant une forme sévère de la maladie et participent à la diminution de la tolérance à l'effort et de la capacité fonctionnelle.
- La MPOC ne se guérit pas, mais des traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques existent pour réduire les symptômes de la maladie et la sévérité des exacerbations, et améliorer la qualité de vie, la tolérance à l'effort et la capacité fonctionnelle des patients.

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

La dysfonction musculaire, définie comme la situation dans laquelle un muscle démontre une altération de ses propriétés, entraînant un arrêt ou une mauvaise réalisation de la tâche en cours, est une des conséquences majeures de la MPOC [134]. La dysfonction des muscles respiratoires et locomoteurs est communément retrouvée chez les patients atteints de MPOC [135], même s'il semble que celle des muscles locomoteurs soit plus fréquente et moins dépendante de la sévérité de l'obstruction bronchique [136]. De la même façon, la dysfonction musculaire semble être davantage retrouvée au sein des muscles des membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs [137]. Par ailleurs, les modifications morphologiques et structurales de la dysfonction musculaire ont davantage été étudiées dans le quadriceps des patients atteints de MPOC [135, 138].

L'évaluation de la dysfonction musculaire est importante en raison de son implication dans les principales conséquences cliniques de la maladie telles que la diminution de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort, et l'augmentation de l'utilisation des soins de santé et du risque de décès [17, 98-100]. Au-delà de la tolérance à l'effort, les propriétés des muscles locomoteurs sont également impliquées dans la capacité fonctionnelle, et leur altération participe donc à la diminution de l'autonomie fonctionnelle [139, 140].

Par conséquent, les différentes altérations morphologiques, métaboliques et enzymatiques caractéristiques de la dysfonction musculaire dans la MPOC seront détaillées dans les paragraphes suivants. Puis, les conséquences cliniques de la dysfonction musculaire et leurs implications dans la tolérance à l'effort et la capacité fonctionnelle des patients atteints de MPOC seront évoquées.

2.1 Caractéristiques de la dysfonction musculaire

L'étiologie de la dysfonction musculaire est multifactorielle et inclut entre autres, la consommation de tabac et de corticostéroïdes, des facteurs génétiques et épigénétiques, des altérations morphologiques et métaboliques, les exacerbations, l'hypoxémie, l'inflammation systémique, la dénutrition et la diminution des activités physiques quotidiennes [135, 141]. Un vaste champ de recherche est spécifiquement dédié aux voies de signalisation musculaire et processus cellulaires à l'origine du déséquilibre entre la synthèse et la dégradation

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

protéique responsable de la dysfonction musculaire [142, 143]. Toutefois, les mécanismes cellulaires impliqués dans la dysfonction musculaire ne seront pas abordés dans cette thèse qui s'intéresse principalement aux mécanismes cliniquement quantifiables.

La caractéristique morphologique musculaire principale de la MPOC est l'atrophie du quadriceps, retrouvée par tomodensitométrie chez environ 30 % des patients, et en particulier chez les patients les plus sévères [17] (figure 5). L'atrophie se caractérise par une réduction de la taille des fibres musculaires, habituellement reflet du catabolisme des protéines. La réduction de la surface musculaire du quadriceps se traduit fonctionnellement par une diminution de la force et de l'endurance musculaire ainsi que de la tolérance à l'effort [144].

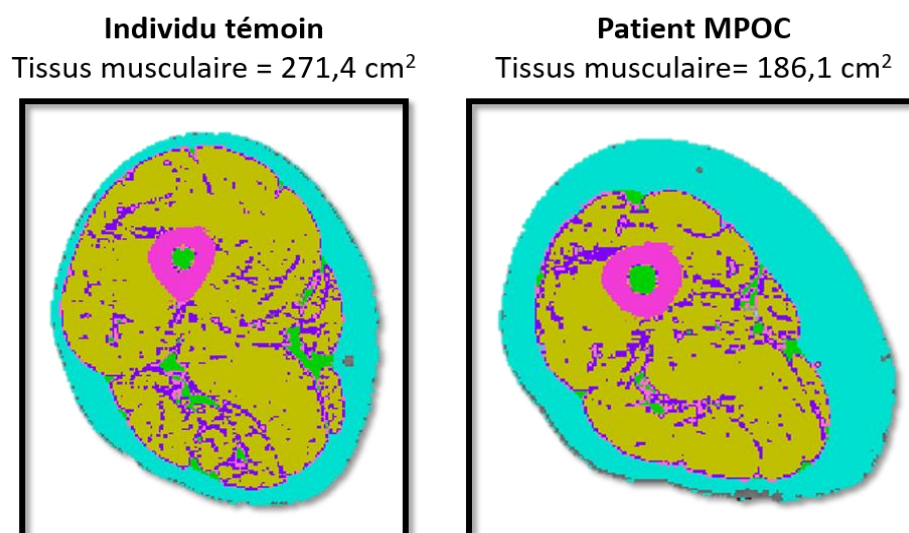


Figure 5. Exemple d'une coupe de la cuisse d'un individu témoin et d'un patient atteint de MPOC par tomodensitométrie. La surface musculaire était considérablement réduite chez le patient par rapport au sujet témoin d'âge comparable et de même sexe. Cet exemple provient d'une étude de la thèse.

Outre cette atrophie, les études de typages histochimiques montrent aussi une modification de la répartition des fibres musculaires dans les muscles locomoteurs. Chez les patients atteints de MPOC sévère, une diminution de 17 à 29 % des fibres de type I (haut potentiel oxydatif et résistante à la fatigue), remplacées en partie par des fibres de type IIx (faible résistance à la fatigue) a été rapportée [145, 146]. Cette modification du profil des fibres musculaires est corrélée à une réduction de la masse et de la force du quadriceps [147].

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

Le nombre de capillaires sanguins et la surface de contact capillaires/fibres sont également diminués dans le quadriceps des patients [145, 148]. Il semblerait que cette réduction de la capillarisation musculaire joue un rôle dans la production accrue de lactate à l'exercice et participerait à l'induction de fatigue post exercice [148]. L'altération de la microcirculation musculaire pourrait entre autres compromettre les propriétés contractiles des muscles locomoteurs des patients atteints de MPOC en ayant un effet délétère sur l'oxygénation musculaire, et possiblement mener à une fatigue précoce [149].

Par ailleurs l'analyse de biopsies musculaires du vaste latéral de patients atteints de MPOC, a montré une faible activité des enzymes mitochondriales et notamment de la citrate-synthase et de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase [150]. Ces deux enzymes impliquées respectivement dans le cycle de Krebs et la β -oxydation des acides gras, sont de bons indicateurs de la capacité oxydative musculaire. Cette perte de la capacité oxydative du quadriceps est reflétée par la diminution de l'expression de l'ARN messager codant pour PGC1- α [151]. Ce dernier est un régulateur majeur dans le métabolisme oxydatif des muscles squelettiques, car il est impliqué dans la conversion des fibres musculaires de type II en type I. Finalement, des perturbations métaboliques musculaires sont retrouvées au repos sous forme d'une réduction du pH intracellulaire, des concentrations de phosphocréatine et d'ATP ainsi que d'une augmentation de lactate au sein du quadriceps [152].

Ces altérations structurelles et métaboliques rendent le muscle des patients plus dépendant à leur système glycolytique (glycolyse anaérobie) et participent ainsi à la diminution de leur tolérance à l'effort [153]. En effet, au cours d'un effort, les patients atteints de MPOC présentent une accumulation précoce de métabolites, un fort déclin du pH intracellulaire et des difficultés dans la resynthèse de l'ATP [154]. De plus, la modification du profil des fibres musculaires et l'altération de la respiration mitochondriale réduisent la capacité du muscle à utiliser l'oxygène pour répondre aux besoins énergétiques, contribuant également à l'intolérance à l'effort et à l'apparition de fatigue périphérique précoce [149].

Au-delà des diverses dysfonctions des structures musculaires périphériques, l'altération du système nerveux central peut aussi participer à la diminution des propriétés musculaires des

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

patients atteints de MPOC [414]. Il a par ailleurs été retrouvé une plus faible variation de l'oxygénation cérébrale des cortex frontal et moteur des patients atteints de MPOC lors d'une contraction volontaire du quadriceps, comparativement à des individus en bonne santé. Cette altération de l'oxygénation cérébrale été envisagée comme un facteur limitant la performance des patients [415].

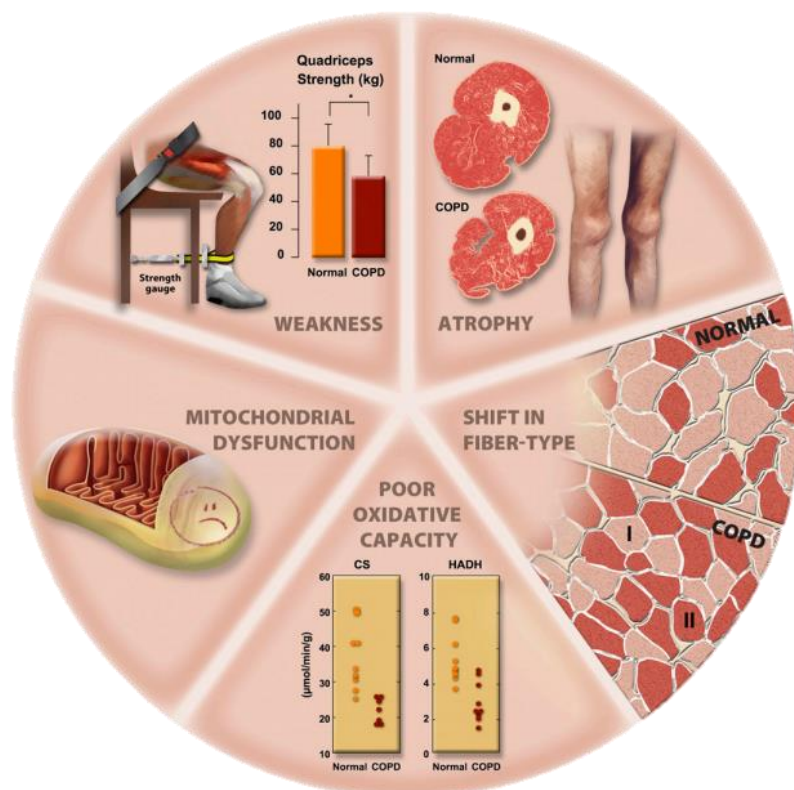


Figure 6. Résumé des altérations structurales, morphologiques et fonctionnelles retrouvées dans les muscles locomoteurs des patients atteints de MPOC.

Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

Copyright © 2021 American Thoracic Society. All rights reserved.

Maltais et al, 2014, Am J Respir Crit Care Med 1;189(9):e15-62 [135]

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

Abréviations : CS : citrate-synthase; HADH = 3-hydroxyacyl CoA déshydrogénase

2.2 Conséquences cliniques et évaluations de la dysfonction musculaire

Ainsi, la dysfonction musculaire observée chez les patients atteints de MPOC se traduit cliniquement par une diminution de la force, de la puissance et de l'endurance musculaire. Elle favorise également l'apparition précoce de fatigue musculaire. Différents outils de mesure cliniques sont disponibles pour renseigner sur la dysfonction musculaire des patients.

L'évaluation de la fonction musculaire est recommandée chez les patients atteints de MPOC, en particulier dans le cadre de la réadaptation respiratoire. Selon le contexte de réalisation, les outils d'évaluation incluent le simple poids corporel, des appareils de musculation, des poids libres, des bandes élastiques, des jauges de force et des dynamomètres manuels [155, 156], mais aussi des systèmes plus complexes tels que des dynamomètres électroniques (isocinétique) [157]. Cet outil permet des mesures fiables et valides de l'ensemble des propriétés musculaires [157]. Toutefois, son coût et la nécessité d'espace et d'une personne formée à son utilisation limitent sa généralisation. Indépendamment de la stratégie choisie, l'évaluateur doit être familiarisé avec les procédures et les conditions de mesure, et les protocoles doivent être normalisés et standardisés. Les protocoles d'évaluation de la fonction musculaire, utilisés dans les différentes études intégrées dans la thèse, sont présentés en détails dans la section méthodologique du manuscrit.

2.2.1 Force musculaire

La force musculaire, définie comme la capacité d'un muscle à générer une force maximale, souvent au cours d'une seule répétition [158], est la propriété musculaire clinique la plus étudiée dans les maladies respiratoires chroniques. La force des muscles locomoteurs est altérée chez 20 à 30 % des patients atteints de MPOC [135, 159]. La force musculaire est modérément corrélée aux capacités d'exercice et fonctionnelle et au syndrome de fragilité des patients ayant une MPOC modérée à sévère [160-162].

La diminution de la force musculaire fait partie intégrante des concepts de cachexie et de sarcopénie. La cachexie, définie comme un syndrome métabolique spécifique caractérisé par une atrophie musculaire, une perte de poids et une fatigue généralisée est bien souvent associée aux stades plus sévères de la maladie [163]. Tandis que la sarcopénie, définie

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

comme une maladie musculaire progressive et généralisée caractérisée par une faible masse et force musculaire et une réduction des performances fonctionnelles [164], peut concerner 15 % des patients atteints de MPOC [162]. Dans la MPOC, la sarcopénie est corrélée à la diminution de la force du quadriceps et à la capacité fonctionnelle [165].

L'évaluation de la force isométrique du quadriceps (pas de déplacement segmentaire du membre évalué) est la plus répandue dans la MPOC et est par ailleurs recommandée par l'ATS et l'ERS [96]. Cette évaluation statique peut être réalisée, de façon fiable, valide et reproductible, à l'aide d'un dynamomètre électronique [158, 166], d'une jauge de force ou d'un dynamomètre manuel, plus susceptibles d'être utilisés en pratique clinique [167, 168]. La mesure isométrique de la force de préhension est aussi couramment évaluée en raison de sa facilité de mesure, sa validité et sa capacité à dépister les patients à risque de fragilité et de sarcopénie [169].

Des protocoles isocinétiques et isotoniques au cours desquels la vitesse d'exécution du mouvement ou la résistance imposée, respectivement, sont fixées et stables tout au long de la contraction, permettent également une évaluation valide et reproductible de la force dynamique [170-172]. Ces évaluations dynamiques sont davantage représentatives des activités de la vie quotidienne et semblent présenter une meilleure corrélation avec la capacité fonctionnelle, comparativement à une mesure statique (isométrique) de la force du quadriceps [173].

2.2.2 Puissance musculaire

La puissance musculaire est définie comme la capacité d'un muscle à augmenter sa force contractile sur une courte période de contraction (produit de la force par une vitesse) [174]. Dans la population générale vieillissante, elle décline généralement plus rapidement que la force musculaire [175]. Malgré très peu d'études dans la MPOC, il semble que la puissance musculaire soit altérée chez près de 30 % des patients [176]. La relation entre la puissance du quadriceps avec la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité a notamment été étudiée chez les personnes âgées [177, 178]. Les résultats de ces études indiquent que la puissance du quadriceps est plus fortement corrélée à la tolérance à l'effort,

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

à la capacité fonctionnelle et au syndrome de fragilité comparativement à la force du quadriceps [179, 180]. Par ailleurs, il s'agit d'une qualité musculaire largement impliquée dans les activités physiques de la vie quotidienne telles que monter les escaliers ou se lever d'une chaise, comme le démontre sa corrélation avec le niveau d'activité physique quotidien, des patients atteints de MPOC [178, 181].

Tout comme la force, la mesure de la puissance des muscles locomoteurs a été validée pour des protocoles impliquant des contractions statiques [182] ou dynamiques [183]. Toutefois, en raison de sa moindre utilisation, aucun protocole spécifique ne fait office de mesure de référence dans la MPOC [174].

2.2.3 Endurance musculaire

L'endurance musculaire est définie comme la capacité d'un muscle à maintenir ou répéter une contraction musculaire dans le temps. Elle est davantage dépendante des capacités oxydatives du muscle que ne l'est la force ou la puissance musculaire [141]. La réduction de l'endurance est présente chez 32 à 77 % des patients atteints de MPOC et serait donc plus prévalente que l'altération de la force ou de la puissance [184]. La contribution de l'endurance musculaire dans l'intolérance à l'effort et la perte de capacité fonctionnelle est de plus en plus étudiée dans la MPOC. Deux études récentes ont démontré que la relation entre l'endurance du quadriceps et la tolérance à l'effort était plus forte que la relation entre la force du quadriceps et la tolérance à l'effort [144, 185].

L'évaluation statique ou dynamique de l'endurance exige habituellement une contraction soutenue et intense (60 à 80 % de la contraction maximale volontaire). La durée de la contraction (statique) ou le travail total réalisé au cours d'une ou plusieurs contractions (dynamique) est alors considéré comme le temps d'endurance [170, 186]. En raison des protocoles plus longs qui nécessitent bien souvent la détermination préalable de la contraction maximale volontaire, l'évaluation de l'endurance musculaire est nettement moins répandue dans les milieux cliniques comparativement à celle de la force musculaire.

2.2.4 *Fatigue musculaire*

La fatigue musculaire correspond à l'état temporaire dans lequel est un muscle lorsqu'il ne peut plus réaliser la tâche qui était en cours d'action. Ce phénomène survient lorsque le recrutement des unités motrices et l'activité électrique du muscle ne sont plus capables de maintenir l'effort demandé [187]. Des modifications électriques, métaboliques et sensorielles seront alors observées lorsque l'individu tentera de poursuivre son effort, témoignant de l'apparition de cette fatigue. La fatigue musculaire est un phénomène qui peut être d'origine centrale et/ou périphérique [188]. La fatigue centrale fait référence à une diminution de l'impulsion motrice du système nerveux central ou à une déficience de transmission du signal nerveux, tandis que la fatigue périphérique réfère directement à l'altération des mécanismes contractiles musculaires [188].

Dans la MPOC, les nombreuses altérations métaboliques, structurelles et fonctionnelles du muscle décrites précédemment, augmentent la susceptibilité des patients à développer de la fatigue musculaire lors d'un effort, contribuant ainsi à la diminution de la tolérance à l'effort [187, 189]. Les mécanismes impliqués dans l'apparition de la fatigue à l'exercice chez les patients atteints de MPOC sont complexes, mais certains éléments de réponse sont disponibles dans la littérature. La disponibilité de l'oxygène au cours de l'effort et par conséquent l'hypoxémie [190, 191], les modifications du profil enzymatique musculaire et de la capillarisation conduisant à une plus grande dépendance au métabolisme glycolytique (glycolyse anaérobie) pendant l'effort et favorisant l'accumulation de lactate [148], la redistribution des fibres musculaires et l'atrophie sous-jacente [17] participent tous à l'apparition précoce de la fatigue périphérique chez les patients atteints de MPOC. Des travaux expérimentaux suggèrent également l'implication des signaux afférents des muscles périphériques dans l'apparition de fatigue précoce et par conséquent dans la diminution de la tolérance à l'effort [192]. La fatigue musculaire est donc avec la dyspnée, le symptôme le plus communément cité comme facteur limitant la tolérance à l'effort des patients [97, 193]. Dans la MPOC, la fatigue contractile du quadriceps a également été mesurée au cours d'exercice de marche à l'aide de l'électromyographie de surface, toutefois les résultats suggèrent que malgré l'apparition d'une légère fatigue, le système cardiorespiratoire reste le principal facteur limitant les exercices de marche [194, 195].

Électromyographie de surface

L'électromyographie de surface (sEMG), est une méthode non-invasive permettant l'exploration de l'activité neuromusculaire au cours d'une contraction musculaire, en enregistrant sa manifestation électrique. Le signal sEMG généré est constitué de la somme de tous les potentiels d'action musculaires des fibres recrutées au cours de la contraction dont on peut traiter le signal pour en étudier l'amplitude et la fréquence. Cette technique permet entre autres, de quantifier le degré de recrutement neuromusculaire d'un ou de plusieurs muscles lors d'un effort donné et de mesurer la « performance musculaire » et notamment la fatigue musculaire [196].

Classiquement, trois marqueurs sont utilisés pour décrire le recrutement neuromusculaire par la sEMG, soit l'intégration du signal sEMG (iEMG), le root mean square (RMS) et la fréquence médiane (FM).

L'iEMG permet de quantifier le niveau d'utilisation musculaire total lors d'un effort donné en calculant l'aire sous la courbe de chacune des bouffées électriques. Les changements d'iEMG au cours d'une tâche musculaire peuvent témoigner d'un changement de stratégie du contrôle neural du muscle étudié, en réponse à l'apparition de fatigue musculaire. Les modifications d'iEMG au cours de la marche semblent être altérées chez les patients atteints de MPOC comparativement à des individus témoins sans maladie respiratoire [195].

Le RMS est un marqueur de l'intensité du signal électrique, il reflète une augmentation des signaux en provenance du système nerveux central pour stimuler de nouvelles unités motrices au cours d'un effort. Le RMS permet de quantifier les amplitudes du signal sEMG sur une fenêtre de temps donnée. Une augmentation du RMS témoigne traditionnellement, d'une accentuation de la sollicitation du muscle afin de maintenir une même charge de travail ou de l'augmentation de la contraction musculaire lors d'un effort croissant. Ce phénomène a été observé dans la MPOC au cours d'exercices à charge constante sur ergocycle ou lors d'un protocole d'endurance isométrique du quadriceps [197, 198].

L'analyse spectrale de la FM permet de quantifier la fatigue neuromusculaire. La diminution de la FM au cours d'un effort reflète la diminution du nombre de potentiels d'action envoyé par le système nerveux central afin de se préserver, caractérisant le mécanisme de fatigue

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

neuromusculaire [199]. Cette diminution est corrélée à la diminution de la vitesse de conduction des potentiels d'action et à l'altération de la synchronisation des unités motrices [200]. Dans la MPOC, une chute $\geq 4\%$ de la fréquence médiane du quadriceps au cours d'un exercice à charge constante sur ergocycle, a été déterminée comme indicateur de fatigue musculaire [196].

Au-delà de l'électromyographie mesurant l'apparition de fatigue directement au cours d'une tâche, la fatigue musculaire peut aussi être appréciée à l'aide d'une mesure de la force musculaire pré et post effort, afin d'en objectiver le déclin. Le moyen le plus simple est donc de calculer la différence entre une contraction maximale volontaire post-exercice et une contraction maximale volontaire préexercice. Toutefois la motivation du participant peut sous ou surestimer la mesure de la fatigue dans ce type de protocole et d'autres outils sont nécessaires pour contourner cette difficulté. Par exemple, la mesure de la force musculaire par stimulation magnétique permet de s'affranchir de la motivation du sujet.

Stimulation magnétique périphérique

La stimulation magnétique d'un nerf moteur, ou d'une unité motrice provoque des modifications ioniques le long de la membrane cellulaire causant ainsi sa dépolarisation et amenant un potentiel d'action musculaire qui se traduit par une contraction. Cette technique est préférée à la stimulation électrique pour l'évaluation de la fatigue dans de gros muscles tel que le quadriceps, car moins douloureuse [201]. La stimulation magnétique permet d'obtenir la tension de secousse maximale (TS_m). Cette dernière est appelée non potentialisée lorsqu'elle est évaluée sur un muscle au repos, et potentialisée (TS_p) lorsqu'elle a été précédée par une activité musculaire standardisée et volontaire. Cette potentialisation permet d'augmenter la dépolarisation des unités motrices lors de la tension de secousse [202]. La contraction potentialisée accroît la sensibilité de mesure de la force et est validée pour évaluer la présence de fatigue musculaire périphérique consécutive à un effort [202]. L'objectivation de la fatigue musculaire se mesurant alors comme la différence de TS_p pré et post exercice.

2. Dysfonction musculaire et ses conséquences cliniques

Dans la MPOC, il a été déterminé qu'un patient est considéré comme « *fatiguer* », s'il présente une chute ≥ 15 % de la TS_p post exercice, mesurée au niveau du quadriceps par un protocole de stimulation du nerf fémoral [187]. Ce protocole sera détaillé dans la section méthodologique du manuscrit.

Éléments clés à retenir

- La dysfonction musculaire est retrouvée chez 20 à 70 % des patients atteints de MPOC. Les altérations morphologiques, structurales et fonctionnelles caractéristiques de la dysfonction musculaire participent à la diminution de la tolérance à l'effort des patients.
- La dysfonction musculaire se traduit cliniquement par une diminution de la force, de la puissance et de l'endurance musculaire et favorise l'apparition précoce de fatigue musculaire.
- L'évaluation de la fonction musculaire des patients atteints de MPOC est recommandée par l'ATS/ERS, en particulier dans le cadre de la réadaptation respiratoire. Dans ce contexte, la force isométrique du quadriceps est la propriété la plus évaluée. Elle est corrélée à la tolérance à l'effort, à la capacité fonctionnelle et au niveau de fragilité des patients atteints de MPOC.
- Bien que nettement moins évaluées, des études récentes suggèrent que la puissance et l'endurance musculaire seraient plus fortement corrélées à la tolérance à l'effort, à la capacité fonctionnelle et au syndrome de fragilité, comparativement à la force musculaire. Le caractère dynamique des protocoles d'évaluation de la puissance et de l'endurance musculaire pourrait expliquer cette plus forte corrélation.
- La contribution de la fatigue centrale et périphérique dans la diminution de la tolérance à l'effort ainsi que les mécanismes impliqués, couvrent un vaste champ de recherche dans la MPOC. Différents outils tels que l'électromyographie de surface ou la stimulation magnétique permettent l'évaluation de la fatigue musculaire.

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

Comme mentionné précédemment, malgré leurs similitudes, les concepts de capacité maximale à l'exercice et de tolérance à l'effort ne décrivent pas les mêmes situations. Le terme de capacité maximale à l'exercice caractérise une réponse physiologique maximale au cours d'un effort ou fait référence à la capacité maximale d'une structure du corps à remplir sa propre fonction (par exemple la fréquence cardiaque maximale) [203]. Dans les milieux cliniques et de recherches prenant en charge des patients atteints de maladie respiratoire chronique, la tolérance à l'effort fait souvent référence à la capacité d'exercice des patients ; toutefois, cela n'implique pas forcément une réponse physiologique maximale au cours d'un effort. Dans le concept de tolérance à l'effort, l'exercice peut être limité sans que la réponse du système cardiorespiratoire ou d'une autre structure du corps soit maximale.

La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2\text{ max}}$) au cours d'un effort, issue du produit du débit cardiaque et de la différence artério-veineuse (équation de Fick), est le paramètre physiologique de référence pour l'évaluation de la capacité maximale à l'exercice. Les déterminants de la consommation d'oxygène sont multiples, passant par des aspects pulmonaires, cardiaques et musculaires, et agissant en synergie au cours d'un effort [204].

Les roues de Wasserman présentées en figure 7 sont une bonne représentation pour comprendre l'interdépendance entre les systèmes pulmonaire, cardiaque ou musculaire et illustrer qu'une anomalie sur l'un de ces systèmes entraîne des conséquences de fonctionnement sur les deux autres. Ce schéma est important pour la compréhension des mécanismes limitants la capacité maximale à l'exercice ainsi que la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC.

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

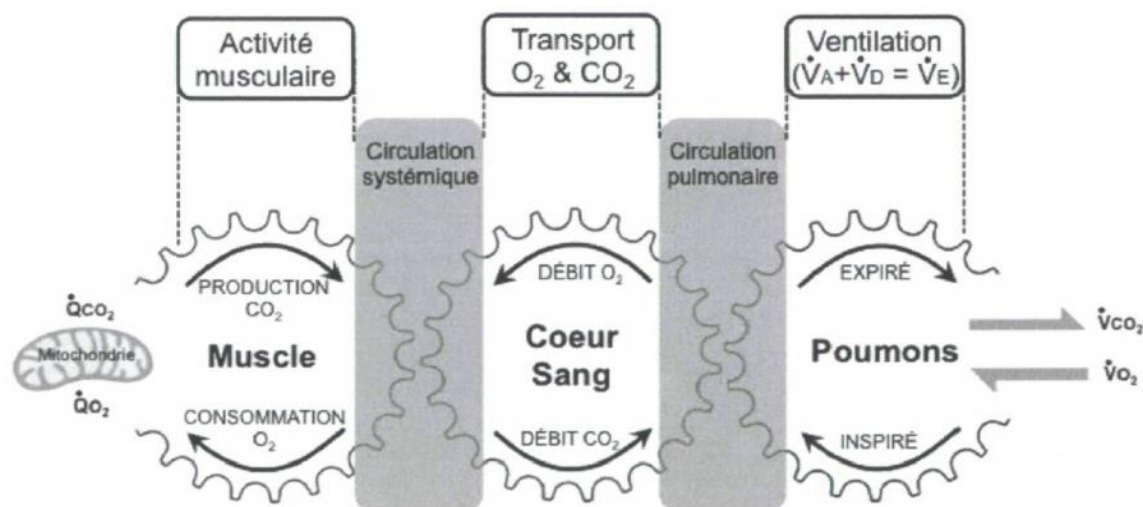


Figure 7. Représentation des structures et fonctions impliquées dans le transport et l'utilisation de l'oxygène. *Adapté de Wasserman et al, 2004 [204].*

Abréviations. O_2 : oxygène; CO_2 : dioxyde de carbone; $\dot{V}_A$: ventilation alvéolaire; V_D : ventilation d'espace mort; $\dot{V}_E$: ventilation pulmonaire; $\dot{V}O_2$: consommation d'oxygène; $\dot{V}CO_2$: excrétion de dioxyde de carbone; QO_2 : débit d'oxygène; QCO_2 : débit de dioxyde de carbone.

En effet, la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC sont toutes deux diminuées comparativement à des individus témoins, en particulier chez les patients présentant une forme sévère de la maladie et/ou chez les patients présentant une dysfonction musculaire périphérique importante [96, 97, 205]. L'importance de la capacité maximale à l'exercice est bien illustrée par sa forte corrélation avec la qualité de vie et son implication dans le pronostic vital des patients atteints de MPOC [9] (figure 8). La tolérance à l'effort est également impliquée dans la qualité de vie et la survie des patients. Par exemple, une faible distance de marche au TDM6 (< 150m) est un facteur prédictif de la survie des patients atteints de MPOC sévère [206].

Par ailleurs, les mécanismes impliqués dans la limitation de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC sont nombreux et complexes. Ils seront brièvement synthétisés de façon non-exhaustive dans les paragraphes suivants.

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

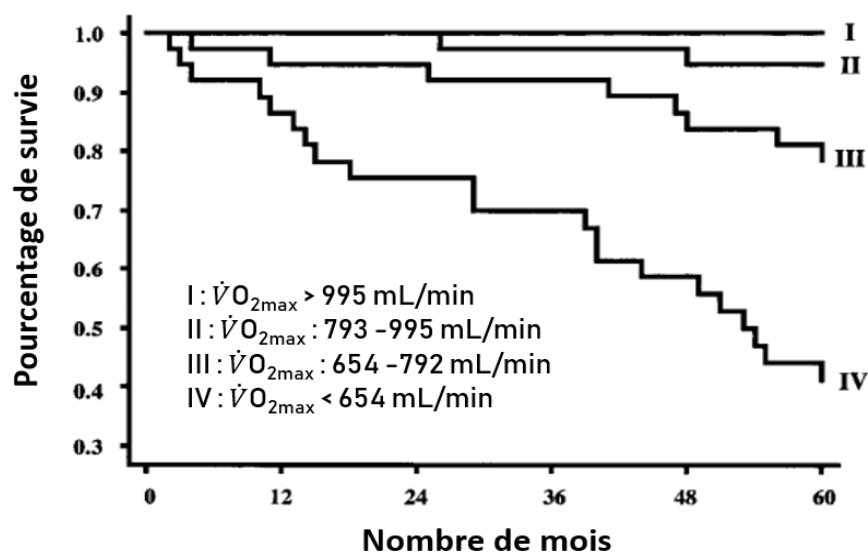


Figure 8. Courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction de la $\dot{V}O_{2\max}$.
Adaptée de Oga et al, 2003 [9].

3.1 Limites cardiorespiratoires

Chez les patients atteints de MPOC, les modifications pathophysiologiques du système respiratoire mentionnées précédemment, entraînent une réduction des débits expiratoires et par conséquent la capacité ventilatoire à l'exercice est limitée [205]. Cela se traduit par un épuisement des réserves ventilatoires et par l'apparition plus précoce d'un plafond ventilatoire limitant la tolérance à l'effort. Cliniquement, il est constaté une exacerbation de la dyspnée au cours de l'exercice, entraînant bien souvent un arrêt précoce de l'effort.

Par ailleurs, la perte du recul élastique des poumons et la diminution du débit expiratoire, ainsi que l'augmentation des besoins ventilatoires à l'effort et la diminution du temps expiratoire, favorisent l'hyperinflation dynamique dans la MPOC [56, 207]. L'hyperinflation dynamique est définie par une augmentation transitoire du volume pulmonaire en fin d'expiration au-dessus des valeurs de relaxation ou de repos au cours d'un effort [208]. Dans la MPOC, cette manifestation clinique est communément observée, et participe à

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

l'augmentation de la dyspnée et à la diminution de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort [50]. Elle a notamment été démontrée au cours de différents tests d'effort réalisés en laboratoire [209], mais aussi au cours de la marche rapide [210], ou dans diverses activités quotidiennes comme monter des escaliers, mettre des chaussures ou prendre une douche [211]. L'hyperinflation dynamique n'est pas sans conséquence sur la mécanique ventilatoire, accentuant le travail des muscles respiratoires pour maintenir l'effort et réduisant les échanges gazeux [59, 207]. Au-delà de la limitation à l'effort, l'hyperinflation dynamique est corrélée à une faible qualité de vie et à une réduction du niveau d'activité physique quotidien [212] et constitue un facteur prédicteur indépendant des risques de morbidités et de mortalité dans la MPOC [213]. Cliniquement, l'hyperinflation dynamique se définit par une diminution de plus de 150 mL de la capacité inspiratoire en fin d'exercice, par rapport à celle d'avant l'effort [214]. Plus récemment, un ratio [volume pulmonaire en fin d'expiration/capacité totale pulmonaire] supérieur à 75 %, obtenu à la fin d'une épreuve d'effort à charge croissante, a été utilisé pour valider la présence d'hyperinflation dynamique sévère [215].

En plus de la réduction des débits expiratoire et inspiratoire, la destruction du parenchyme pulmonaire, réduisant le nombre de capillaires alvéolaires et la surface alvéolaire disponibles pour les échanges gazeux, contribue au déséquilibre du rapport $\dot{V}_A/Q$ (ventilation alvéolaire/perfusion) [216]. Dans la MPOC, l'altération des échanges gazeux entraîne des conséquences fonctionnelles au repos qui s'accroissent à l'effort : pour un même effort, les patients atteints de MPOC doivent ventiler davantage qu'un individu témoin, augmentant la charge sur les muscles et la mécanique ventilatoire à l'effort. L'augmentation de l'espace mort physiologique ainsi que l'hypoxémie d'effort contribuent à l'augmentation de la ventilation à l'effort et diminuent la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort des patients [217].

Avec la capacité de diffusion, le débit cardiaque est un élément indispensable à la mécanique de la consommation d'oxygène. Comme précédemment évoqué, les complications cardiovasculaires sont l'une des manifestations systémiques les plus fréquentes dans la MPOC [101]. Dans les formes avancées de la maladie, le remodelage des tissus pulmonaires

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

et la destruction de son lit capillaire, associés à la vasoconstriction en réponse à l'hypoxémie, participent à la rigidité et l'obstruction des vaisseaux sanguins pulmonaires [105]. Ce milieu est propice au développement de l'hypertension artérielle pulmonaire qui est par ailleurs aggravée au cours d'un exercice ou d'une exacerbation [106].

Secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire, les patients atteints de MPOC peuvent aussi présenter une hypertrophie du ventricule droit et par conséquent une dysfonction de la mécanique cardiaque droite (cœur pulmonaire). Par ailleurs, l'hyperinflation dynamique et par conséquent les hauts volumes pulmonaires, peut également exercer une contrainte mécanique sur le cœur au cours d'un effort, endommageant la fonction cardiaque [107].

3.2 Limites périphériques

Les premières études mettant en évidence l'implication de la fonction musculaire dans la diminution de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort dans la MPOC datent de plus de 20 ans. À l'initiative de ces travaux, une première étude a démontré qu'à la suite d'une transplantation pulmonaire, les patients atteints de MPOC retrouvaient une fonction pulmonaire normale, mais l'intolérance à l'effort persistait toujours des années après la chirurgie suggérant l'implication de mécanismes périphériques [218]. La même année, une autre étude démontrait pour la première fois que la perception de fatigue dans les jambes était le facteur limitant le plus mentionné par les patients atteints de MPOC à la suite d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire sur ergocycle [193]. Ces études pionnières sont à l'origine de l'engouement au regard de l'implication de la dysfonction musculaire dans l'intolérance à l'effort des patients atteints de MPOC, que nous connaissons aujourd'hui.

Les mécanismes périphériques limitants la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort des patients, découlent des modifications morphologiques, structurales et fonctionnelles caractéristiques de la dysfonction musculaire qui ont été détaillées précédemment. En bref, au cours d'un effort, l'altération du transport de l'oxygène vers le muscle [191], la modification du profil enzymatique musculaire et de la capillarisation conduisant à une plus grande dépendance au métabolisme glycolytique (glycolyse anaérobie)

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

[148, 153], et l'altération des capacités oxydatives musculaire [150], contribuent à l'apparition de fatigue musculaire et par conséquent diminuent la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC.

Au cours d'un exercice de haute intensité et lorsque le débit cardiaque atteint sa capacité maximale, s'installe une compétition entre les muscles respiratoires et les muscles locomoteurs pour la redistribution du débit sanguin et l'apport en oxygène. Dans la population générale, au cours d'un exercice intense, la perfusion des muscles locomoteurs peut être limitée par la demande en apport sanguin vers les muscles respiratoires [219, 220]. En raison des altérations et limitations physiologiques évoquées précédemment, ce mécanisme de redistribution du débit sanguin peut constituer une réelle limitation à l'effort chez les patients atteints de MPOC. De façon générale, il est rapporté dans la MPOC une diminution de la distribution du débit sanguin vers les muscles locomoteurs au cours d'un effort intense [221, 222]. Toutefois, cette diminution n'est pas toujours en faveur d'une augmentation de la distribution sanguine dans les muscles respiratoires. En effet l'équipe de Louvaris et al. [223] a démontré que malgré la supplémentation d'héliox ou d'oxygène (aidant à réduire le travail mécanique des muscles respiratoires), le débit sanguin vers les muscles respiratoires abdominaux et intercostaux n'était pas diminué au cours d'un effort, par rapport à une condition en air ambiant. Ces résultats contestent la théorie selon laquelle la redistribution du flux sanguin dans les muscles locomoteurs des patients atteints de MPOC pourrait être améliorée par la diminution du travail mécanique des muscles respiratoires au cours d'un effort.

Pour compenser ce plus faible apport d'oxygène dans les muscles locomoteurs, une augmentation de l'extraction de l'oxygène dans les muscles sollicités, reflétée par une plus grande déoxygénation musculaire à l'exercice, a été constatée chez les patients atteints de MPOC par rapport à des individus témoins [224, 225]. Ce phénomène peut aussi être expliqué par une augmentation de la demande musculaire en oxygène pour produire de l'ATP en raison du nombre augmenté de fibres de type II [226] et/ou par l'altération de la respiration mitochondriale [227]. Cette inadéquation entre l'apport et l'utilisation de l'oxygène est

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

envisagée comme une des composantes responsables de l'apparition de fatigue périphérique précoce au cours d'un effort [149].

3.3 Tests de laboratoire et de terrain

L'évaluation de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort est une étape importante et indispensable dans le parcours de soin des patients atteints de MPOC. La mesure de référence de la capacité maximale à l'exercice se réalise en laboratoire sur un ergocycle ou un tapis de marche afin de détecter les altérations respiratoires, cardiaques et périphériques évoquées précédemment ; c'est également un outil pour la prescription d'exercices physiques [205]. Dans la plupart des cas, les tests de terrain n'occasionnent pas une réponse physiologique maximale chez les patients atteints de MPOC, et par conséquent sont davantage un reflet de leur tolérance à l'effort que de leur capacité maximale à l'exercice. Même si les tests de terrain ne peuvent remplacer la mesure de référence de la capacité maximale à l'exercice en laboratoire, ils peuvent néanmoins engager une réponse cardiorespiratoire quasi-maximale, notamment chez certains patients présentant une forme sévère de la maladie.

3.3.1 Épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale

En recherche, l'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (EFX) à charge croissante, réalisée sur tapis roulant ou ergocycle, est l'outil de référence pour évaluer la capacité maximale à l'exercice [228]. La mesure des échanges gazeux et de la fréquence cardiaque au cours de l'EFX permet, de par sa standardisation et la multiplicité des paramètres physiologiques mesurés et calculés, l'évaluation des facteurs cardiorespiratoires et périphériques limitants la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort des patients [229, 230]. Le test consiste en une augmentation progressive de l'intensité de la résistance [230]. L'EFX doit être conduite jusqu'à l'épuisement du participant, si aucune anomalie physiologique ou de symptomatologie n'est observée pendant son déroulement [205]. Au-delà de la mise en évidence des différents mécanismes impliqués dans la diminution de la

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

capacité maximale à l'exercice des patients [231, 232], l'EFX est également un bon indicateur de la qualité de vie des patients et est prédicteur du risque d'exacerbation [233].

Malgré sa pertinence clinique, l'EFX est un système d'évaluation coûteux en temps et en équipement et est difficilement mobilisable. Par conséquent, même s'ils ne permettent pas nécessairement de déterminer la capacité maximale à l'exercice, les milieux cliniques et de recherche ont développé des tests de terrain moins coûteux, rendant plus accessible l'évaluation de la tolérance à l'effort en dehors des laboratoires. Dans la littérature, la terminologie donnée à ces tests de terrain se confond entre tests de capacité d'exercice (*exercise capacity*) et tests de capacité fonctionnelle à l'exercice (*functional exercise capacity*). En effet, ces tests de terrain renseignent sur la tolérance à l'effort des patients en employant une activité fonctionnelle du quotidien tels que marcher, monter un escalier ou se lever d'une chaise.

Le TDM6 et les tests de marche navette sont les premiers tests de terrain à avoir été développés dans la MPOC [228]. Toutefois, en raison de leur contrainte spatiale, d'autres tests de terrain possédant de bonnes qualités métrologiques, comme les tests de lever de chaise ou de stepper, sont de plus en plus utilisés dans les centres de réadaptation, les cabinets médicaux ou encore à domicile. Leurs propriétés seront brièvement décrites dans les paragraphes suivants.

3.3.2 Test de marche de six minutes et test de marche navette

Dans la MPOC, le TDM6 est le test de terrain le plus documenté [234]. Des équations de prédictions existent et permettent de renseigner sur la diminution de la tolérance à l'effort dans le temps [235, 236]. En plus de la distance parcourue, la surveillance quasi systématique de la SpO₂, de la fréquence cardiaque et de la perception de dyspnée et de fatigue dans les jambes, permet une documentation plus précise des systèmes limitants l'effort. Réalisé selon la standardisation de l'ATS/ERS, le TDM6 est valide, reproductible et sensible à un programme de réadaptation respiratoire [237].

Sa validité repose sur la forte corrélation entre la distance parcourue au TDM6 et la performance réalisée au cours d'une EFX [237]. De plus, chez les patients atteints de MPOC

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

sévère, la réponse cardiorespiratoire au cours du TDM6 est quasi-maximale, voire maximale, et dans ces cas précis, le TDM6 peut être utilisé comme un reflet de la capacité maximale à l'exercice [238]. Le TDM6 est par ailleurs sensible pour identifier les patients à risque de désaturer au cours d'un effort [239], et est couramment utilisé pour aider à ajuster le titrage du débit d'oxygène nécessaire dans certaines activités de la vie quotidienne ou à l'effort [240]. Sa pertinence clinique est importante puisqu'une faible performance (distance de marche parcourue) ou une désaturation en oxygène au cours de l'effort sont corrélées à une faible force musculaire, à une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et à un mauvais pronostic vital [8, 18, 240]. La relation entre le TDM6 et la fonction musculaire du quadriceps a largement été démontrée dans la MPOC, en particulier avec la force qui est maintenant incluse dans certaines équations de prédiction de la distance de marche [161, 241]. Bien que l'endurance du quadriceps semble être plus fortement corrélée avec le TDM6 que ne l'est la force [185], elle n'a jamais été introduite dans les équations de prédictions du TDM6. Enfin, le TDM6 ne peut remplacer une EFX lorsque l'objectif de l'évaluation est de renseigner sur les mécanismes physiologiques responsables des limitations de la capacité maximale à l'exercice.

Contrairement au TDM6, la cadence de marche au cours du test navette incrémental est imposée à l'aide de signaux sonores et l'arrêt du test est autodéterminé (c'est-à-dire, un effort maximal ou une incapacité à respecter la cadence). Ces propriétés confèrent à ce test une similitude de construit et de protocole avec les EFX, puisque la vitesse de marche augmente toutes les 30 secondes jusqu'à l'épuisement du patient. Ce test est fiable et valide pour évaluer la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC [234, 240]. Le test navette incrémental est également prédicteur d'un risque accru de réadmission à l'hôpital et de mortalité [242, 243].

3.3.3 Test de stepper de 6 minutes

Le principal attrait du test de stepper de 6 minutes (TS6) est de pouvoir être réalisé sans contrainte spatiale à l'aide d'un matériel peu coûteux. Bâtit en France sur le même construit

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

que le TDM6, son utilisation dans les milieux cliniques et de recherche n'est que très récente et il n'existe encore que peu d'informations sur son utilisation. Ce test consiste à réaliser un maximum de pas (coups) sur le stepper pendant 6 minutes.

Le TS6 est fiable, reproductible et sensible à un programme de réadaptation respiratoire dans la population MPOC [244]. Le TS6 peut être envisagé comme une aide à la prescription d'un réentraînement à l'effort personnalisé, en s'appuyant sur des équations de prédiction déterminant une fréquence cardiaque cible d'entraînement à partir de fréquences cardiaques obtenues au cours du TS6 [245, 246]. Par rapport aux autres tests de terrain, cela lui confère un atout dans le cadre de programmes de réadaptation respiratoire à domicile pour lesquels il n'y a pas toujours d'accès à un ergocycle ou tapis de marche.

Dans la MPOC, la validité du TS6 comme mesure de la tolérance à l'effort est soutenue par sa corrélation modérée avec la performance obtenue lors d'une EFX ($r = 0,46$, $p < 0.05$) et la distance de marche au TDM6 ($r = 0,56$, $p < 0.05$) [247]. Toutefois, une seule étude a évalué les paramètres cardiorespiratoires au cours du TS6 chez 90 patients atteints de MPOC modérée [247]. Les auteurs rapportaient que la $\dot{V}O_{2\max}$ ainsi que la désaturation en oxygène étaient plus élevées au TDM6 comparativement au TS6, faisant de ce dernier un exercice sous maximal chez les patients atteints de MPOC modérée. Toutefois, la littérature ne renseigne pas sur la réponse physiologique du TS6 comparativement à celle mesurée au cours d'une EFX.

3.3.4 Test de lever de chaise d'une minute

L'utilisation des tests de lever de chaise et en particulier celui d'une minute (1STS), s'est nettement répandue ces dernières années chez les patients atteints de maladie respiratoire chronique [248]. L'atout majeur du 1STS est de pouvoir être facilement et rapidement réalisé dans un milieu clinique (cabinet médical, domicile du patient, chambre d'hôpital).

Dans la MPOC, le 1STS est fiable, reproductible et sensible à un programme de réadaptation respiratoire [249]. Sa validité comme mesure de la tolérance à l'effort repose sur la corrélation de sa réponse cardiorespiratoire avec celle mesurée au cours du TDM6 (0,59 à 0,72, $p < 0.05$) [249, 250]. Toutefois, les réponses symptomatiques et physiologiques et en

3. Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

particulier la réponse cardiorespiratoire durant sa réalisation, sont peu documentées dans la MPOC [248-250]. Une seule étude a comparé les réponses cardiaque et symptomatique du 1STS avec celles mesurées au cours d'une EFX chez des patients atteints de MPOC modérée. Les résultats indiquaient que le 1STS était un exercice sous-maximal pour cette population [249]. Toutefois, la consommation d'oxygène au cours des deux tests n'était pas mesurée.

Le nombre de lever de chaise obtenu au 1STS est modérément à fortement corrélé avec la force isométrique du quadriceps [139, 249, 251], et cette performance semble être un bon indicateur de la présence d'une faiblesse des muscles locomoteurs chez les patients atteints de MPOC [252]. Il génère également une perception de fatigue dans les jambes plus élevée que lors des tests de marche, probablement parce qu'il nécessite une contraction excentrique inhabituelle, sans l'aide des mains, pour s'asseoir [249, 251]. Ce résultat est appuyé par la présence élevée de lactate sanguin post-exercice, encore triplé après 10 minutes de récupération, laissant supposer un impact sur la mesure de la fatigue périphérique [253].

En conclusion de cette section, la revue de la littérature a mis en évidence une généralisation de l'utilisation des tests de terrain dans les milieux cliniques pour évaluer la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC. Ce développement rapide s'est parfois fait à défaut d'une évaluation préalable de la réponse cardiorespiratoire et des mécanismes limitants leur réalisation. C'est le cas par exemple du 1STS qui est considéré comme un outil clinique d'évaluation de la tolérance à l'effort dans la MPOC, mais dont la réponse cardiorespiratoire et les facteurs limitants sa réalisation ne sont que peu documentés. C'est pourquoi le 1STS tient une place centrale dans cette thèse, avec notamment trois études qui lui sont dédiées.

Éléments clés à retenir

- La capacité maximale à l'exercice est définie comme une réponse physiologique maximale au cours d'un effort ou fait référence à la capacité maximale d'une structure du corps à remplir sa propre fonction.
- La tolérance à l'effort fait référence à la capacité d'exercice des patients sans que la maximalité de la réponse physiologique ou d'une structure du corps à remplir sa propre fonction ne soit nécessairement engagée.
- La diminution de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort joue un rôle central dans la diminution de la qualité de vie et du pronostic vital des patients.
- La diminution de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort résulte des altérations pathophysiologiques du système cardiorespiratoire et de la dysfonction musculaire périphérique mises en évidence dans la MPOC.
- L'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale est l'outil de référence pour évaluer la capacité maximale à l'exercice. De par sa standardisation et les nombreux paramètres physiologiques mesurés et calculés, elle permet de détecter les altérations respiratoires, cardiaques et périphériques, impliquées dans la limitation de la capacité maximale à l'exercice des patients.
- Ces dernières années, on a constaté le développement de nombreux tests de terrain, rendant plus accessible l'évaluation de la tolérance à l'effort dans un contexte de réadaptation respiratoire. Parmi ces tests, le TDM6 est le test valide le plus documenté dans la MPOC.
- De nouveaux tests de terrain réalisés sans contrainte spatiale, tels que le 1STS ou le TS6 ont récemment fait leur apparition pour évaluer la tolérance à l'effort des patients. Toutefois, la réponse cardiorespiratoire et les facteurs limitants leur réalisation ne sont pas suffisamment documentés dans la MPOC.

4. Capacité fonctionnelle

Au-delà de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort, la participation dans les activités de la vie quotidienne est également réduite chez les patients atteints de MPOC [86, 90]. Pourtant ce n'est que très récemment que la littérature scientifique s'est intéressée au concept de capacité fonctionnelle. Témoin de sa popularité dans la MPOC, les publications intégrant le terme « *functional capacity* » ont plus que doublé ces dix dernières années par rapport aux dix années précédentes.

De la même façon que pour la capacité d'exercice, la capacité fonctionnelle ne réfère pas toujours au même concept ni à la même définition dans la littérature. La Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) définit la capacité fonctionnelle comme le potentiel maximal d'un individu à réaliser une activité fonctionnelle (marcher, se lever d'une chaise, déplacer/ramasser des objets) dans un environnement standardisé. Elle se distingue donc de la capacité maximale à l'exercice qui comprend une réponse physiologique maximale [203]. Afin de mieux appréhender le terme de capacité fonctionnelle, tel que défini par la CIF, son concept, les tests permettant son évaluation et leur pertinence clinique seront détaillés dans les paragraphes suivants.

4.1 Concept

L'organisation mondiale de la santé recommande l'utilisation de la CIF pour évaluer globalement l'expérience de santé des patients qui vivent avec des conditions de santé spécifiques [254]. Cette classification reflète le modèle biopsychosocial dans une vision unifiée des différentes dimensions de la santé, comme illustré dans la figure 9. La capacité fonctionnelle, représentée par le terme « activité » tient une place centrale dans ce modèle à côté des structures et fonctions corporelles (fonction cardiorespiratoire, musculaire, tolérance à l'effort) et de la participation dans les activités du quotidien. L'interaction de ces trois composantes permet le bon fonctionnement des individus.

4. Capacité fonctionnelle

Ce modèle inclut également les facteurs environnementaux et personnels caractéristiques de la MPOC qui auront un impact significatif sur la capacité maximale à l'exercice, la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle et la participation aux activités quotidiennes.

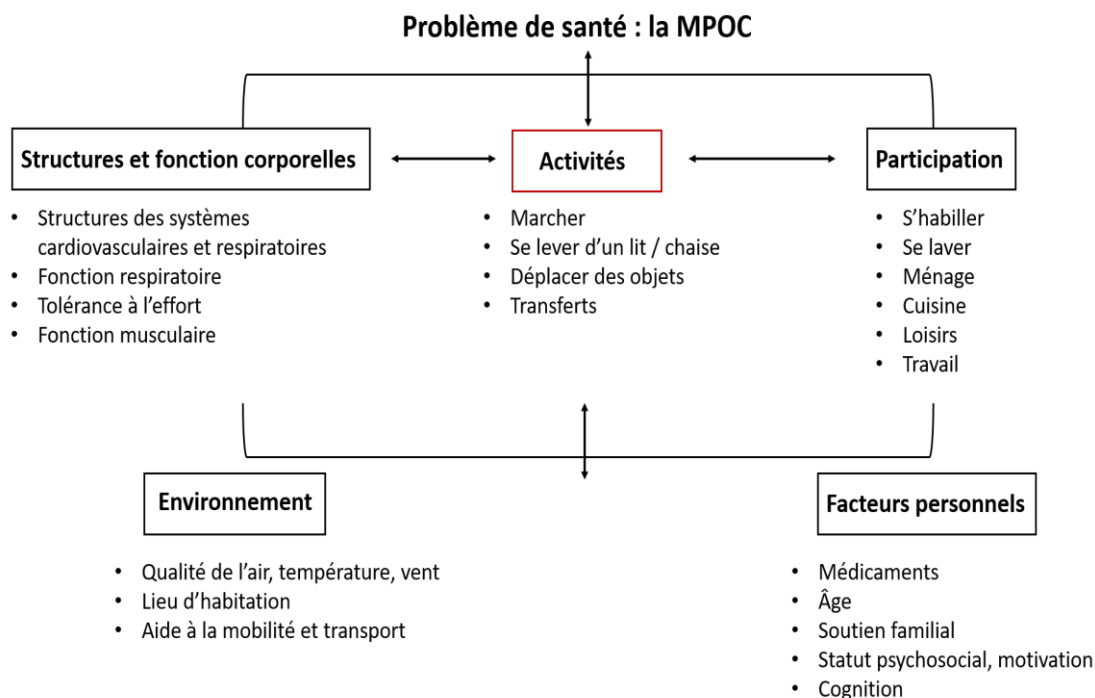


Figure 9. Approche multidimensionnelle de la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé dans le contexte de la MPOC. *Adaptée du document de la CIF, par l'organisation mondiale de la Santé, 2001.*

Ce modèle souligne donc que dans la MPOC, la diminution de participation dans les activités de la vie quotidienne n'est pas seulement due à l'altération des structures et du fonctionnement du système respiratoire ou de la capacité cardiorespiratoire maximale à l'exercice [255], mais est aussi intimement reliée aux répercussions directes ou indirectes de la maladie sur la capacité fonctionnelle incluant marcher, se lever d'une chaise, changer de direction, réaliser un transfert. De nombreuses publications ont mis en évidence la présence de déficiences fonctionnelles dans les transferts, la mobilité et l'équilibre des patients atteints de MPOC [256-259]. Les résultats récents d'une étude multicentrique prospective réalisée

en Angleterre, montraient que 76 % des patients atteints de MPOC présentaient un signe de limitation fonctionnelle [260].

4.2 Évaluations et pertinence clinique

L'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients atteints de MPOC est donc pertinente et complémentaire aux tests évaluant la capacité maximale à l'exercice, la tolérance à l'effort, ou les propriétés musculaires. L'évaluation de la capacité fonctionnelle permet de souligner des limitations dans la posture, la marche, les transferts, les changements de position ou encore l'équilibre des patients et permet d'individualiser davantage les programmes d'exercices physiques lors de la réadaptation respiratoire.

Emprunté à la gériatrie clinique, un large éventail de tests est disponible et largement documenté dans la MPOC [261]. Ces tests simples et peu coûteux peuvent être facilement réalisés au domicile des patients ou dans un cabinet médical. Les tests sont uni-tâche, comme le test de marche de 4 mètres (4MGS) [262], le test de lever de chaise de 5 répétitions (5STS) [263] ou le test d'équilibre de Berg [264], ou multitâches comme par exemple le *Timed-Up and Go* (TUG) [256] ou le *Short Physical Performance Battery* (SPPB) [258]. Les tests utilisant les membres supérieurs sont moins développés, toutefois nous pouvons citer le *Grocery Shelving Test* qui consiste à ranger des sacs d'épicerie dans un temps et un environnement standardisés [265].

Les tests impliquant les muscles locomoteurs ont pour la plupart été validés dans la MPOC pour évaluer la mobilité générale, le risque d'invalidité, de dépendance et de chute et pour détecter des troubles de l'équilibre [258, 259, 266]. C'est le cas par exemple du TUG, qui consiste à se lever d'une chaise, marcher trois mètres, faire demi-tour et revenir s'asseoir le plus rapidement possible, et pour lequel un score ≥ 11 secondes a récemment été proposé pour discriminer les patients à risque de chute [257]. L'essor de ces dernières années pour l'utilisation des tests de capacité fonctionnelle dans le cadre de la réadaptation respiratoire a permis de mettre en évidence leur sensibilité pour détecter un changement cliniquement significatif à la suite de l'intervention [263, 267-269].

4. Capacité fonctionnelle

L'évaluation de la capacité fonctionnelle est d'autant plus importante, en raison de la corrélation des tests de capacité fonctionnelle avec la participation aux activités de la vie quotidienne, la qualité de vie, le risque d'hospitalisation ou la survie des patients [140, 270, 271]. Par exemple, le score obtenu au TUG est prédictif du nombre d'hospitalisations dans l'année précédant son évaluation [272]. Le déclin de la vitesse de marche est également un marqueur important de la perte d'autonomie, du risque accru d'hospitalisation et d'un mauvais pronostic vital [273-275].

Par ailleurs, la littérature appuie le concept développé précédemment selon lequel la capacité fonctionnelle est complémentaire à la tolérance à l'effort, aux systèmes cardiorespiratoires et aux propriétés musculaires. En effet, les propriétés musculaires et en particulier la force du quadriceps est un facteur prédictif indépendant de la capacité fonctionnelle lorsque mesurée avec les tests de marche ou de lever de chaise [140]. La dysfonction des muscles locomoteurs est donc bien un facteur limitant la capacité fonctionnelle des patients [260]. Par ailleurs, la performance au TUG ou la vitesse de marche ont été rapportées comme facteurs prédictifs de la tolérance à l'effort, mesurée avec le TDM6 ou un test navette, chez les patients atteints de MPOC [161, 276]. Le 5STS, avec un score supérieur à 13 secondes permet également de détecter les patients présentant une faible tolérance à l'effort [277]. Toutefois, ces tests de capacité fonctionnelle ne peuvent pas à eux seuls remplacer une mesure de la capacité maximale à l'exercice réalisée au cours d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire.

Enfin, la dernière thématique d'intérêt pour cette thèse est l'implication de la capacité fonctionnelle dans le syndrome de fragilité des patients atteints de MPOC. Le syndrome de fragilité sera détaillé dans la section suivante, mais nous pouvons dès à présent souligner l'importance dans les milieux gériatriques des tests de capacité fonctionnelle dans la détection du syndrome de fragilité. C'est le cas par exemple du TUG, 4MGS ou SPPB pour lesquels un score ≥ 11 secondes, $< 0,8$ m/s, ou < 8 points peuvent être utilisés pour détecter le risque de fragilité physique chez des personnes âgées sans conditions de santé particulière [274, 278, 279].

Éléments clés à retenir

- La diminution de la participation dans les activités de la vie quotidienne constatée chez les patients atteints de MPOC est la résultante de l'altération des structures et fonctions corporelles telles que la fonction cardiorespiratoire et la fonction musculaire, mais aussi de l'altération de la capacité fonctionnelle.
- Contrairement à la capacité maximale à l'exercice et à la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle est un concept nouvellement utilisé dans la MPOC. Elle représente le potentiel maximal d'un individu à réaliser une activité fonctionnelle (marcher, se lever d'une chaise, se retourner, déplacer ou ramasser des objets) dans un environnement standardisé.
- L'évaluation de la capacité fonctionnelle devrait être complémentaire à celle de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort, car elle permet de souligner des limitations dans la posture, la marche, les transferts ou l'équilibre et ainsi d'individualiser davantage les programmes d'exercices physiques.
- L'évaluation de la capacité fonctionnelle est d'autant plus importante en raison de sa valeur prédictive au regard de la perte d'autonomie, du syndrome de fragilité, de la diminution de la tolérance à l'effort, d'un risque accru d'hospitalisation et d'un mauvais pronostic vital.
- Emprunté à la gériatrie clinique, un large éventail de tests simples, réalisables au domicile des patients et validés pour évaluer la capacité fonctionnelle existe dans la MPOC. Ces tests sont également sensibles pour détecter un changement cliniquement significatif à la suite d'un programme de réadaptation respiratoire.

5. Syndrome de fragilité

5.1 Définitions et concepts généraux

Développé dans les années 1970-80, le syndrome de fragilité est un concept vaste utilisé en gériatrie clinique, qui caractérise les individus les plus vulnérables présentant une réduction progressive de leur réserve physiologique et une réduction pour compenser efficacement les événements de stress mineur (tels qu'une infection, une chute, un changement de médication) [162, 280]. La fragilité précède et prédispose au handicap, augmente la vulnérabilité d'un individu à développer une dépendance physique et psychologique et confère un risque deux à trois fois plus élevé de multimorbidité et de mortalité [281]. Selon une revue mondiale de la littérature incluant plusieurs milliers de personnes âgées de plus de 65 ans, 10 % de l'échantillon présentait un syndrome de fragilité, rendant le dépistage systématique pertinent dans cette population [282].

La fragilité est un syndrome médical complexe, certes lié à l'âge, mais aussi avec de multiples causes et contributeurs (facteurs psychosociaux, faiblesse musculaire, dénutrition, sarcopénie, polypharmacie, inflammation, troubles cognitifs, inactivité physique), affectant négativement les réserves homéostatiques de l'individu [283]. Cette vulnérabilité accrue augmente considérablement le risque de chutes, de dépendance, de troubles cognitifs, de dépression, d'hospitalisations et de décès [284-286]. Ces éléments sont résumés dans la figure 10 qui rend compte de l'importance de ce concept dans la population générale.

En lien avec le syndrome de fragilité, le concept de capacité intrinsèque, récemment défini comme la combinaison de toutes les capacités mentales (psychosociales) et physiques qu'une personne est capable d'utiliser à tout moment, varie considérablement avec l'avancée en âge [287]. Toutefois, ce concept est également dynamique et l'amélioration de la capacité intrinsèque, à travers diverses interventions, est un moyen de prévenir la fragilité.

5. Syndrome de fragilité

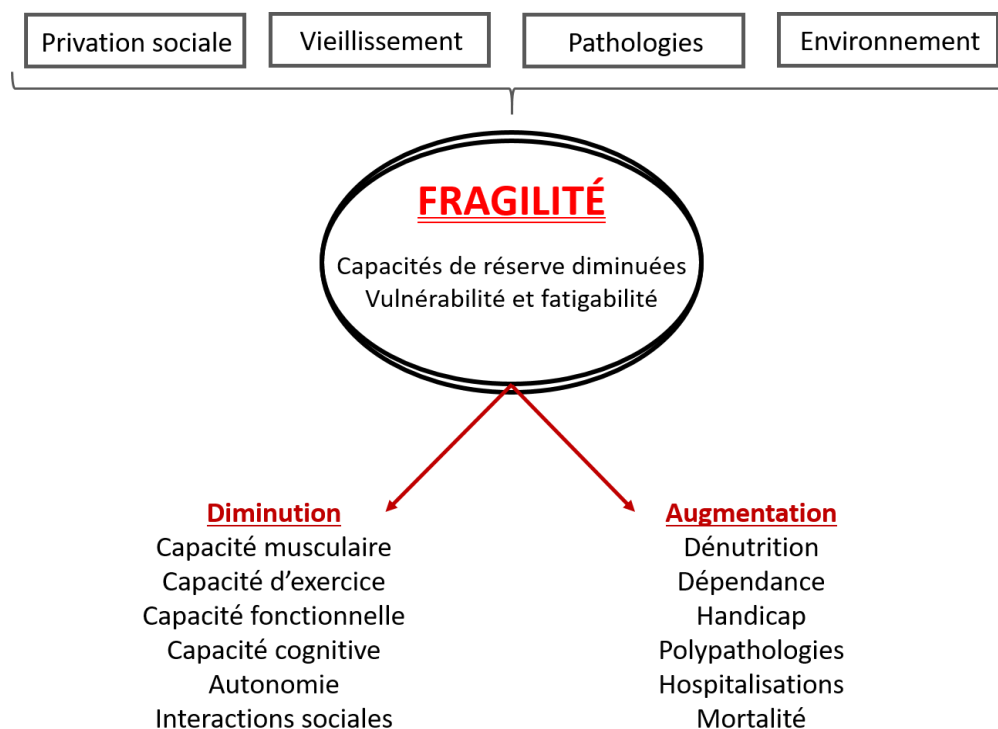


Figure 10. Facteurs de risque et conséquences du syndrome de fragilité dans la population générale.

5.2 Syndrome de fragilité dans la MPOC

Très largement étudié chez les personnes âgées, l'intérêt porté au syndrome de fragilité dans la MPOC s'est grandement développé ces dernières années dans les communautés cliniques et scientifiques. En effet, la littérature sur la dysfonction musculaire, la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort est aujourd'hui très riche de telle sorte que la communauté scientifique s'oriente aujourd'hui vers une vision plus holistique des déficiences fonctionnelles, physiques et mentales présentées par les patients atteints de MPOC. De plus, l'identification des personnes à risque de fragilité est une aide à l'orientation vers une prise en charge transdisciplinaire adéquate. La prise de conscience de ce concept de fragilité par le grand public permettra sans doute de préparer progressivement les patients et leur famille, mais aussi les professionnels de santé et de soins aux risques accrus de complications à mesure que la sévérité de la maladie progresse.

Syndrome de fragilité et MPOC présentent de nombreux facteurs de risque communs tels que le vieillissement, le tabagisme, la sédentarité, l'inflammation, la malnutrition, la sarcopénie ou la dysfonction musculaire [288, 289]. Les événements infectieux liés à la maladie tels que les exacerbations et hospitalisations peuvent accélérer le déclin physiologique et psychologique et ainsi précipiter le syndrome de fragilité [290]. En raison de ces différents facteurs, la prévalence de la fragilité dans la MPOC est élevée : selon une récente revue de la littérature, 9 à 28 % et 48 à 64 % des patients sont respectivement fragiles et pré-fragiles [291]. Une prévalence de l'ordre de 25 % a également été rapportée chez des patients intégrant un programme de réadaptation respiratoire [292, 293]. Les patients atteints de MPOC ont deux fois plus de risque d'être fragiles par rapport à des individus témoins du même âge [294]. Les personnes fragiles ont également plus de risque de développer une MPOC [295]. Bien que le risque de développer un syndrome de fragilité soit augmenté avec l'avancement en âge, la sévérité de l'obstruction bronchique et les événements infectieux, la prévalence du syndrome n'a jamais été rapportée chez les patients atteints de MPOC sévère à très sévère.

Comparativement aux patients non-fragiles, les patients fragiles présentent une plus grande dysfonction musculaire, une diminution de la capacité maximale à l'exercice, de la tolérance à l'effort, de la capacité fonctionnelle, et du niveau d'activité physique quotidien [280, 293, 296], ainsi qu'un risque plus élevé d'hospitalisation, de dépendance et de mortalité [284, 290]. Bien que ce soient deux concepts distincts, plusieurs études ont montré un chevauchement entre le phénotype physique de la fragilité et la sarcopénie, avec la dysfonction musculaire comme principal dénominateur commun [162, 165, 292]. L'ensemble de ces caractéristiques cliniques rappelle la multimorbidité associée à la MPOC, qui par définition reconnaît que les affections chroniques peuvent se chevaucher, varier en gravité et changer d'importance avec le temps [281, 297]. Toutefois, les études précédemment citées incluent majoritairement des patients atteints de MPOC modérée et par conséquent le tableau clinique des patients présentant une atteinte plus sévère, et donc potentiellement plus à risque de développer un syndrome de fragilité, n'est pas encore documenté.

5.3 Modèle phénotypique et modèle des déficits cumulés

La prévalence de la fragilité n'est pas toujours comparable d'une étude à l'autre en raison des différents outils d'évaluation disponibles [283]. Plusieurs groupes de recherches ont notamment mis en évidence la nécessité de standardiser la définition et l'évaluation dans les milieux de recherche et de pratique clinique [298]. Toutefois, deux modèles se sont distingués en gériatrie et dans les maladies respiratoires chroniques : le modèle phénotypique de Fried [299] et le modèle cumulatif de déficits de Rockwood et Mitnitski [300]. Bien que fréquemment utilisée dans la littérature, l'évaluation du syndrome de fragilité n'a pas encore trouvé sa place dans la routine clinique des patients atteints de MPOC. Pourtant, la détection précoce des personnes à risque d'un déclin physique et psychologique, offre une opportunité d'intervenir en amont du syndrome de fragilité et de développer des stratégies pour favoriser un mode de vie sain et ainsi éviter les conséquences cliniques négatives du syndrome.

Modèle phénotypique de Fried

Le modèle phénotype de Fried, publié en 2001, définit la fragilité phénotype, ou physique comme un syndrome biologique caractérisé par une diminution de la réserve et de la résistance aux facteurs de stress, résultant en un déclin de plusieurs systèmes physiologiques, et entraînant une grande vulnérabilité [299]. Conceptuellement, la sommation des faibles niveaux de dérégulation à travers les nombreux systèmes physiologiques est révélée lorsque cinq mesures de la performance physique validées par Fried et son équipe, sont constatées :

- 1- Faiblesse musculaire : force de préhension avec des valeurs seuils en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle.
- 2- Faible vitesse de marche : vitesse de marche calculée sur une distance de 15 pieds (4,57 mètres).
- 3- Fatigue générale/ épuisement : épuisement auto déclaré sur l'échelle de dépression du *US Center for Epidemiological Studies*.
- 4- Perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg au cours de la dernière année.

- 5- Faible niveau d'activité physique : dépense énergétique (kcal) hebdomadaire calculée sur une année complète à partir du questionnaire *Minnesota Leisure Time Physical Activity* [301].

La notation des cinq critères est binaire et le score total de fragilité est ensuite noté sur une plage allant de zéro (non-fragile) à cinq (fragile). La fragilité est identifiée lorsque trois ou plus des cinq critères phénotypiques sont présents. On distingue des patients fragiles, les patients pré-fragile (un ou deux critères ; signifiant un risque élevé d'évolution vers la fragilité), et les patients robustes (zéro critère). Des informations complémentaires seront fournies dans la section méthodologique de la thèse.

Modèle de déficits cumulés de Rockwood et Mitnitski

Rockwood et Mitnitski définissent la fragilité comme un syndrome multidimensionnel continu de perte de réserves (énergie, capacité physique, cognition, santé) qui engendre une plus grande vulnérabilité [302, 303]. Apparue pratiquement en même temps que le modèle de Fried, le modèle d'accumulation des déficits considère les composantes physiques de la fragilité mais aussi les aspects psychosociaux et cognitifs [304]. En effet, bien que présents chez 25 à 50 % des patients atteints de MPOC [305, 306], les troubles cognitifs sont les grands oubliés du modèle phénotypique de Fried. Ces troubles, comprenant la démence, le délire, l'amnésie et les déficiences cognitives légères affectent la perception, la mémoire et le langage des patients [306, 307]. Ils ont une grande pertinence puisque les patients atteints de MPOC et de troubles cognitifs associés, sont plus à risque d'invalidité, d'hospitalisation et de mortalité [308] et présentent une plus faible qualité de vie, capacité fonctionnelle et adhérence aux médicaments, comparativement aux patients sans troubles cognitifs [309].

La définition de Rockwood et Mitnitski s'est rapidement opérationnalisée, pour prendre le terme *Frailty Index of Accumulative Deficits*. Cet index implique l'accumulation d'au moins 30 déficits de santé (comorbidités, cognition, symptômes, maladies, incapacités), avec l'idée qu'un plus grand nombre de déficits de santé indique une plus grande fragilité. Son score s'exprime sous la forme d'un ratio (0 à 1) : somme des déficits présentés par l'individu / le nombre total de déficits dans l'index utilisé [304].

Éléments clés à retenir

- Développé dans les années 1970-80, le syndrome de fragilité est un concept vaste utilisé en gériatrie clinique, qui caractérise les individus les plus vulnérables pour développer une dépendance physique et psychologique, augmentant le risque de chutes, de troubles cognitifs, d'hospitalisations et de décès.
- En plus des facteurs de risques communs (vieillesse, tabagisme, sédentarité, inflammation, dysfonction musculaire), les événements infectieux liés à la MPOC peuvent précipiter le syndrome de fragilité. Un patient sur quatre serait fragile et plus de la moitié des patients atteints de MPOC modérée serait à risque de développer un syndrome de fragilité. Toutefois, la prévalence chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique n'est pas connue.
- La dysfonction musculaire, l'intolérance à l'effort, la perte de mobilité et d'autonomie, la sédentarité et les symptômes anxieux et dépressifs font partie du tableau clinique des patients atteints de MPOC et fragiles.
- Le modèle phénotypique de Fried (fragilité physique) et le modèle cumulatif de déficits de Rockwood et Mitnitski sont les deux outils les plus utilisés en clinique pour évaluer le syndrome de fragilité.
- La détection précoce des personnes à risque d'un déclin physique et psychologique offre une opportunité d'intervenir en amont du syndrome de fragilité, afin de développer des stratégies favorisant un mode de vie sain et ainsi éviter les conséquences cliniques négatives de la fragilité. Toutefois, son évaluation chez les patients atteints de MPOC n'est que très peu réalisée dans la routine clinique ou dans les programmes de réadaptation respiratoire.

6. Réadaptation respiratoire

6.1 Définitions et concepts généraux

En raison de son efficacité sur la réduction de la dyspnée et des coûts des soins liés à la santé, et sur l'amélioration de la qualité de vie, la réadaptation respiratoire fait aujourd'hui partie des stratégies non-pharmacologiques incontournables dans la prise en charge des maladies respiratoires chroniques [115]. Les lignes directrices de l'ATS/ERS de 2013 sur les concepts clés de la réadaptation respiratoire, la définissent comme « une intervention globale et individualisée, reposant sur une évaluation détaillée du patient, incluant, sans y être limitée, le réentraînement à l'effort, l'éducation et les changements de comportement visant à améliorer la santé globale, physique et psychologique des patients atteints de maladies respiratoires chroniques. La réadaptation doit également promouvoir l'adhésion sur le long terme du patient à des comportements adaptés à son état de santé » [116]. La réadaptation respiratoire s'inscrit dans un continuum de soins personnalisés allant de la promotion de la santé et de la prévention de la maladie, au diagnostic, au traitement, et aux soins palliatifs [310]. La réadaptation respiratoire doit donc offrir la possibilité de coordonner les soins de santé tout au long de l'évolution clinique de la MPOC.

Au début de l'année 2021, les lignes directrices de la réadaptation respiratoire ont été mises à jour avec notamment un accent porté sur les interventions réalisées en dehors des centres hospitaliers (domicile ou télé-réadaptation) [311]. La personnalisation des évaluations et des outils d'intervention est également un élément davantage discuté dans ce nouveau document, qui mentionne pour la première fois la nécessité d'utiliser des tests de terrain pour mesurer la tolérance à l'effort des patients, ainsi que la nécessité d'évaluer la fonction des patients dans les activités de la vie quotidienne, leur risque de chute et le syndrome de fragilité [311].

6.1.1 Équipe transdisciplinaire et prescription

Afin d'offrir l'ensemble des soins adaptés et personnalisés, l'équipe opérante en réadaptation respiratoire doit être interdisciplinaire et couvrir un large champ d'expertise [115]. En complément des compétences médicales, la réadaptation respiratoire doit aussi offrir l'ensemble des compétences des autres professionnels de santé ou de soins, telles que celles

6. Réadaptation respiratoire

des physiothérapeutes (kinésithérapeutes), des inhalothérapeutes, des infirmier(e)s, des psychologues, des spécialistes du comportement, des physiologistes de l'exercice, des kinésiologues (enseignant en activité physique adaptée), des nutritionnistes, des ergothérapeutes et des travailleurs sociaux [1]. L'équipe ne doit pas être centrée que sur les composantes et les conséquences physiques de la maladie, mais doit intégrer un soutien psychologique et des techniques d'autogestion nécessaires aux changements de comportements de santé.

Une enquête internationale commanditée par l'ERS en 2014, incluant 430 centres de réadaptation respiratoire, rapportait qu'en moyenne une équipe était composée de cinq (4-7) professionnels de santé [312]. Toutefois, l'indisponibilité d'une profession spécifique ne doit pas empêcher la mise en place de l'intervention. Pour cela, la réadaptation doit être envisagée selon le concept de transdisciplinarité qui consiste à rassembler les savoirs et compétences plutôt que des professionnels de santé spécifiques (interdisciplinarité). Dans ce contexte, les formations et le bagage de compétences priment sur la profession initiale.

La réadaptation respiratoire est bien souvent prescrite par le pneumologue ou le médecin de famille, à la suite d'un bilan fonctionnel confirmant le diagnostic de la maladie, en raison d'une dyspnée invalidante persistante et/ou d'une diminution du statut fonctionnel, malgré un traitement pharmacologique optimal. Néanmoins, seulement 5 à 10 % des patients atteints de MPOC seront référés à un programme de réadaptation respiratoire [313]. En 2015, un rapport de la Société Canadienne de Thoracologie réalisé auprès de 129 centres de réadaptation respiratoire, faisait le constat que seuls 0,8 % des Canadiens atteints de MPOC modérée à sévère, avaient accès à l'intervention [314]. En France, 10 à 20 % des patients atteints de MPOC [315] auraient accès à la réadaptation. Les obstacles à un plus grand déploiement de la réadaptation respiratoire incluent un sous-financement chronique, un manque de disponibilité des programmes, une faible prescription et une sensibilisation insuffisante aux bienfaits de cette intervention sur la santé des patients [316].

6. Réadaptation respiratoire

6.1.2 Contexte de réalisation, durée et nombre de séances

Dans 95 % des cas, la réadaptation respiratoire est réalisée en hospitalisation complète ou en ambulatoire [312, 314]. Le 5 % restant concerne les interventions au domicile des patients ou dans des structures de proximité. Malgré ses nombreux avantages, tels que la prise en charge des patients les plus fragiles et/ou isolés qui ne peuvent se déplacer en centre, la réadaptation respiratoire à domicile n'est que très peu développée. Pourtant, les évidences concernant l'efficacité des interventions à domicile vis-à-vis de celles en centres spécialisés se sont multipliées ces dix dernières années, et suggèrent que les deux modalités procurent une amélioration similaire concernant la qualité de vie des patients atteints de MPOC [117, 317, 318]. Avec l'avancée des nouvelles technologies et le contexte sanitaire de la COVID, des interventions de type téléadaptation, définie comme l'utilisation des technologies de l'information et de la communication pour fournir des services de réadaptation respiratoire aux personnes à distance dans leur habitation ou dans d'autres environnements [319], se sont largement développées. Toutefois leur efficacité comparativement à la prise en charge traditionnelle, notamment sur les performances physiques, reste à être confirmée [320, 321].

La durée des programmes de réadaptation respiratoire varie d'une semaine à plus de 18 mois d'intervention [318]. Toutefois, l'efficacité de la réadaptation respiratoire semble optimale avec des interventions allant de six à huit semaines ; par ailleurs les programmes de huit semaines sont recommandés par les lignes directrices [115]. Au cours de l'intervention, au moins deux sessions par semaine d'exercices physiques supervisés d'une durée moyenne de 90 minutes sont recommandées [312]. De son côté, la Société de Pneumologie de Langue Française recommande un minimum de 20 sessions au cours de la réadaptation, incluant du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique.

6.1.3 Facteurs barrières et taux d'abandon

De nombreux facteurs barrières, exprimés par les patients mais aussi par les professionnels de santé, peuvent expliquer la faible participation aux programmes de réadaptation respiratoire. Pour les patients, leurs problèmes de santé et les difficultés de transport jusqu'au centre de réadaptation sont les deux principaux freins à leur participation [322, 323]. Des

facteurs subjectifs tels que la non-connaissance des bénéfices de la réadaptation respiratoire, le manque de confiance en soi et en ses capacités, et la peur d'exacerber ses problèmes respiratoires s'ajoutent aux freins cités précédemment [322-324]. La réadaptation respiratoire à domicile, délivrée de façon individuelle, permet de répondre à une partie de ces facteurs barrières.

Les taux d'adhésion et d'abandon des patients constituent également un challenge puisqu'en moyenne 10 à 30 % des patients ne terminent pas le programme [322]. Ce taux d'adhésion semble être amélioré lorsque la réadaptation respiratoire est réalisée au domicile des patients [125]. L'enquête canadienne de 2015 rapportait que plus de 60 % des patients terminaient le programme et que les principales raisons d'abandon étaient médicales (exacerbations et autres problèmes de santé) et/ou liées à des problèmes de transport [314].

6.2 Composantes de la réadaptation

La réadaptation respiratoire devrait être initiée par un diagnostic éducatif qui consiste en un entretien semi-dirigé aboutissant en une compréhension partagée de la situation dans laquelle évolue le patient afin de se mettre d'accord sur ses problèmes, ses ressources et les freins à son engagement dans l'intervention [325]. À l'issue de ce diagnostic, patient et professionnel de santé et de soins s'entendent sur des objectifs personnalisés autour desquels sera construit le plan d'action collaboratif du programme de réadaptation respiratoire [115]. Le diagnostic éducatif permet donc de donner un cadre de travail pour la mise en place du réentraînement à l'effort et des sessions éducatives.

6.2.1. *Le réentraînement physique*

Le réentraînement physique est l'élément indispensable à tout programme de réadaptation respiratoire [115, 116]. Il inclut dans la plupart des cas du réentraînement à l'effort (aérobie), du renforcement musculaire (muscles des membres inférieurs et supérieurs et/ou muscles respiratoires) et/ou de l'électrostimulation neuromusculaire. Le réentraînement physique est le meilleur moyen d'améliorer la fonction musculaire, la capacité maximale à l'exercice, la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de maladies

respiratoires chroniques [115]. Adapté aux capacités et limitations de chaque individu et réévalué au cours des programmes, le réentraînement physique est efficace même chez les patients présentant une MPOC sévère [326, 327]. Au-delà des bénéfices cardiorespiratoires et musculaires, il permet également d'améliorer la confiance en soi, de diminuer les symptômes anxieux et dépressifs et les comorbidités associées à la MPOC [115].

En pratique, une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale est recommandée avant de débiter le programme de réentraînement. Cette évaluation permet d'individualiser la prescription d'exercice, d'évaluer la sécurité du programme et les facteurs limitants la capacité maximale à l'exercice des patients [205]. Les grandes lignes du réentraînement à l'effort décrites par l'*American College of Sports Medicine* (ACSM's), s'appliquent aux patients atteints de MPOC. Il est recommandé d'inclure trois à cinq séances par semaine de 20 à 30 minutes d'exercice aérobie comme du vélo stationnaire ou de la marche [115, 116]. Sur ce type d'exercice continu, l'intensité est élevée et doit correspondre à environ 60 % de la puissance maximale et/ou un score de dyspnée compris entre quatre et six sur une échelle de Borg. Pour les patients plus sévèrement atteints pour qui un exercice continu de plus de 20 minutes est impossible, il est recommandé de fractionner l'exercice en plusieurs petites sections entrecoupées de périodes de repos passives ou actives (*interval training*), assurant le même temps de travail et la même efficacité que le réentraînement en continu [328].

Le renforcement des muscles locomoteurs est un incontournable des programmes de réadaptation respiratoire afin d'améliorer la force, la puissance et l'endurance musculaire [115, 329]. Selon l'ACSM's, 2 à 3 sessions par semaine comprenant 1 à 3 séries de 8 à 12 répétitions de 4 à 6 exercices différents, réalisés à une charge comprise entre 60 et 70 % de la contraction maximale volontaire, sont recommandées chez les patients atteints de MPOC. La prescription est donc très large et la personnalisation des exercices est importante. Ce type d'entraînement n'est efficace que si la charge de travail (la surcharge) est augmentée dans le temps. En pratique, différents outils peuvent être utilisés, tels que le poids du corps, des poids légers, des machines de musculation, des élastiques ou encore des objets de la vie quotidienne

(chaise, bouteille d'eau) facilitant la continuité des exercices au domicile des patients [330, 331]. Les bénéfices musculaires obtenus par ce type d'entraînement se traduisent dans certains cas sur la capacité maximale à l'exercice et l'endurance aérobie des patients atteints de MPOC [115]. Toutefois, contrairement au réentraînement à l'effort, le renforcement musculaire entraîne une plus faible réponse cardiorespiratoire et une moindre perception de dyspnée ce qui en fait une option attrayante pour les patients les plus sévèrement atteints [332].

De la même façon, la stimulation électrique neuromusculaire (NMES), utilisant un stimulateur portable et des électrodes cutanées, permet le réentraînement de différents muscles périphériques sans contraction volontaire de la part des patients. La contraction musculaire induite par la NMES n'entraîne pas de dyspnée, requiert une demande cardiocirculatoire minimale et contourne les aspects cognitifs, motivationnels et psychologiques impliqués dans l'exercice conventionnel et qui peuvent entraver l'efficacité d'un entraînement physique [333, 334]. La NMES peut-être auto-administrée à domicile de façon sécuritaire, et constitue une alternative intéressante de réentraînement chez les patients les plus déconditionnés, y compris ceux hospitalisés pour une exacerbation aiguë et/ou ceux sous oxygénothérapie de longue durée [327, 335]. Les lignes directrices conseillent au moins une session quotidienne de 30 minutes, sur 6 à 8 semaines avec une fréquence de stimulation allant de 35 à 50 Hz pour obtenir des bénéfices significatifs sur la force musculaire et la surface de section du muscle [336]. Les preuves de son efficacité sur l'augmentation de la tolérance à l'effort et de l'autonomie fonctionnelle sont encore très faibles [336, 337].

Enfin, au cours de ces dernières années des modalités originales de réentraînement se sont développées telles que le yoga, tai chi, gi gong, regroupées sous le terme d'*active mind-body movement therapies* (gymnastique douce) [338]. Ces techniques reposent sur des postures travaillant les muscles profonds à une intensité de travail de légère à modérée, utilisent une respiration contrôlée, consciente et associée aux mouvements et peuvent engager de la méditation ciblée. Intégrées à la réadaptation respiratoire, ces nouvelles pratiques peuvent

être une piste de solution pour améliorer la qualité de vie, les symptômes dépressifs et anxieux et la tolérance à l'effort des patients moins réceptifs aux exercices de renforcement musculaire classiques [338-340].

6.2.2. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est également une composante essentielle de la réadaptation respiratoire, et qui permet entre autres, d'expliquer aux patients l'importance de la prise en charge. La finalité de l'ETP est d'aider le patient à développer et s'approprier de nouveaux comportements bénéfiques pour sa santé, et de les intégrer dans les activités de la vie quotidienne de façon pérenne [325]. C'est une intervention structurée et multidimensionnelle qui consiste à créer une alliance thérapeutique entre le professionnel de santé et le patient (et son entourage) [341].

Bien que le programme d'ETP doive être le plus possible personnalisé, il existe une structure commune aux programmes de réadaptation respiratoire incluant : la physiopathologie simple de la maladie, l'utilisation de la médication et de l'oxygénothérapie, la gestion de l'essoufflement, la prévention et l'auto diagnostic d'une exacerbation, et la planification des soins de fin de vie [314, 341]. De plus, l'adoption des nouveaux comportements comprend principalement : la cessation tabagique (et/ou tout autres formes de comportement addictif), la pratique régulière d'activités physiques, l'observance aux traitements, une alimentation adaptée, la gestion des comorbidités et la gestion du stress et des émotions liées à la maladie. Plusieurs types de supports (vidéos, livres, diaporama...) existent pour sensibiliser le patient à ces différentes thématiques et le contenu peut être communiqué en groupe ou de façon individuelle. Au Canada, le guide *Living well with COPD* est majoritairement utilisé dans les centres de réadaptation. Ce type d'intervention nécessite un ou plusieurs professionnels de santé formés aux techniques de communication et de promotion d'un changement de comportement de santé et aux stratégies d'autogestion collaborative [341].

Les stratégies d'autogestion (*self-management interventions*) sont essentielles aux changements de comportements de santé en développant des compétences d'autogestion chez

les malades respiratoires chroniques qui vont au-delà de la simple « éducation » à la gestion de la maladie [342]. Plusieurs revues Cochrane ont démontré l'efficacité des stratégies d'autogestion sur la qualité de vie, la dyspnée et le nombre d'hospitalisations liées à des exacerbations chez des patients atteints de MPOC [343, 344].

6.3 Efficacité de la réadaptation respiratoire

L'efficacité de la réadaptation respiratoire sur les manifestations cliniques de la MPOC a été démontrée dans de nombreux essais cliniques randomisés [117, 119, 345]. En 2015, la revue Cochrane de McCarthy et al [117], concluait que les évidences actuelles de l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur la dyspnée, la fatigue et la qualité de vie étaient cliniquement significatives et que d'autres études sur cette thématique n'étaient plus nécessaires.

Malgré des preuves moins robustes, plusieurs bénéfices additionnels sont attendus après une réadaptation respiratoire. Ils seront développés de façon non-exhaustive dans les paragraphes suivants.

6.3.1 Exacerbations - Hospitalisations

Bien que les hospitalisations et exacerbations accompagnent le quotidien de nombreux patients atteints de MPOC, les évidences quant à l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur la réduction du nombre d'exacerbations sont moins convaincantes. Malgré tout, certaines données suggèrent que la réadaptation respiratoire chez les patients atteints de MPOC stable pourrait réduire, dans l'année suivant l'intervention, le nombre total d'hospitalisations, le nombre total de consultations aux urgences, la durée du séjour d'hospitalisation, le nombre de visites chez le médecin traitant, et par conséquent les coûts de santé [346]. Plus récemment, Sahin et al [347] précisaient que huit semaines de réadaptation permettaient une réduction significative du nombre de consultations en urgence et du nombre d'hospitalisations majoritairement chez les patients considérés comme exacerbeurs fréquents (≥ 2 exacerbations/an) avant l'intervention. Finalement, une récente étude de cohorte utilisant des données hospitalières sur plusieurs milliers de patients atteints de MPOC, rapportait des résultats contradictoires aux précédentes études, avec aucun effet

positif de la réadaptation respiratoire sur le nombre d'hospitalisations [348]. Ces résultats suggèrent qu'un profil spécifique de patients ne répondrait pas favorablement à l'intervention quant aux exacerbations et/ou aux hospitalisations.

La pertinence d'une intervention précoce, réalisée à la suite ou même pendant une hospitalisation pour exacerbation aiguë, représente aujourd'hui un vaste champ de recherche, particulièrement chez les patients les plus sévères et exacerbateurs fréquents. Les effets de la réadaptation respiratoire sur les réadmissions à l'hôpital causées par une exacerbation ont récemment été synthétisés. Les huit études (810 patients) inclus dans l'analyse suggèrent qu'intégrer un programme de réadaptation respiratoire à la suite d'une exacerbation permet de réduire les réadmissions à l'hôpital dans l'année suivant l'intervention, par rapport au traitement usuel, sans réadaptation [349]. Toutefois les résultats sont très hétérogènes et les auteurs de la revue n'ont attribué qu'une qualité modérée aux résultats de leur analyse.

6.3.2 Propriétés musculaire

En raison de sa pertinence clinique évoquée précédemment, l'amélioration de la fonction musculaire et en particulier de la force, est un objectif majeur des programmes de réadaptation respiratoire [115], et fait l'objet d'une très vaste littérature. L'entraînement à l'effort et le renforcement musculaire permettent une augmentation de la force et de la masse musculaire et engendrent des adaptations structurales et métaboliques positives [350-353]. Les exercices de renforcement musculaire seuls permettent ces modifications positives, toutefois la combinaison des deux stratégies de réentraînement est à privilégier afin d'optimiser les résultats [354].

Les évidences de l'efficacité du réentraînement physique sur l'endurance musculaire sont nettement moins nombreuses [353]. Pour obtenir un bénéfice sur l'endurance musculaire, les modalités de réentraînement doivent être modifiées (augmentation du nombre répétitions et diminution de l'intensité). Nyberg et al [355] ont proposé huit semaines de réadaptation respiratoire comprenant du renforcement des muscles locomoteurs à l'aide de bandes élastiques sur un minimum de 20 à 25 répétitions à 55 % de la 1RM. Ce type d'intervention a permis une augmentation de l'endurance des muscles locomoteurs ainsi qu'une

augmentation de la force du quadriceps et de la tolérance à l'effort mesurée avec un TDM6. Cette publication, appuyée par d'autres [330, 331, 356, 357], témoigne que le renforcement musculaire utilisant un équipement minimal tel que le poids corporel et/ou des bandes élastiques, est efficace pour améliorer la force et l'endurance musculaire.

Malgré sa pertinence dans la réalisation des tâches quotidiennes, l'efficacité d'un programme de réentraînement orienté sur la puissance musculaire, n'a pas été évaluée chez les patients atteints de MPOC. Il existe toutefois une vaste littérature chez les personnes âgées car la préservation de la puissance musculaire a été identifiée comme élément indispensable pour contrer le déclin de la capacité fonctionnelle lié à l'âge [358]. Les évidences de l'efficacité d'un entraînement en résistance explosif (vitesse d'exécution rapide et faible intensité) sur l'amélioration de la puissance musculaire et de l'autonomie fonctionnelle des personnes âgées se multiplient, notamment chez les individus fragiles [358-360]. L'efficacité de ce type d'entraînement au cours d'un programme de réadaptation respiratoire, reste à être évaluée chez les patients atteints de MPOC.

6.3.3 Capacité maximale à l'exercice et tolérance à l'effort

Les évidences de l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur la capacité maximale à l'exercice et la tolérance à l'effort sont nombreuses et probantes [117, 317, 345]. Sur les 65 études incluses dans la revue Cochrane de 2015, 16 rapportaient les effets de la réadaptation sur la capacité maximale à l'exercice mesurée au cours d'une épreuve d'effort à charge incrémentale, avec pour résultat une amélioration moyenne significative de près de sept watts comparativement au traitement usuel [117]. Au-delà de l'augmentation du temps d'endurance, la réadaptation respiratoire peut améliorer les paramètres cardiorespiratoires et notamment la $\dot{V}O_{2\text{ max}}$ [361, 362]. Plus récemment, la synthèse de différents travaux concluait que l'on pouvait s'attendre à une amélioration de 10 à 40 % de la $\dot{V}O_{2\text{ max}}$ à la suite de 6 à 12 semaines de réadaptation respiratoire [228].

Concernant la tolérance à l'effort mesurée à l'aide de tests de terrain, une amélioration moyenne et cliniquement significative de 44 mètres a été rapportée d'après l'analyse de 38 études utilisant le TDM6 [237, 363]. Enfin, les études utilisant le test navette incrémental

présentaient également des résultats significativement positifs [117]. Cette efficacité semblait être indépendante du contexte de réalisation de la réadaptation (hospitalier versus domicile) [317], même si des études plus récentes suggèrent que le réentraînement à l'effort réalisé à domicile est moins efficace que celui réalisé en centre hospitalier pour améliorer la tolérance à l'effort des patients [320, 364].

6.3.4 *Activité physique*

Augmenter le niveau d'activité physique quotidien et/ou réduire les comportements sédentaires des patients atteints de MPOC est un des enjeux les plus importants de la réadaptation respiratoire. Par conséquent, les stratégies d'intervention à adopter et leurs effets sur cette composante ont été largement discutés [365-367]. De façon générale, l'augmentation de la tolérance à l'effort et l'apprentissage des stratégies d'autogestion visant à un changement de comportement est indispensable pour obtenir une augmentation significative et durable de niveau d'activité physique quotidien. Toutefois, l'efficacité à court et long terme de la réadaptation respiratoire sur l'augmentation du niveau d'activité physique n'est pas si probante et plusieurs études sont contradictoires à ce sujet. Parmi les 11 études discutées par Spruit et al en 2015 [365], trois études (215 patients) rapportaient un effet positif de l'intervention sur le niveau d'activité physique quotidien (accéléromètres), cinq études (428 patients) rapportaient un effet négatif (accéléromètres et podomètres) et trois études (145 patients) rapportaient des résultats mitigés selon différentes variables de l'activité physique (accéléromètres). Plusieurs points méthodologiques peuvent expliquer cette disparité dans les résultats et soulèvent des questionnements : *i)* quel outil de mesure de l'activité physique est à privilégier dans le cadre de la réadaptation respiratoire ? ; *ii)* est-il préférable d'augmenter la durée des activités physiques à intensité modérées à vigoureuses ou d'adopter un mode de vie plus actif (réduction des temps sédentaire et augmentation des activités à intensité légère) ? ; *iii)* quelles sont les meilleures stratégies d'autogestion pour promouvoir et augmenter l'activité physique quotidienne ; *iv)* le niveau d'activité physique peut-il être amélioré chez tous les patients ?

Depuis 2015 plusieurs études ont tenté de répondre à ces problématiques. Mesquita aux Pays-Bas [368] et Saunders au Canada [369] ont mis en évidence que les améliorations du niveau

d'activité physique quotidien après la réadaptation et leur maintien sur le long terme dépendaient du profil des patients (notamment de leur tolérance à l'effort initiale) [368]. Quatre études randomisées-contrôlées ont évalué la plus-value d'une intervention comportementale, utilisant une rétroaction sur le niveau d'activité physique quotidien par le biais d'un podomètre [366]. Seule l'étude avec des patients présentant une bonne tolérance à l'effort initiale (TDM6), rapportait un effet bénéfique et significatif de l'intervention sur le nombre de pas quotidiens [370]. De nouvelles stratégies d'interventions incluant des acteurs locaux (centres communautaires sportifs) et/ou les aidants (conjoint(e), enfants) du patient émergent et proposent des alternatives intéressantes pour améliorer les comportements actifs des patients atteints de MPOC [93, 371, 372].

6.3.5 Capacité fonctionnelle

Contrairement aux variables citées dans les paragraphes précédents, l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur la capacité fonctionnelle, comme nous la définissons dans la thèse, est peu documentée dans la MPOC. La première étude évaluant les effets d'un programme de réadaptation respiratoire sur l'équilibre des patients atteints de MPOC modérée à sévère, date de 2010 [373]. Les auteurs rapportaient une amélioration significative de -1,5 secondes au TUG et concluaient pourtant que l'intervention n'avait permis qu'un changement mineur. Au cours des dix dernières années, les évidences quant à l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur l'amélioration de l'équilibre des patients atteints de MPOC se sont toutefois développées [374, 375]. Combiner des exercices spécifiques d'équilibre et de posture à 6 à 8 semaines de réadaptation respiratoire traditionnelle semble être efficace pour améliorer les risques de chutes et la perte d'autonomie des patients atteints de MPOC [374, 375].

Dans la MPOC, les évidences de l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur les autres composantes de la capacité fonctionnelle, telles que la mobilité et les transferts, sont encore peu rapportées dans la littérature. Toutefois, plusieurs études ont rapporté la sensibilité au changement des tests de marche (4MGS) ou des tests de lever de chaise (5STS) et leur amélioration cliniquement significative à la suite d'un programme de réadaptation respiratoire [263, 267, 269, 376]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser

les modalités de réentraînement les plus pertinentes à l'amélioration des capacités fonctionnelles dans la MPOC.

6.3.6 *Syndrome de fragilité*

Bien que les programmes de réadaptation respiratoire visent à améliorer plusieurs composantes du syndrome de fragilité, seules deux études ont rapporté à ce jour l'efficacité de ce type d'intervention sur le syndrome de fragilité dans la MPOC [292, 377]. Les deux études ont démontré l'efficacité de la réadaptation pour inverser le statut initial de fragilité des patients atteints de MPOC. L'étude prospective de Maddocks et al [292], est la plus aboutie, incluant plus de 800 patients atteints de MPOC modérée à sévère dans un programme de réadaptation hospitalier de huit semaines. Les auteurs rapportaient une réversibilité du syndrome de fragilité vers un stade pré-fragile ou robuste chez plus de 60 % des patients initialement fragiles. La tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle, la capacité musculaire et la qualité de vie étaient par ailleurs davantage améliorées à la suite de la réadaptation chez les patients initialement fragiles comparativement à ceux dits robustes ou pré-fragiles. Toutefois, malgré cette réponse favorable, l'accumulation des déficits multidimensionnels caractéristiques de la fragilité pourrait compromettre l'engagement, l'adhérence et l'efficacité de la réadaptation [378]. En effet, en raison de l'état de santé imprévisible des patients fragiles, leur risque d'abandon au cours du programme était multiplié par deux [292]. Ces résultats soulèvent l'importance d'identifier les patients fragiles dès le début de la réadaptation afin d'individualiser l'intervention en fonction de leurs besoins et priorités [379]. Ces résultats doivent être corroborés par d'autres études et notamment chez les patients les plus sévères, plus à risque d'abandonner le programme de réadaptation.

Pour développer de tels programmes interventionnels spécialisés, nous pouvons nous inspirer d'études réalisées chez les personnes âgées qui montrent que les programmes d'exercices à plusieurs composantes (force, puissance, endurance, équilibre et flexibilité) sont efficaces pour améliorer les paramètres fonctionnels des individus fragiles [380].

6.3.7 *L'efficacité au long terme*

Bien que nettement moins évalué que l'efficacité à court terme, le maintien des bénéfices de la réadaptation respiratoire au long terme a fait l'objet d'une cinquantaine d'études dans la MPOC. En général, le long terme implique une évaluation réalisée entre 6 et 24 mois après la réadaptation respiratoire [381]. De façon isolée, des études plus récentes ont rapporté des suivis à trois et cinq ans après l'intervention [382, 383]. Dans la grande majorité des cas, le patient est laissé en autonomie sans aucun suivi de la part de l'équipe de réadaptation, entre la fin de l'intervention et l'évaluation au long terme.

En 2012, une revue de littérature sur la question qui incluait 15 études, concluait qu'il était possible de maintenir les améliorations initiales sur la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie jusqu'à 12 mois après la réadaptation respiratoire [381]. Toutefois, les évidences étaient faibles et les résultats des différentes études contradictoires. Plus récemment, une étude réalisée chez 150 patients atteints de MPOC a confirmé la possibilité de maintenir, au long terme, les bénéfices obtenus sur la qualité de vie et les symptômes anxieux et dépressifs à la suite de huit semaines de réadaptation respiratoire réalisée en centres communautaires [384]. Par contre, il semble beaucoup plus difficile d'obtenir des bénéfices similaires à long terme pour ce qui est de la dyspnée, de la capacité maximale à l'exercice, de la tolérance à l'effort et du niveau d'activité physique quotidien [385, 386].

Les programmes de réadaptation respiratoire réalisés au domicile facilitent l'intégration des exercices de réentraînement physique directement dans le quotidien des patients, favorisant ainsi un meilleur maintien des bénéfices au long terme [387, 388]. Il reste beaucoup à apprendre sur les meilleures stratégies de maintien sur le long terme des bénéfices obtenus à la suite d'un programme de réadaptation ; cette problématique de recherche qui a pour objectif la pérennité des bénéfices est en pleine expansion [382, 383, 389, 390].

6.3.8 *Cas particulier des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique*

Dans les faits, tous les patients atteints de MPOC, peu importe leur stade de sévérité peuvent avoir accès à la réadaptation respiratoire. Toutefois la réalité clinique est quelque peu différente pour les stades très sévère de la maladie. En effet, les médecins ont tendance à

moins prescrire la réadaptation pour les patients sous oxygénothérapie et cette dernière est par ailleurs un prédicteur important de la faible participation, de la non-observance et des risques d'abandon au cours de la réadaptation respiratoire [391]. Le même constat est fait en recherche avec un nombre très restreint d'études sur l'efficacité de la réadaptation respiratoire chez les patients avec de l'oxygénothérapie au long terme. Le tableau clinique des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique traitée par oxygénothérapie et/ou VNI est caractérisé par davantage de dyspnée, de dysfonction musculaire, d'intolérance à l'effort, de perte de mobilité, de sédentarité et d'hospitalisations par rapport aux stades moins sévères de la maladie [94, 135, 216]. Ce tableau de multicomorbidités augmente leur vulnérabilité, sous-entendu leur risque de développer un syndrome de fragilité. Par conséquent, leur prise en charge par le biais de la réadaptation respiratoire peut sembler être un challenge important.

L'étude multicentrique Maugeri [392], réalisée au début des années 2000 en Italie est une des premières à avoir démontré l'efficacité à court terme de la réadaptation respiratoire chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique. Dans cette étude 327 patients atteints de MPOC et traités avec de l'oxygénothérapie au long terme ont été comparés à 720 patients atteints de MPOC mais sans insuffisance respiratoire chronique. Les deux groupes amélioraient de la même façon la dyspnée, la qualité de vie et la tolérance à l'effort à la suite du programme de réadaptation [392].

Sahin et al [393], confirmeront ces résultats avec toutefois une taille d'échantillon plus petite (n=61). Ils démontreront par ailleurs qu'à la suite de huit semaines de réadaptation en service hospitalier, les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique amélioraient davantage leur perception de dyspnée et leur tolérance à l'effort comparativement aux patients non appareillés [393]. Même constat récemment chez 203 patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique intégrant un programme de réadaptation respiratoire à domicile de huit semaines [125]. Comparés aux patients non appareillés, les patients sous oxygénothérapie et/ou VNI amélioraient davantage leur tolérance à l'effort et leur capacité fonctionnelle à la suite de l'intervention mais aussi à six et douze mois après le programme [125].

6. Réadaptation respiratoire

L'ensemble de ces résultats supporte l'efficacité à court et long terme des programmes de réadaptation respiratoire chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. Toutefois, au vu de la faible représentation dans la littérature, des études complémentaires supportant l'efficacité de la réadaptation sur la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité dans cette population sont nécessaires.

Éléments clés à retenir

- La réadaptation respiratoire est une intervention personnalisée, reposant sur une évaluation détaillée du patient, et incluant entre autres, du réentraînement physique, de l'éducation thérapeutique et des stratégies d'autogestion visant à améliorer la santé globale des patients.
- La réadaptation respiratoire peut être réalisée en centre hospitalier (majorité des cas), ou au domicile du patient par supervision directe ou à distance (téléréadaptation). Dans tous les cas, l'équipe opérante doit être interdisciplinaire et couvrir un large champ d'expertise, afin d'offrir l'ensemble des soins adaptés et personnalisés.
- Les évidences de l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire de 6 à 12 semaines, sur la dyspnée, la fatigue et la qualité de vie ont été démontrées à de nombreuses reprises. Des bénéfices additionnels sont attendus sur la réduction du nombre d'exacerbations et d'hospitalisations, et sur l'amélioration de la fonction musculaire, de la capacité maximale à l'exercice, de la tolérance à l'effort et du niveau d'activité physique quotidien des patients.
- Bien que la réadaptation soit efficace pour améliorer l'équilibre et la mobilité des patients, les évidences sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients atteints de MPOC sont encore peu documentées dans la littérature.
- La pertinence et l'efficacité de la réadaptation respiratoire pour améliorer le syndrome de fragilité physique des patients atteints de MPOC n'est pas encore clairement établie, notamment en raison de l'accumulation des déficits multidimensionnels caractéristiques de la fragilité, compromettant l'engagement et l'adhésion au programme.
- L'insuffisance respiratoire chronique augmente la non-observance et les risques d'abandon au cours de la réadaptation respiratoire. Malgré un nombre restreint d'évidences, la réadaptation est efficace pour améliorer la dyspnée, la qualité de vie et la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.

CHAPITRE I.

Problématiques, objectifs et hypothèses

La revue de littérature présentée en amont a pour objectif de mieux appréhender les concepts et les outils d'évaluation de la fonction musculaire, de la capacité maximale à l'exercice, de la tolérance à l'effort, de la capacité fonctionnelle et du syndrome de fragilité chez les patients atteints de MPOC. Elle a notamment permis de mettre en évidence les deux problématiques suivantes :

Depuis plus de 20 ans, les études démontrant la diminution de la capacité maximale à l'exercice et de la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC se succèdent. Les altérations structurales et fonctionnelles des systèmes cardiorespiratoires et musculaires sont les deux facteurs de risque principaux responsables de ces diminutions. En laboratoire, l'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale est la mesure de référence pour évaluer la capacité maximale à l'exercice. Toutefois, cette évaluation est coûteuse et difficilement mobilisable en dehors d'un laboratoire. Par conséquent, les milieux cliniques et de recherche ont développés des tests de terrain moins coûteux, rendant plus accessible l'évaluation de la tolérance à l'effort, même s'ils ne permettent pas nécessairement de déterminer la capacité maximale à l'exercice. Parmi ces tests de terrain, le TDM6 est régulièrement utilisé pour évaluer la tolérance à l'effort des patients atteints de maladie respiratoire chronique, notamment dans le cadre d'un programme de réadaptation respiratoire. Ces dernières années, d'autres tests de terrain se sont rapidement développés dans les milieux cliniques, à défaut parfois d'une évaluation préalable de la réponse cardiorespiratoire et des facteurs limitants leur réalisation. C'est le cas par exemple du 1STS, très populaire en réadaptation respiratoire, mais dont les facteurs limitants sa réalisation ne sont pas suffisamment documentés dans la MPOC. Cette évaluation est un prérequis indispensable à sa validation comme outil de terrain mesurant la capacité maximale à l'exercice ou la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC. Cette validation est également un prérequis indispensable à la généralisation de son utilisation sécuritaire dans les milieux cliniques.

Par conséquent, le premier objectif de cette thèse était d'évaluer la contribution des différentes propriétés musculaires du quadriceps dans la réalisation du 1STS (**Chapitre III**); et d'évaluer les mécanismes limitants sa réalisation, incluant les limitations musculaires, cardiorespiratoires et symptomatiques, chez des patients atteints de MPOC sévère (**Chapitre IV et V**).

Au-delà de l'intolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle, incluant la marche, l'équilibre et les transferts, est également altérée chez les patients atteints de MPOC et peut favoriser le développement d'un syndrome de fragilité. Nouvellement empruntés à la gériatrie clinique, la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité ne sont encore que trop peu documentés dans la MPOC, et leur évaluation est rare dans un contexte de réadaptation respiratoire. Cette évaluation est pourtant nécessaire chez les patients présentant une intolérance à l'effort sévère, tels que les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique, pour qui les objectifs et les programmes de réadaptation respiratoire nécessiteraient davantage de personnalisation en fonction de leur statut fonctionnel.

Par conséquent, le second objectif de cette thèse était de mieux documenter le tableau clinique caractéristique du syndrome de fragilité chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique (**Chapitre VI**) et d'évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile sur la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité physique chez ces mêmes patients (**Chapitre VII**).

Cette section fait suite à l'Avant-propos dans lequel une mise en contexte de chaque article inclus dans la thèse était présentée. Les paragraphes suivants détaillent donc les objectifs et hypothèses propres à chaque étude.

Étude 1: Specific contribution of quadriceps muscle strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study.

En raison de sa pertinence clinique, sa facilité d'évaluation et sa qualité à prédire la survie des patients, la force du quadriceps est la propriété musculaire la plus évaluée chez les patients atteints de MPOC. Toutefois, une étude récente a démontré que les différentes propriétés musculaires, et en particulier la force versus l'endurance, n'intervenaient pas de la même façon dans la réalisation du test de marche de six minutes. Le même constat était réalisé chez les personnes âgées chez qui la puissance du quadriceps semblait être plus pertinente que la force, pour refléter l'autonomie quotidienne. Cependant, l'évaluation de la contribution spécifique des différentes propriétés du quadriceps dans la réalisation de tests de terrain, n'a jamais été réalisée dans la MPOC. Cette évaluation permettra de cibler la propriété musculaire à réentraîner lorsque l'objectif du programme d'exercices physiques sera d'améliorer la tolérance à l'effort des patients au cours d'une tâche fonctionnelle.

Par conséquent, cette étude prospective multicentrique avait pour **objectif général** d'évaluer la contribution individuelle de différentes propriétés musculaires du quadriceps dans la réalisation du TDM6 et du 1STS chez des patients atteints de MPOC modérée à sévère.

Les objectifs spécifiques étaient :

- A. Évaluer la contribution spécifique de la force, de la puissance et de l'endurance du quadriceps dans la réalisation du TDM6 et du 1STS.
- B. Comparer la contribution des mesures dynamiques de la fonction du quadriceps (isocinétique, isotonique) à celles des mesures statiques (isométrique) dans la réalisation du TDM6 et du 1STS.

Les hypothèses associées étaient :

- A. La puissance et l'endurance du quadriceps contribueront davantage à la variance du TDM6 et du 1STS par rapport à la force du quadriceps.
- B. Les mesures dynamiques contribueront davantage à la variance du TDM6 et du 1STS par rapport aux mesures statiques.

Étude 2: Cardiorespiratory Response during the 1-min Sit-to-Stand Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Les limitations cardiorespiratoires et la fatigue musculaire sont des déterminants connus de la diminution de la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC. En clinique, le TDM6 est le test de terrain de référence pour évaluer la tolérance à l'effort des patients. Ces dernières années, en raison de ses bonnes propriétés spatio-temporelles et de sa facilité de réalisation, le test de lever de chaise d'une minute (1STS) a été de plus en plus utilisé en clinique comme substitut au test de marche. Toutefois, les connaissances quant aux facteurs limitants la réalisation du 1STS sont restreintes et le stress qu'il occasionne sur le système cardiorespiratoire, tant en cours de l'effort que lors de la récupération, n'a jamais été étudié chez les patients atteints de MPOC. La recherche des facteurs limitants le 1STS est un prérequis indispensable à sa validation comme outil de terrain mesurant la capacité maximale à l'exercice ou la tolérance à l'effort des patients. Cette validation est également un prérequis indispensable à la généralisation de son utilisation sécuritaire dans les milieux cliniques.

Par conséquent, l'**objectif général** de cette étude était d'évaluer pendant le 1STS mais aussi pendant sa période de récupération, les mécanismes cardiorespiratoires et musculaires impliqués dans la limitation de la performance, chez des patients atteints de MPOC sévère comparativement à des individus témoins.

Les objectifs spécifiques étaient :

- A. Comparer la réponse cardiorespiratoire du 1STS avec celle mesurée au cours d'une épreuve d'effort maximale.
- B. Comparer entre les deux groupes la réponse cardiorespiratoire pendant le 1STS et pendant la période de récupération post 1STS.
- C. Évaluer la présence de fatigue contractile dans le quadriceps à la suite du 1STS.

Les hypothèses associées étaient :

- A. Chez les patients atteints de MPOC, la réponse cardiorespiratoire du 1STS ne sera pas différente de celle mesurée lors de l'épreuve d'effort. Dans le groupe témoin, la réponse cardiorespiratoire du 1STS ne sera pas maximale.

- B. À la suite du 1STS, la cinétique de récupération de la consommation d'oxygène sera plus lente chez les patients atteints de MPOC comparativement aux sujets témoins.
- C. Une fatigue contractile du quadriceps induite par le 1STS sera davantage observée chez les patients atteints de MPOC comparativement aux sujets témoins.

Étude 3: Quadriceps physiological response during the 1STS in people with severe COPD and healthy controls.

Les résultats de l'étude 2 ont mis en évidence que le 1STS était un exercice de haute intensité engendrant une hyperinflation dynamique et une réponse cardiorespiratoire quasi-maximale, associée à un *overshoot* de $\dot{V}O_2$ et une désaturation en oxygène au cours de la récupération. Au-delà de la limitation du système cardiorespiratoire, les résultats suggéraient une possible contribution de la fatigue contractile du quadriceps dans la limitation de la performance au 1STS chez les patients atteints de MPOC. Afin de valider la contribution de la dysfonction des muscles locomoteurs dans la limitation de la performance au 1STS, une évaluation de la fatigue et de l'oxygénation musculaire du quadriceps, déjà connues pour participer à la diminution de la tolérance à l'effort chez les patients atteints de MPOC, devait être réalisée au cours du 1STS. Cette recherche des facteurs périphériques limitants le 1STS orientera les programmes de réentraînement physique (musculaire et/ou cardiorespiratoire en fonction des limitations) lorsque l'objectif du programme d'exercices physiques sera d'améliorer la tolérance à l'effort des patients au cours d'une tâche fonctionnelle.

Par conséquent, **l'objectif général** de cette étude était d'évaluer la contribution du système musculaire dans la limitation de la tolérance à l'effort mesurée par le 1STS, chez des patients atteints de MPOC sévère comparativement à des sujets témoins.

Les objectifs spécifiques étaient :

- A. Évaluer les variations des signaux d'électromyographie de surface (sEMG) du quadriceps au cours du 1STS et les comparer entre les deux groupes. Plus

spécifiquement, la fréquence médiane et le *root mean square* des signaux sEMG ont été calculés.

- B. Évaluer au sein du quadriceps les changements de concentration oxygénée, désoxygénée et totale de myoglobine/hémoglobine, et de l'indice de saturation en oxygène au cours du 1STS et pendant une période de récupération post 1STS et comparer ces changements entre les deux groupes.
- C. Évaluer si les changements de concentration désoxygénée de myoglobine hémoglobine (reflet de l'extraction de l'oxygène par le muscle) exprimée en fonction du travail cumulatif réalisé au cours du 1STS, sont différents entre les deux groupes.

Les hypothèses associées étaient :

- La fréquence médiane du quadriceps diminuera au cours du 1STS chez les patients atteints de MPOC, témoignant ainsi de l'apparition d'une fatigue musculaire. Cette variation ne sera pas observée chez les sujets témoins.
- Au cours du 1STS, les variations d'oxygénation ne seront pas différentes entre les deux groupes. Par contre, au cours de la récupération post 1STS, les concentrations oxygénées et désoxygénées de myoglobine hémoglobine seront significativement plus élevées chez les patients atteints de MPOC comparativement aux individus témoins.
- Le travail cumulatif au cours du 1STS sera moindre chez les patients atteints de MPOC comparativement aux sujets témoins, par conséquent l'extraction de l'oxygène dans le muscle quadriceps rapportée sur le travail réalisé au cours du 1STS, sera supérieure chez les patients par rapport aux sujets témoins. Cette observation indiquera une altération dans l'ajustement entre l'apport et l'utilisation de l'oxygène dans le quadriceps des patients atteints de MPOC.

Étude 4: Physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure.

Le tableau clinique des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique est bien souvent détérioré comparativement aux patients présentant une forme moins sévère de la maladie, et se traduit par une diminution du statut fonctionnel et de la qualité de vie, et une augmentation de la sédentarité et des symptômes anxieux et dépressifs. Ce tableau clinique instable prédispose les individus à un risque plus élevé de développer un syndrome de fragilité physique. De plus, les tests de capacité fonctionnelle tels que le *short physical performance battery* (SPPB) ou le *time-up and go* (TUG) sont intimement liés au score de fragilité physique et utilisés en gériatrie comme outils clinique de détection de la fragilité. Toutefois, la prévalence de la fragilité physique, la documentation du tableau clinique des patients fragiles, ainsi que l'utilité des tests fonctionnels pour détecter le syndrome de fragilité, n'ont pas été rapportées chez les patients atteints de MPOC sévère, pourtant plus à risque de développer un syndrome de fragilité. Reconnaître le syndrome de fragilité dans cette population permettra d'individualiser leur prise en charge et leurs évaluations, notamment dans le cadre de la réadaptation respiratoire.

Par conséquent, l'**objectif général** de cette étude était de mieux documenter le tableau clinique et les outils d'évaluation du syndrome de fragilité physique chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.

Les objectifs spécifiques étaient :

- A. Évaluer la prévalence de la fragilité physique dans un groupe de patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.
- B. Évaluer la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle, le niveau d'activité physique quotidien, la qualité de vie et les symptômes d'anxiété et de dépression des patients fragiles.
- C. Évaluer l'utilité clinique du SPPB et du TUG comme outils de détection de la fragilité physique.
- D. Évaluer la contribution spécifique du test de vitesse de marche dans le score total de la fragilité physique.

Les hypothèses associées étaient :

- A. La prévalence du syndrome de fragilité sera supérieure à 25 % chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.
- B. Le tableau clinique de ces patients fragiles sera caractérisé par une diminution de la tolérance à l'effort, de la capacité fonctionnelle, du niveau d'activité physique quotidien, et de la qualité de vie et une augmentation des symptômes d'anxiété et de dépression, comparativement aux patients non fragiles.
- C. Le SPPB et le TUG présenteront une bonne sensibilité et spécificité pour détecter la fragilité physique dans cette population spécifique.
- D. Parmi les critères de la fragilité physique, la vitesse de marche sera le critère qui contribue le plus au score total.

Étude 5: Home-based pulmonary rehabilitation is effective in frail COPD patients with chronic respiratory failure.

L'étude 4 a mis en évidence que près de la moitié des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique était physiquement fragile au moment d'intégrer un programme de réadaptation respiratoire. Ces patients fragiles étaient caractérisés par une plus faible capacité fonctionnelle, tolérance à l'effort et qualité de vie. L'ensemble de ces éléments pourrait impacter négativement la participation et l'adhérence à un programme de réadaptation respiratoire. Bien que les bénéfices de la réadaptation respiratoire sur l'amélioration de la dyspnée, de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC modéré à sévère ne soient plus à démontrer, les évidences de son efficacité chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique ne sont pas aussi bien documentées. Par ailleurs, bien que l'état de santé imprévisible des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique les expose à un risque plus élevé de dépendance physique et de vulnérabilité, l'efficacité de la réadaptation respiratoire sur la capacité fonctionnelle et la fragilité physique de ces patients n'a jamais été évaluée.

Cette évaluation est pertinente car elle permettra dans un premier temps d'identifier les patients fragiles et les difficultés qu'ils éprouvent lors de leur entrée dans un programme de

réadaptation respiratoire, afin, dans un second temps, d'adapter la prise en charge en fonction de leurs capacités et de leurs besoins.

Par conséquent l'**objectif général** de ce travail était d'étudier l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique.

Les objectifs spécifiques étaient :

- A. Étudier l'efficacité du programme sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle (SPPB et TUG) et de la tolérance à l'effort (TS6) des patients.
- B. Évaluer l'efficacité du programme à améliorer la fragilité physique des patients.
- C. Évaluer l'efficacité du programme sur l'amélioration de la qualité de vie, des symptômes d'anxiété et de dépression et la fatigue générale des patients.
- D. Évaluer si les améliorations obtenues à court terme, se maintiennent six mois après la fin du programme de réadaptation respiratoire.
- E. Comparer l'évolution des différents paramètres étudiés entre les patients initialement fragiles et les patients non-initialement fragiles.

Les hypothèses associées étaient :

- A. La capacité fonctionnelle et la tolérance à l'effort des patients seront significativement et cliniquement améliorées par la réadaptation respiratoire.
- B. La réadaptation permettra une réversibilité du syndrome de fragilité chez au moins 60 % des patients initialement fragiles, migrant vers un statut plus robuste.
- C. La qualité de vie, les symptômes d'anxiété et de dépression et la fatigue générale seront significativement et cliniquement améliorées par la réadaptation respiratoire.
- D. Les améliorations de l'ensemble des paramètres évalués seront maintenues six mois après la fin du programme de réadaptation respiratoire.
- E. Les patients initialement fragiles amélioreront davantage leur capacité fonctionnelle, qualité de vie, symptômes d'anxiété et de dépression et leur fatigue générale à la fin du programme, comparativement aux patients non-initialement fragiles.

CHAPITRE II.

Matériels et méthodes

Cette section vise à faire une transition entre les outils et méthodes décrites dans l'introduction générale et les méthodologies spécifiques utilisées dans chaque étude présentée dans la thèse. Certains outils de mesure et certaines techniques qui sont au cœur de la thèse méritent une description plus précise et seront donc présentés dans les paragraphes suivants.

2.1 Évaluation des propriétés musculaires

Comme mentionné dans l'introduction de la thèse, il existe une multitude de protocoles utilisés en clinique et en recherche pour évaluer la fonction musculaire des patients atteints de MPOC. Dans les paragraphes suivants, les méthodologies nouvelles d'évaluation de l'endurance musculaire, l'utilisation des tests de lever de chaise pour évaluer la puissance musculaire, la particularité de l'évaluation non-volontaire de la force musculaire, l'évaluation de la fatigue musculaire par les signaux électromyographiques et l'oxygénation musculaire par la spectroscopie dans le proche infrarouge, seront détaillées.

2.1.1 Endurance musculaire sur dynamomètre électronique

Introduit dans les années 60, le dynamomètre électronique est devenu la méthode de référence pour évaluer la fonction musculaire statique et dynamique de différents groupes musculaires, aussi bien dans un contexte de performance sportive qu'en recherche clinique. Cet outil permet d'utiliser des protocoles valides et reproductibles pour évaluer la force, l'endurance et la fatigue du quadriceps [170-172, 183].

Les protocoles d'évaluation de l'endurance musculaire, utilisés dans la méthodologie du **Chapitre III**, ont par ailleurs été validés dans une publication additionnelle aux projets de la thèse [394]. La figure 11 schématise le dispositif expérimental utilisé.



Figure 11. Protocoles d'évaluation de l'endurance du quadriceps sur dynamomètre électronique (System Pro 4, Biodex Medical Systems, USA).

Les participants étaient installés sur l'appareil et attachés selon les recommandations du constructeur. Une mesure du poids de la jambe était réalisée par le dynamomètre avant chaque test afin de corriger la gravité. Pour l'ensemble des tests, la position de départ indiquait un angle de 90° entre la hanche et le genou droit. Pour les protocoles dynamiques, la contraction était réalisée sur toute l'amplitude du mouvement, soit de la position de départ (genoux à 90°) à une extension maximale de la jambe (-5° pour éviter une extension douloureuse).

Mesure isométrique de l'endurance

L'échauffement consistait en cinq secondes de contraction à 20 %, puis à 40 % et à 60 % de la contraction maximale volontaire (CMV). Ensuite, il était demandé au sujet de maintenir le plus longtemps possible une contraction isométrique représentant 60 % de la CMV, jusqu'à épuisement. Une rétroaction visuelle était fournie sur l'écran de l'ordinateur afin de maintenir cette contraction dans la zone cible. Le participant était fortement encouragé à poursuivre sa contraction jusqu'à l'épuisement ou jusqu'à une diminution de la contraction en dessous de 50 % de la CVM. Le temps de maintien exprimé en seconde était la variable retenue.

Mesure isotonique de l'endurance

La vitesse d'exécution du mouvement était indiquée par un métronome (30 répétitions/minute). L'échauffement consistait en 10 répétitions à 15 % de la CVM. La consigne était de réaliser un maximum de répétitions avec une résistance équivalente à 30 % de la CVM du participant. Le participant était encouragé de façon standardisée. Le test était arrêté lorsque sur trois répétitions consécutives, le sujet n'arrivait plus à suivre la cadence imposée ou lorsqu'il ne réalisait plus une extension complète de la jambe. Le nombre de répétitions réalisées était la variable retenue.

Mesure isocinétique de l'endurance

L'échauffement comportait cinq répétitions isocinétiques dont quatre sous-maximales et une dernière maximale. Le test consistait en 30 extensions isocinétiques maximales (suivies d'une extension passive), à une vitesse angulaire de 90°/s. Lors du test, des encouragements intenses standardisés étaient donnés et le patient était informé lorsqu'il avait réalisé la moitié du test. Le travail total, exprimé en Joules était la variable retenue (figure 12).

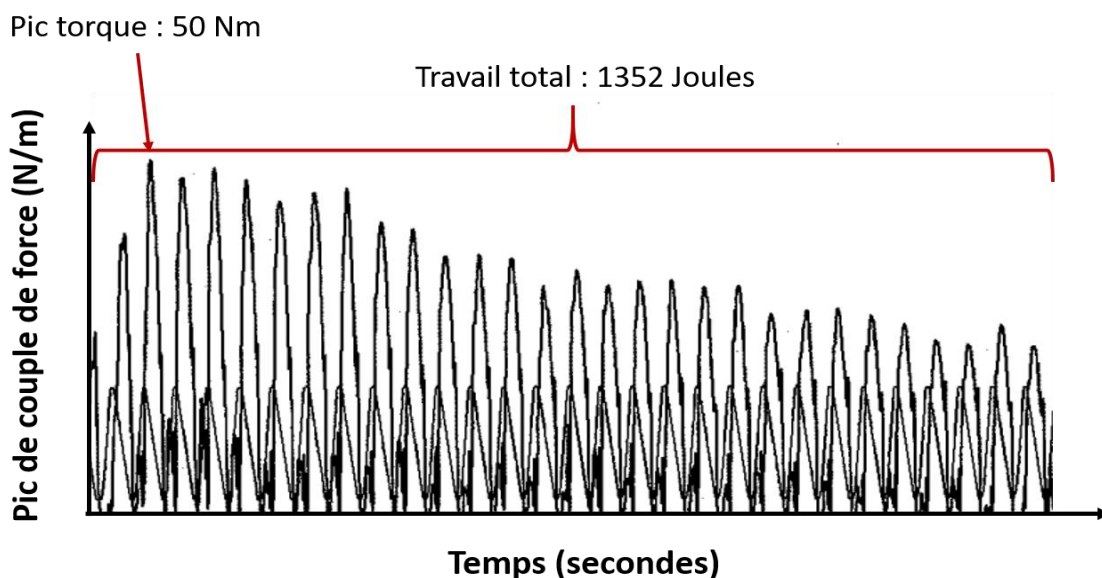


Figure 12. Tracé obtenu lors du protocole d'endurance isocinétique de 30 répétitions.

2.1.2 Puissance musculaire au cours du lever de chaise

Comme indiqués en introduction de la thèse, plusieurs tests de terrain ou tests de la capacité fonctionnelle sont corrélés à une ou plusieurs propriété(s) musculaire(s) du quadriceps. Toutefois, utiliser un de ces tests comme substitut à une mesure directe de la fonction du quadriceps nécessite des études de validation. En 2018, le 5STS a été validé pour la première fois comme mesure de la puissance musculaire dite « fonctionnelle » des membres inférieurs chez des personnes âgées de plus de 70 ans [395]. Réalisé sur une chaise d'une hauteur standardisée, le 5STS consiste à se lever le plus rapidement possible sur cinq répétitions. Alcazar et al [395], créeront des équations pour mesurer la vitesse, la force et la puissance développées au cours du 5STS.

$$\text{Puissance}_{\text{-5STS}} = \frac{\text{masse corporelle} * 0.9 * g * (\text{taille} * 0.5 - \text{taille de la chaise})}{\text{Temps 5STS} * 0.1}$$

$g = 9.81 \text{ m/s}$, la masse corporelle et la taille sont exprimées en kg et m, respectivement.

Les résultats de cette équation ont été comparés à un protocole standard d'évaluation de la puissance des membres inférieurs sur une machine à presse chez 40 personnes âgées.

Les auteurs ont rapporté un coefficient de corrélation intraclasse de 0,72 [0,47 – 0,86]) entre les deux mesures de la puissance musculaire (5STS versus machine à presse). Le niveau d'accord entre les deux mesures est également présenté sous forme de graphique Bland-Altman présenté dans la figure 13. Le graphique indique que la majorité des points se situe entre les limites d'agréments, il y a donc une bonne concordance entre les deux mesures de la puissance musculaire. L'ensemble de ces résultats indique que le 5STS est un outil valide pour mesurer la puissance musculaire des membres inférieurs chez les personnes âgées de plus de 70 ans, justifiant ainsi son utilisation dans le **Chapitre IV** de la thèse.

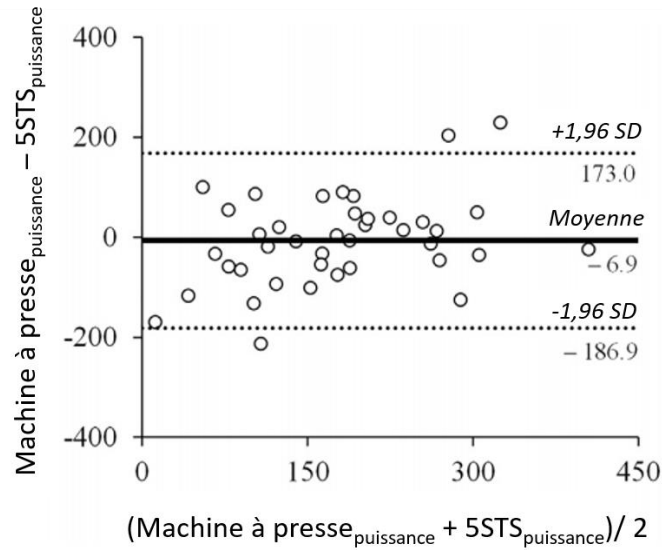


Figure 13. Diagramme de Bland-Altman pour les mesures de puissance musculaire obtenues à partir du 5STS et de l'exercice de presse. *Adaptée d'Alcazar et al, 2018 [395].*

Contrairement au 5STS, le 1STS consiste à réaliser un maximum de répétitions en 60 secondes. En 2017, Radtke et al [396] ont développé une nouvelle équation, dérivée de travaux précédents [397], pour évaluer la puissance musculaire développée au cours du 1STS chez 15 patients atteints de fibrose kystique (mucoviscidose). La même méthodologie a été utilisée dans l'étude du **Chapitre IV**. Toutefois, cette équation n'a pas fait l'objet d'une validation comme celle du 5STS, constituant une limitation méthodologique.

$$\text{Puissance}_{1\text{STS}} = \frac{(\text{longueur des jambes} - 0,48) * g * \text{masse corporelle} * nb}{\text{Temps } 1\text{STS}}$$

La longueur des jambes (grand trochanter à la malléole externe) est exprimée en mètre, 0,48 correspond à la hauteur de la chaise, $g = 9,81 \text{ m/s}$, nb correspond au nombre de répétitions réalisé au cours du 1STS et le temps du 1STS est 60 secondes.

2.1.3 Contraction non volontaire par la stimulation magnétique

La mesure des propriétés contractiles *in vivo* du quadriceps, basée sur la stimulation magnétique du nerf fémoral permet de s'affranchir des facteurs centraux impliqués dans la contraction musculaire tels que la motivation [202, 398]. Cette technique est également validée dans la MPOC pour évaluer la fatigue contractile du quadriceps à la suite d'un effort [189, 398, 399].

Le protocole utilisé dans le **Chapitre IV** a été notamment développé et validé par notre équipe et les travaux du Dr Didier Saey [148, 187]. Le participant était assis sur une chaise et sa jambe droite était attachée par l'intermédiaire d'une sangle non-élastique à une jauge de force, permettant de mesurer la force de la contraction musculaire du quadriceps.

Figure 14. Dispositif expérimental de la mesure de la tension de secousse.



Le protocole consistait en plusieurs stimulations magnétiques supra-maximales de courte durée sur le nerf fémoral du patient (stimulateur magnétique Magstim 200, Wales, UK), permettant la mesure de la tension de secousse maximale du quadriceps (TSq). Afin de s'assurer que la stimulation était bien supra-maximale, nous avons systématiquement procédé à une série préalable de stimulations progressives (20, 40, 60, 80, 90, 95 et 100 % de la capacité maximale du stimulateur). Par ailleurs, la mesure de la TSq était toujours précédée d'une contraction maximale volontaire du quadriceps, afin de rendre la mesure de la force induite par la stimulation plus sensible pour détecter la fatigue contractile [400]. Brièvement, deux secondes avant la stimulation magnétique, nous demandions au participant de réaliser une contraction maximale volontaire du quadriceps sur cinq

secondes, suivi d'un relâchement musculaire complet. Ce protocole était réalisé 30 minutes avant et moins de 10 minutes après le 1STS afin de comparer les deux TSq. Une différence $\geq 15\%$ entre ces deux TSq indiquait que le participant avait développé de la fatigue contractile dans le quadriceps à la suite du 1STS [187].

2.1.4 Électromyographie

Une analyse électromyographique de surface (sEMG) (FreeEMG300, BTS Bioengineering, Italie), a également été réalisée au cours du 1STS pour mesurer le recrutement neuromusculaire et la fatigue musculaire. Le signal électromyographique était enregistré au moyen d'électrodes de surface bipolaires et sans fil, positionnées selon les recommandations SENIAM [401] sur cinq muscles : le quadriceps, le tibial antérieur, le moyen fessier, les érecteurs du rachis et le sternocléidomastoïdien. Toutefois, seuls les signaux du vaste latéral sont présentés dans le **Chapitre V**. Le signal obtenu était amplifié à proximité des électrodes d'enregistrement.

Figure 15. Dispositif expérimental au cours du 1STS. Le participant était équipé d'un analyseur d'échange gazeux et d'un cardiofréquencemètre, d'électrodes EMG et d'une électrode NIRS sur le quadriceps.



Les signaux sEMG ont ensuite été analysés à l'aide d'une routine personnalisée programmée dans MATLAB R2018a (The Math Works Inc., Natick, Massachusetts, États-Unis). Cette routine a été développée en collaboration avec une équipe de recherche du Centre interdisciplinaire de recherche en Réadaptation et intégration sociale de Québec.

Les signaux numériques ont été filtrés hors ligne avec un filtre Butterworth de quatrième ordre à décalage nul (passe-bande 20–450 Hz). L'analyse de l'amplitude du signal (*root mean square*) a été réalisée à l'aide d'une enveloppe quadratique moyenne (racine carrée moyenne d'une fenêtre rectangulaire de 20 ms). Les signaux sEMG du goniomètre ont permis d'identifier les signaux sEMG du quadriceps pour chaque assis/debout et d'obtenir la durée de chaque cycle. Les valeurs de la fréquence médiane ont été obtenues par une transformation de Fourier sur le spectre du signal. Les données sEMG ont été coupées et normalisées dans le temps pour chaque cycle.

2.1.5 Oxygénation musculaire par spectroscopie proche infrarouge

L'imagerie spectroscopique proche infrarouge fonctionnelle, aussi appelée la spectroscopie proche infrarouge (*near-infrared spectroscopy*, NIRS) est une technique non-invasive qui mesure de manière indirecte les changements hémodynamiques associés à l'activité musculaire [402]. Développée dans les années 60, elle est aujourd'hui utilisée pour évaluer les mécanismes pathophysiologiques impliqués dans la limitation à l'exercice et les bénéfices d'un programme d'exercice [403].

Son mécanisme d'action est basé sur les propriétés d'absorption de la lumière de l'hémoglobine et myoglobine. En effet, puisque les tissus humains sont relativement transparents à la lumière du spectre proche infrarouge, en émettant une source de lumière de faible puissance dans le spectre du proche infrarouge (de 700 nm à 1000 nm) au niveau du muscle par une ou plusieurs optodes, la NIRS permet de mesurer les changements de concentration d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine et les changements de saturation musculaire en oxygène. Cette fenêtre optique n'est pas choisie au hasard, puisqu'elle correspond à des longueurs d'ondes qui vont pénétrer dans les tissus musculaires sans être absorbées ou diffusées par les tissus biologiques tels que la peau. Ces

longueurs d'ondes seront au contraire absorbées par l'hémoglobine et la myoglobine (Hb-Mb). Les propriétés d'absorption lumineuse de Hb-Mb dépendent de leur oxygénation. L'Hb-Mb désoxygénée va absorber les lumières de l'ordre de 760 nm, alors que l'Hb-Mb oxygénée va absorber les lumières de l'ordre de 850 nm, permettant l'estimation des changements de concentration de l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine au cours d'un exercice [404].

L'addition de l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine permet de quantifier le taux total de Hb-Mb passant au sein du tissu musculaire au cours de la mesure. Ce taux total peut être interprété comme une estimation indirecte du volume sanguin local dans le tissu musculaire, tandis que les variations de la désoxyhémoglobine fournissent un indice local de l'extraction de l'oxygène dans le muscle [404]. La NIRS permet également l'estimation locale de la saturation en oxygène, et est donc sensible pour renseigner sur la désaturation musculaire au cours d'un exercice.

La NIRS possède de nombreux avantages tels que sa portabilité, son faible coût d'acquisition, sa capacité à mesurer au cours du mouvement ou encore sa sensibilité à détecter des améliorations de l'oxygénation à la suite d'une intervention. Toutefois, des limitations méthodologiques doivent être soulignées. Passant à travers les tissus graisseux pour aller jusqu'aux tissus musculaires, les signaux de la NIRS seront dépendants des tissus adipeux sous-cutanés sous l'électrode, limitant son utilisation chez les patients atteints d'obésité par exemple [405]. La NIRS dépend également de la réponse hémodynamique et par conséquent sa résolution temporelle est limitée. L'hétérogénéité dans la variation du débit sanguin au cours d'un exercice intense pourrait également affecter la mesure [403].

La NIRS (OxiplexTS, ISS, Champaign, USA) a été utilisée dans le protocole expérimental du **Chapitre V** afin d'évaluer les variations de l'oxygénation dans le quadriceps au cours du 1STS. La calibration de l'appareil était vérifiée avant chaque mesure puis l'électrode était positionnée sur le quadriceps droit des participants (figure 15). Pour minimiser l'influence de la lumière et éviter les mouvements de l'électrode au cours du 1STS, elle était recouverte d'une bande de tissus opaque et fixée avec un dispositif de bandes velcro. Les analyses spécifiques des signaux seront détaillées dans la méthodologie de l'article.

2.2 Évaluation du syndrome de fragilité physique

La fragilité physique, introduite par Fried et al. en 2001 [299] est composée de cinq critères qui seront détaillés ci-dessous. La notation des cinq critères est binaire et le score total de fragilité est ensuite noté sur une plage allant de zéro (non-fragile) à cinq (fragile). La fragilité est identifiée lorsque trois ou plus des cinq critères sont présents. On distingue des patients fragiles, les patients pré-fragiles (un ou deux critères ; signifiant un risque élevé d'évolution vers la fragilité), et les patients robustes (zéro critère).

1. Perte de poids involontaire

L'individu est considéré fragile pour ce critère s'il a perdu de façon non-volontaire plus de 4,5 kg au cours de la dernière année. La question standardisée qui est posée est la suivante : dans l'année qui vient de s'écouler avez-vous perdu du poids de manière non-volontaire et si oui combien de kilogrammes ?

2. Fatigue générale/ épuisement

La question posée est : Combien de fois avez-vous ressenti le sentiment suivant dans les sept derniers jours ?

- a) J'ai le sentiment que tout ce que je fais est un effort
- b) Je n'ai pas d'entrain

Les choix de réponse sont : Rarement/Jamais; Parfois (1/2 jours); Occasionnellement (3/4 jours); la plupart du temps (5/7 jours).

Si l'individu répond occasionnellement ou la plupart du temps à au moins une des deux questions, il est considéré fragile pour ce critère.

3. Faible vitesse de marche

La vitesse de marche est calculée sur une distance de 15 pieds (soit 4,57 mètres). Le test est réalisé à vitesse confortable et les valeurs seuils sont en fonction du sexe et de la taille du participant. À noter que pour correspondre au système d'unités international et pour

faciliter son utilisation, la vitesse de marche est communément mesurée sur un test de marche de 4 mètres [292, 293].

Fragile pour le critère faible vitesse de marche si :

Taille Homme ≤ 173 cm + Test de marche $\leq 0,65$ m/s
Taille Homme > 173 cm + Test de marche $\leq 0,76$ m/s
Taille Femme ≤ 159 cm + Test de marche $\leq 0,65$ m/s
Taille Femme > 159 cm + Test de marche $\leq 0,75$ m/s

4. Faiblesse musculaire

La faiblesse musculaire est évaluée à partir de la force de préhension et les valeurs seuils sont en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle. Les deux bras sont testés avec un minimum de deux essais par membre. Idéalement la variabilité entre ces deux essais est inférieure à 10 % ; sinon un troisième essai est réalisé. La meilleure performance, sur le membre dominant est incluse dans le score de fragilité. Les valeurs seuils sont reportées dans les tableaux ci-dessous.

Force préhension Homme	IMC ≤ 24 kg/m ²	24,1 < IMC < 26 kg/m ²	26,1 < IMC < 28 kg/m ²	IMC > 28 kg/m ²
≤ 29 kg				
≤ 30 kg				
≤ 31 kg				
≤ 32 kg				

Force préhension Femme	IMC ≤ 23 kg/m ²	23,1 < IMC < 26 kg/m ²	26,1 < IMC < 29 kg/m ²	IMC > 29 kg/m ²
≤ 17 kg				
$\leq 17,3$ kg				
≤ 18 kg				
≤ 21 kg				

5. Faible niveau d'activité physique

Ce critère repose sur la dépense énergétique (kcal) hebdomadaire calculée sur une année complète à partir du questionnaire *Minnesota Leisure Time Physical Activity* [301]. Globalement, ce questionnaire comprend trois sections principales : la marche et les activités de loisir (marche, escalier, randonnée) ; les activités d'entretien intérieur et extérieur (tâches ménagères, entretien d'un jardin, peinture) ; les sports et activités physiques. Chaque activité correspond à un code d'intensité de dépense énergétique (MET) qui est ensuite multiplié par le temps moyen consacré à l'activité dans la semaine. Si la dépense énergétique hebdomadaire est inférieure à 383 kcal pour les hommes et 270 kcal pour les femmes alors l'individu est considéré comme fragile pour ce critère. Par exemple, un individu qui marche à l'année longue, 20 minutes, trois fois par semaine et qui réalise les tâches ménagères intenses (aspirateur, laver le sol), à raison d'une fois 30 minutes par semaine, dépense 277 kcal par semaine selon le questionnaire Minnesota.

Le modèle de Fried est très largement utilisé et permet une évaluation rapide et simple de déficits dans plusieurs dimensions. Toutefois, il faut lui reconnaître certaines faiblesses qui peuvent compliquer son évaluation dans les études de la « vraie vie » ou les études longitudinales. La perte de poids involontaire au cours de la dernière année n'est pas toujours quantifiable chez les patients dont le dossier médical n'est pas à jour et/ou qui ne possèdent pas de pèse-personne à domicile. Deuxièmement, le questionnaire d'activité physique Minnesota n'est pas spécifique à la MPOC et sa validité et reproductibilité n'ont pas été évaluées dans cette population. De plus, le rappel des activités physiques sur une année complète peut-être difficile pour les patients. Dans le cadre de la réadaptation respiratoire, l'intégration des séances d'exercices dans le calcul de niveau d'activité physique quotidien est questionnable. Enfin, les facteurs sociaux, psychologiques et cognitifs de risque de développer un syndrome de fragilité, ne sont pas pris en compte dans le modèle phénotypique de Fried.

2.3 La réadaptation respiratoire à domicile

Le programme de réadaptation respiratoire utilisé dans le **Chapitre VII** de la thèse, a été réalisé au domicile des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique en partenariat avec l'entreprise FormAction Santé. Cette dernière est spécialisée depuis 2009 dans la réadaptation et l'éducation des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques. En près de 12 ans, ce sont plus de 2500 patients qui ont été pris en charge par FormAction Santé. L'entreprise privée est aujourd'hui la seule en France à proposer ce type de réadaptation à domicile. Sa nature inédite est caractérisée par un accès totalement gratuit pour les patients, puisque la prise en charge est payée en majorité par les prestataires d'oxygène et le système de remboursement de la sécurité sociale française. L'équipe de la réadaptation respiratoire est composée d'un pneumologue (porteur du projet, Dr Jean-Marie Grosbois), de trois infirmières, une diététicienne, un kinésologue (enseignant en activité physique adaptée), un physiothérapeute (kinésithérapeute), une esthéticienne médico-sociale et une agente administrative. À part cette dernière, l'ensemble des professionnels de la santé et de soins se déplacent au domicile des patients selon un secteur géographique spécifique à chacun.

Avant de débiter le programme, un diagnostic éducatif était réalisé au domicile de chaque patient. Cet entretien permettait au patient et au membre de l'équipe de la réadaptation de s'entendre sur les objectifs personnalisés et le plan d'action collaboratif de l'intervention. Le programme de réadaptation respiratoire à domicile se déroulait ensuite sur huit semaines, à raison d'une séance supervisée de 90 minutes par semaine. Les évaluations des variables présentées dans les **Chapitres VI** et **VII** avaient lieu au début du programme, à la fin des huit semaines d'intervention et à 6 et 12 mois après la fin du programme. L'ensemble des évaluations était directement réalisé au domicile des patients. Ce dispositif expérimental est résumé dans la figure 16.

Les séances supervisées comprenaient du réentraînement à l'effort, de l'éducation thérapeutique et un support psycho-social. Du matériel de réentraînement était laissé au domicile et notamment un vélo stationnaire, un stepper, des poids de musculation, des

bandes élastiques, ou encore un *swissball*. Le réentraînement physique était constitué de 30 minutes d'entraînement en endurance sur vélo stationnaire et/ou stepper, et 15 minutes de renforcement musculaire. L'intensité de l'exercice était ajustée pour que le score de dyspnée du patient soit compris entre 3 et 4 (sur l'échelle de Borg 0-10) ou la perception de l'effort entre 11 et 13 (sur l'échelle de Borg 6-20). Si le patient n'était pas capable de maintenir 30 minutes en continu, l'exercice était fractionné en plus courtes séances aux mêmes intensités pour atteindre un total de 30 minutes. Le renforcement musculaire des membres inférieurs et supérieurs était adapté en fonction des possibilités et préférences de chaque patient. La dysfonction musculaire étant très présente chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique, plusieurs patients ont dû débiter le programme de réentraînement par de l'électrostimulation des quadriceps à raison de deux séances de 30 minutes par jour. L'oxygénothérapie d'effort était utilisée si nécessaire dans le but de maintenir une $SpO_2 > 88 \%$. Les autres jours de la semaine, les patients étaient encouragés à poursuivre leur plan d'action en autonomie, dans le but d'atteindre cinq séances hebdomadaires. Ils étaient également fortement encouragés à augmenter leur niveau d'activité physique quotidien en participant davantage dans les activités de la vie quotidienne. L'aidant du patient (femme, mari, enfant...) pouvait également être intégré dans les séances.

Concernant les séances d'éducation thérapeutique, différents thèmes étaient abordés avec le patient au fil des visites et selon ses besoins. Les fiches éducatives abordées étaient compilées dans un classeur que le patient gardait à la fin de l'intervention. L'ensemble de l'équipe encadrant le programme de réadaptation respiratoire était formé à l'éducation thérapeutique, et a utilisé une approche comportementale et motivationnelle, ainsi que des techniques de communication adaptées.

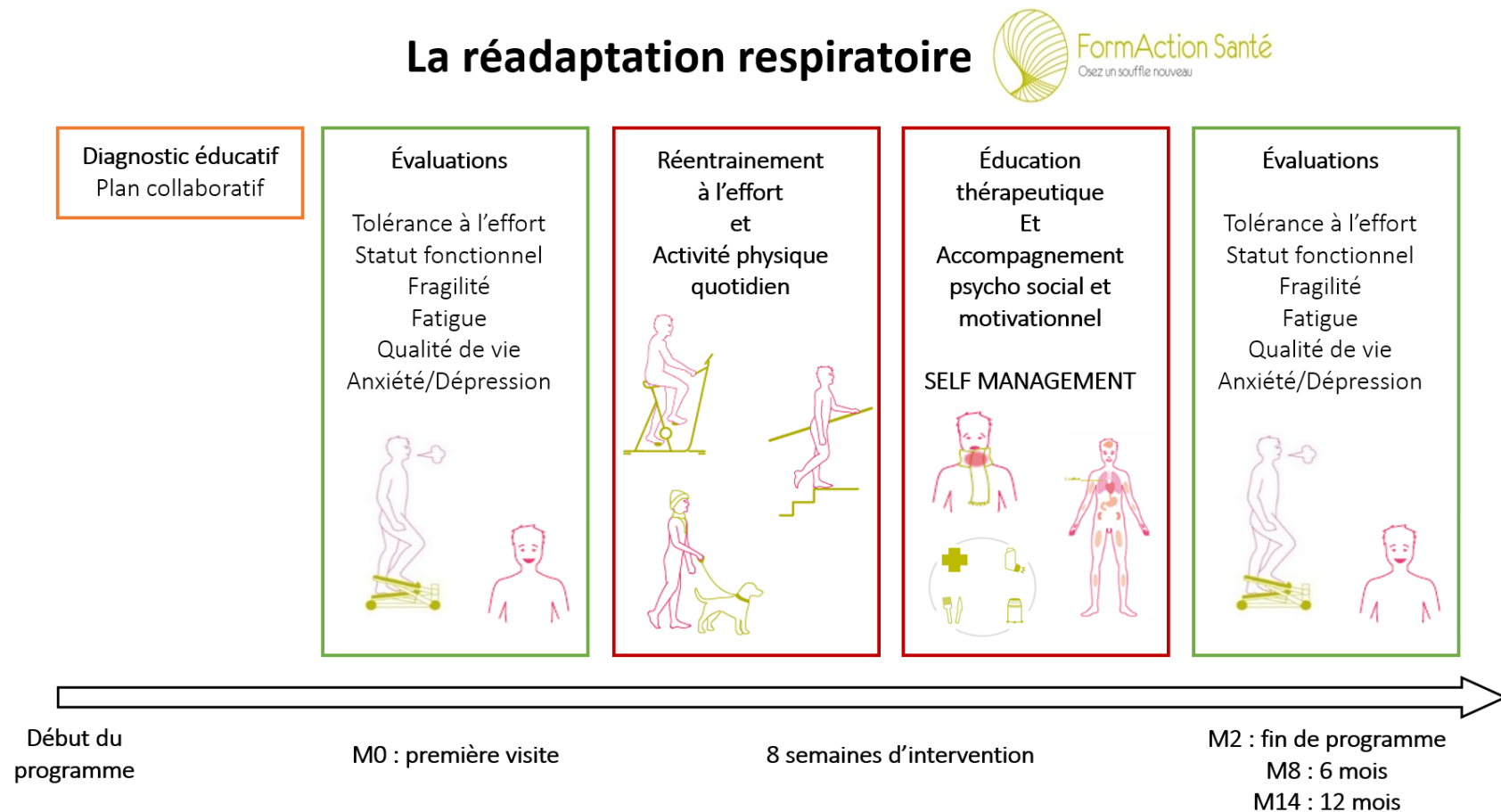


Figure 16. Résumé du protocole de réadaptation respiratoire à domicile utilisé dans le **Chapitre VII**.

CHAPITRE III

Specific contribution of quadriceps strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with COPD: a multicenter study

Physical Therapy, 2021; 101 (6), DOI: 10.1093/ptj/pzab052

Title: Specific contribution of quadriceps strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter study

Authors: Sarah Gephine^{1,2}, Erik Frykholm³, Andre Nyberg³, Patrick Mucci², Hieronymus W.H. Van Hees⁴, Arthur Lemson⁴, Peter Klijn⁵, François Maltais¹, Didier Saey¹

Affiliations:

- 1) Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada.
- 2) Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte D'opale, ULR 7369-Urepsss, Lille, France.
- 3) Department of Community Medicine and Rehabilitation, Section of Physiotherapy, Umeå University, Umeå, Sweden.
- 4) Radboud UMC, Department of Pulmonary Diseases, Nijmegen, the Netherlands.
- 5) Merem Medical Rehabilitation, Department of Pulmonary Rehabilitation Hilversum, the Netherlands

Corresponding author: Didier Saey

Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 Chemin Sainte-Foy. Québec (QC), G1V 4G5. CANADA.

Email: Didier.saey@rea.ulaval.ca

3.1 Résumé

Objectif. Les différentes propriétés du quadriceps n'interviennent pas de la même façon dans la réalisation des tests de terrain mesurant la tolérance à l'effort. L'objectif de l'étude était d'évaluer la contribution de la force, de l'endurance et de la puissance du quadriceps dans la réalisation du TDM6 et 1STS.

Méthode. L'étude était transversale, prospective et multicentrique (Canada, Suède, Pays-Bas). En plus du TDM6 et 1STS, des mesures anthropométriques et de la fonction respiratoire (spirométrie) ont été réalisées. Les différentes propriétés du quadriceps étaient évaluées sur un dynamomètre informatisé (isocinétique) et comprenaient : une mesure isométrique de la force et de l'endurance, une mesure isotonique de l'endurance, et une mesure isocinétique de la force et de la puissance du quadriceps. La puissance musculaire développée au cours d'un test de lever de chaise de 5 répétitions était également calculée. Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour déterminer la contribution individuelle de chacune des propriétés musculaires dans la réalisation du TDM6 et du 1STS.

Résultats. 70 patients atteints de MPOC ont été inclus (VEMS moyen : $58,9 \pm 18,2$ % des valeurs prédites). Les analyses univariées montraient que le TDM6 corrélait avec l'ensemble des propriétés musculaires évaluées, à l'exception de l'endurance isométrique ; tandis que le 1STS corrélait avec l'ensemble des propriétés musculaires évaluées, à l'exception des protocoles isométriques. Les analyses multivariées ont mis en évidence que la puissance musculaire et en particulier celle évaluée au cours du test de lever de chaise de 5 répétitions, expliquait davantage la variance du TDM6 et du 1STS, comparativement aux autres propriétés musculaires.

Conclusion. À l'exception de l'endurance isométrique, la force, l'endurance et la puissance du quadriceps étaient associées à la tolérance à l'effort mesurée par le TDM6 et le 1STS. Les résultats suggèrent que chez les patients atteints de MPOC, la puissance musculaire est plus pertinente dans la réalisation du TDM6 et du 1STS, comparativement à la force ou l'endurance musculaire.

3.2 Abstract

Objective. Various functional muscle properties affect different aspects of functional exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this study was to investigate the contribution of quadriceps muscle strength, endurance, and power to 6-minute walking distance (6MWD) and 1-minute sit-to-stand test (1STS) performance in people with COPD.

Methods. The study was a prospective, multicenter, cross-sectional study. Anthropometrics, Medical Research Council dyspnea scale, lung function, 6MWD, and 1STS number of repetitions were assessed. Isometric quadriceps strength and endurance, isotonic quadriceps endurance, isokinetic quadriceps strength, and power were assessed on a computerized dynamometer while functional quadriceps power was determined during 5 sit-to-stand repetitions. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the contribution of functional muscle properties to the 6MWD and the 1STS number of repetitions.

Results. The study included 70 people with COPD (mean % predicted forced expiratory volume in 1 second = 58.9 [SD = 18.2]). The 6MWD correlated with each functional muscle property except the isometric quadriceps endurance. The number of repetitions during the 1STS correlated with each functional muscle property except isometric measurements. Multivariate models explained 60% and 39% of the variance in the 6MWD and 1STS number of repetitions, respectively, with quadriceps power determined during 5 sit-to-stand repetitions being the muscle functional property with the strongest contribution to the models.

Conclusion. Except for isometric endurance, quadriceps strength, endurance, and power were associated with functional exercise capacity in people with moderate COPD. Among these functional muscle properties, muscle power contributed the most to the 6MWD and 1STS number of repetitions, suggesting that muscle power is more relevant to functional exercise capacity than muscle strength or endurance in people with COPD.

3.3 Introduction

Functional exercise capacity as assessed by the 6-minute walking distance test (6MWD) and the 1-minute sit-to-stand test (1STS) is markedly impaired in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)^{1,2}. This problem is likely multifactorial and can be related to reduced ventilatory capacity, dyspnea, and skeletal muscle dysfunction^{3,4}. Due to the association between poor functional status and adverse clinical outcomes such as poor quality of life⁵, increased risk of hospitalization⁶, and even death^{7,8}, it is important to identify contributing factors to impaired functional exercise capacity in COPD with the hope of identifying some that may be amenable to treatment.

Lower limb muscle dysfunction is prevalent in patients with COPD⁹. It is characterized by altered functional properties of skeletal muscles such as strength, power, and endurance, respectively defined as the ability of a muscle to generate force, to produce energy in a short period of time, and to sustain or repeat a muscle task over time¹⁰. Altered quadriceps function in COPD negatively impacts health-related quality of life¹¹, health care service use¹², and life expectancy^{13,14}. Because of its clinical relevance, measuring limb muscle function is now recommended as a part of routine evaluation of patients with COPD, particularly those complaining of poor exercise capacity and functional status^{9,15}. Considering that limb muscle function can be improved using exercise training,¹⁶ learning about its contribution to poor functional status is highly relevant.

Isometric quadriceps strength is related to functional exercise capacity in people with COPD¹⁷⁻¹⁹, but possible contributions of muscle endurance and power have not been well investigated; there are, however, suggestions that they could be more closely related to functional exercise capacity than quadriceps strength^{17,20}. Furthermore, it is likely that various muscle properties affect different aspects of functional capacity, thus the relevance of learning about the individual contribution of each muscle property to functional status. This would be useful to individualize and determine which muscle functional properties should be targeted during exercise training programs aimed to improve functional exercise capacities.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the specific contribution of quadriceps strength, endurance, and power to functional exercise capacity measured with the 6MWD and the 1STS number of repetitions in people with COPD. Among the functional muscle properties that were examined, the main hypothesis was that dynamic muscle assessments will show the strongest contribution to the 6MWD and the 1STS number of repetitions.

3.4 Methods

Study Design and Participants

This was a prospective, multicenter, cross-sectional trial. The research protocol included two visits and was conducted at the *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*, Université Laval, Québec, Canada, and Umeå University, Umeå, Sweden. The study protocol was approved by the respective local ethics committee (Québec, Canada: CER: 21322; Umeå: DNR: 2015–426-31 M, 2016–379-32 M).

Participants were recruited from a local research database in both centers and were eligible if they had mild to very severe COPD according to the Global Initiative for Chronic Lung Disease classification, were at least 40 years of age, and were able to provide written informed consent. Exclusion criteria consisted of any cardiovascular, neurological, neuromuscular, or orthopedic disease that could affect the ability to perform study procedures, a recent COPD exacerbation (10 mg within the past three months). All participants signed a written informed consent prior to starting the research protocol.

Procedure

The testing was performed by one investigator in each center following standardized procedures. During the first visit, anthropometrics, pulmonary function assessed by spirometry according to standard guidelines²¹, and the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale were obtained. In addition, the 6MWD, the 1STS number of repetitions, isometric quadriceps strength, and functional muscle power during the 5 timed sit-to-stand repetitions test (5STS) were measured. The second visit included the assessment of dynamic

quadriceps strength, endurance, and power and of isometric quadriceps endurance²². The order of testing on the second visit was randomized, and 30 minutes of rest was allowed between the tests. The two visits were separated by a minimum of 48 hours of rest.

Functional Exercise Capacity

The 6MWD is valid and reliable²³ in people with COPD and was measured in accordance with standardized instructions and encouragement given by the American Thoracic Society Guidelines²⁴. The walking course was 30 m long, and participants were instructed to walk as fast as possible for six minutes. Two tests were performed, and the trial with the longest distance walked was used for the analysis. The 6MWD was also expressed in percentage of predicted value²⁵.

After 30 minutes of rest, the 1STS was performed with a standardized 48-cm-high chair without armrests following recommended procedures²⁶. To ensure the safety of participants, the chair was positioned against a wall. Participants were asked to sit with their knees and hips flexed to 90 degrees, feet placed flat on the floor, and hands placed on their hips. Standardized instructions informed the patient to stand completely straight and immediately sit back down as many times as possible in one minute without using their hands. The number of repetitions was used for analysis. The 1STS is a valid measure of functional exercise capacity in COPD.²

Muscle Function

Assessment of dominant quadriceps strength, endurance and power was performed on a computerized dynamometer (System Pro 3 or 4, Biodex Medical Systems, Shirley, New York, NY, USA), as previously described^{8,27}. This involved procedures that are reliable and feasible in people with COPD^{22,28,29}. Briefly, participants were positioned and stabilized according to the manufacturer recommendations, with their knee placed at 90 degrees and the knee joint center aligned to the dynamometer's center axis with the lever arm of the dynamometer firmly attached three cm above the lateral malleolus. For the dynamic assessments, total knee joint displacement was fixed between 90 degrees of knee flexion and

individual full extension minus five degrees to lower the risk of passive resistance from the hamstring muscle. Participant's arms were crossed over their chest, and straps were used to help maintain the position. After each test, participants were asked about any discomfort or pain that could have limited their performance.

Static Measurements: Isometric Protocols

Quadriceps isometric strength (Strength-ISOM) was evaluated with five maximal voluntary isometric contractions, each lasting five seconds and separated by one minute of rest between contractions. Strength-ISOM was defined as the mean of the two highest reproducible contractions and expressed in kilograms. Strength-ISOM was also expressed in percentage of predicted values¹².

Quadriceps isometric endurance (Endurance-ISOM) was measured during a contraction representing 60% of the individual isometric strength sustained until exhaustion. A visual feedback was used to maintain the contraction in the predetermined zone (55%–65% of isometric strength). Endurance time was calculated from the beginning of the contraction until it could not be sustained above 50% of isometric strength despite standardized verbal encouragement.

Dynamic Measurements: Isotonic and Isokinetic Protocols

To evaluate quadriceps isotonic endurance (Endurance-ISOT), participants were instructed to perform as many repetitions as possible using a resistance of 30% of individual Strength-ISOM until exhaustion. To standardize the movement, a metronome was used (30 repetitions/min). The assessment was stopped when participants could no longer perform maximal extension or could not sustain, despite standardized neutral verbal feedback, the required frequency during three consecutive repetitions. The number of repetitions that could be performed during the maneuver was recorded. Isokinetic protocol consisted of 30 maximal knee extensions throughout the full range of movement at 90 degrees per second, with passive knee flexion used to assess isokinetic strength (Strength-ISOKIN) and isokinetic power

(Power-ISOKIN). The strongest contraction and the average power developed during whole isokinetic protocol were defined as Strength-ISOKIN expressed in Newton meter (Nm) and Power-ISOKIN expressed in Watts, respectively.

Functional Lower Limb Power

To assess lower limb functional power, participants completed the 5STS test, as previously validated in older people³⁰. The instruction was to perform 5STS as fast as possible following the same standardization as the 1STS. The time needed to complete the task was recorded. Mean functional muscle power during the 5STS (Power-5STS) was calculated using the following equation (from Alcazar et al.³⁰):

$$\text{Power}_{\text{5STS}} = \frac{\text{Body mass} * 0.9 * g * (\text{height} * 0.5 - \text{chair height})}{\text{Time 5STS} * 0.1}$$

where g was the acceleration of gravity (9.81 m/s) and height was expressed in meter.

3.5 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical software program, version 11.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). All variables were tested for normality and statistical significance was considered at $P < .05$. Descriptive data were expressed as mean (SD) or frequencies and proportions. Univariate (Pearson correlation) and multivariate (multilinear regression) analyses were performed to evaluate the association between functional muscle properties and functional exercise capacity. The multivariate analyses evaluated the relationships between the 6MWD and 1STS number of repetitions as dependent variables and age, sex, body mass index (BMI), MRC dyspnea scale, and forced expiratory volume in one second (FEV₁) as independent variables for each model. These independent variables were included in the models because of their known contribution to 6MWD^{3,4}.

To determine the contribution of quadriceps function to the 6MWD and 1STS number of repetitions, each functional quadriceps property (Strength-ISOM, Endurance-ISOM, Endurance-ISOT, Strength-ISOKIN, Power-ISOKIN, and Power-5STS) was entered

individually and independently from each other in six different models. Multicollinearity was evaluated with the tolerance and variance inflation factor statistics.³¹ Variables were maintained in the model if the tolerance value was > 0.1 and VIF was < 10 . The Akaike information criterion (AIC) was used for testing the quality of the linear regression methods with a lower Akaike criterion value indicating better prediction of the model. Sample size calculation was based on the general rule that 10 to 15 subjects per predictor are needed for a reliable equation³². Assuming six predictors, we enrolled 70 participants in the study.

Role of the Funding Source

The funders played no role in the design, conduct, or reporting of this study.

3.6 Results

Participant Characteristics

Seventy people (40 in Quebec City and 30 in Umeå) with mild to very severe COPD (mean % predicted FEV₁: 58.9 [SD = 18.2]) were enrolled. The majority of participants were men and, on average, they were overweight, ex-smokers, and exhibited moderate airflow limitation (Table 1). 6MWD and 1STS number of repetitions, the time to completed 5STS, and muscle functional properties are presented in Table 2. On average, participants had a relatively well preserved functional exercise capacity and muscle strength as illustrated by a 6MWD and Strength-ISOM reaching 86.1% and 104.2% of the predicted values, respectively (Table. 2). Finally, among the quadriceps function assessment tests, Endurance-ISOM was the only one that caused mild knee pain in three of the participants, but this did not prevent them from finishing the test.

Univariate Linear Regression Analysis

Table 3 shows correlation coefficients among measures of functional quadriceps properties. Except for Endurance-ISOM, we found moderate to strong correlations between the different

quadriceps functional properties ($P < .005$). A strong positive correlation was found between the 6MWD and the number of repetitions during the 1STS ($r = .66$, $P < .01$). Both the 6MWD and the 1STS number of repetitions correlated with age, BMI, FEV₁, FVC, and MRC dyspnea scale (Table. 4). Weak to moderate positive correlations were found between 6MWD and Strength-ISOM, Endurance-ISOT, Strength-ISOKIN, Power-ISOKIN, and Power-5STS but not with Endurance-ISOM (Table. 4). Similar findings were seen for the correlations between 1STS number of repetitions and functional muscle properties (Table. 4).

Multilinear Regression Analyses

The ability of the multilinear regression analyses to predict the 6MWD and 1STS number of repetitions was improved by the addition of functional muscle properties in the models (Table. 5). The addition of Strength-ISOM (model 2), Strength-ISOKIN (model 4), Power-ISOKIN (model 5), and Power-5STS (model 6) to the models allowed to explain 52%, 56%, 56%, and 60% of the 6MWD variance, respectively, compared with 50% when only age, sex, BMI, MRC, and FEV₁ were considered. In a similar fashion, the presence of Endurance-ISOT (model 3), Strength-ISOKIN (model 4), Power-ISOKIN (model 5), and Power-5STS (model 6) in the models allowed to explain 27%, 27%, 32%, and 39% of the 1STS variance, respectively, compared with 24% when only age, sex, BMI, MRC, and FEV₁ were considered. The AIC of each model are presented in Table 5. For both the 6MWD and the 1STS, model 6, which included the Power-5STS, showed the lowest AIC (578.07 and 223.18, respectively).

3.7 Discussion

This study provides a detailed evaluation of the respective contribution of muscle strength, endurance, and power during either static or dynamic contractions to functional exercise capacity in people with COPD. Using a multicenter and cross-sectional approach, we report that in people with COPD with a range of airflow limitation severity, quadriceps strength, endurance, and power correlated with functional exercise capacity; however, this was not the

case for isometric endurance. Among the functional muscle properties examined, Power-ISOKIN and functional Power-5STS showed the strongest contribution to the 6MWD and 1STS number of repetitions, as evidenced by the highest adjusted r^2 and smallest Akaike criterion in multiple regression analysis. Moreover, our results highlight that dynamic measurements of quadriceps function might be more relevant than static assessments when investigating determinants of functional exercise capacity. This result was expected because lower limb dynamic muscle contractions are more involved than static contractions in the performance of functional activities such as walking or getting up from a chair.

The existence of mild to moderate correlations between Strength-ISOM and 6MWD and 1STS number of repetitions in COPD has been previously reported^{17,19,33,34}. However, a correlation between the number of repetitions during the 1STS and Strength-ISOM did not emerge from our data. Although this negative finding is in line with previous research on the topic^{35–37}, it can also be partly explained by the well preserved quadriceps strength of the studied participants. Furthermore, the correlation between 1STS and quadriceps Strength-ISOKIN is consistent with the hypothesis that dynamic measures of muscle function should be more relevant than static measures to various measures of functional exercise capacity such as the 1STS in people with COPD.

Despite that muscle endurance seems to be more altered in people with COPD than muscle strength³⁸, the relationship of the former with functional exercise capacity has been less studied. In the present study, quadriceps muscle endurance was evaluated using isometric and isotonic protocols²². Isometric endurance did not correlate with either functional exercise capacity tests or with quadriceps strength or power, unlike the isotonic quadriceps endurance, again supporting the relevance of dynamic measures of quadriceps function to the 6MWD and 1STS.

Muscle power has been shown to be more strongly associated with exercise tolerance, light-intensity physical activity²⁰, functional capacity, and mobility than muscle strength in older adults^{39,40}. Despite this observation, muscle power has received less attention than other muscle functional properties in respiratory disease. Recently, we demonstrated that isotonic

quadriceps power was more strongly associated with balance, walking, and the completion time of the 5STS than with isometric strength in people with moderate COPD²⁸. The present study results indicate that irrespective of its assessment during an isokinetic or a functional (5STS) maneuver, muscle power was more strongly correlated with 6MWD and 1STS number of repetitions than quadriceps strength or endurance.

Furthermore, as opposed to the number of repetitions, functional quadriceps power measured during a sit-to-stand test is not affected by body weight or by mechanical limitations^{35,30,41}. The strong correlations between the 5STS power and the Power-ISOKIN and static or dynamic strength measurements supports the interest of calculating functional power as a variable reflecting muscle functional property instead of the traditional number of repetitions during a sit-to-stand protocol. However, the utility of the number of repetitions should not be overlooked because it provides essential information on the functional mobility^{42,43}.

Previous studies reported that age, sex, BMI, FEV₁, and MRC dyspnea scale significantly contribute to the 6MWD^{3,4,44,45}. Accordingly, these variables were selected as independent variables in multiple regression models to predict the 6MWD. Although there are uncertainties about the determinants of the 1STS number of repetitions in people with COPD, age, sex, smoking status, balance, and weight seem to be relevant⁴⁶⁻⁴⁸. However, given the lack of evidence about the determinants of 1STS number of repetitions in COPD, we opted to include in the predictive models for the 1STS the same five variables used for the 6MWD. Collectively, these five variables explained 50% and 24% of the 6MWD and 1STS variance, respectively.

The addition of dynamic quadriceps strength to the models allowed to further explain the 6MWD and the 1STS number of repetitions variances compared with when only age, sex, BMI, MRC, and FEV₁ were considered. The adjusted r^2 and the Akaike criterion highlighted that muscle power, and especially functional muscle power, was the most significant contributor to both functional exercise capacity tests, explaining an additional 10% and 15% of the 6MWD and 1STS number of repetitions variance, respectively, compared with models that did not include muscle functional properties.

Clinical Implications

In the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations on limb muscle function in COPD⁹, experts recommended that quadriceps muscle function should be systematically evaluated in people with COPD. Due to its prognostic properties¹⁴ and its ease of measurement, the evaluation of the quadriceps strength using isometric protocols is well suited for clinical settings. However, based on the present results, we submit that clinicians should also consider dynamic measures of quadriceps function in their assessment because these might be more relevant than static assessments to functional exercise capacity in people with COPD. Despite their complexity and cost, computerized dynamometers have the preference in the assessment of dynamic muscle function in the research setting because these machines offer a wide range of protocol possibilities and precise control over the contraction parameters. However, muscle power can be assessed easily and at low cost using a sit-to-stand test³⁰, and this methodology offers clinicians a simple marker of functional exercise capacity in people with moderate COPD. Consequently, there is a need for studies focusing on muscle power training (i.e., high velocities at high intensities) compared with traditional strength exercises (low velocities). Moreover, studies that focus on resistance training rarely evaluate the effects of improved muscle function as it pertains to quality of life, participation in daily life activities, or mortality⁴⁹. This could be a direction for future studies in the field of pulmonary rehabilitation.

Potential Limitations

Study participants had relatively well preserved quadriceps strength and functional exercise capacity. Caution is therefore warranted before generalizing the present results to people with advanced diseases with severely impaired functional exercise capacity or quadriceps function or if other outcomes are integrated into the multiple regression analysis. In addition, considering the weak variance prediction of the 1STS number of repetitions, with the best model explaining only 39% of its variance, other variables, such as balance or mobility, may be more relevant when investigating determinants of the sit-to-stand test. We are confident that the participant sample size was acceptable to answer the research questions of the study;

however, the limited number of participants did not permit to evaluate the potential impact of other dependent variables such as balance in multivariate analysis. Finally, although assessing dynamic strength with a specific protocol would have been informative, we opted not to do this because the battery of muscle tests was already quite demanding for study participants.

3.8 Conclusion

Except for isometric endurance, quadriceps strength, endurance, and power were associated with functional exercise capacity in people with moderate COPD. Among these functional muscle properties, muscle power was the best contributor to the 6MWD and 1STS number of repetitions, suggesting higher relevance than strength or endurance when investigating determinants of functional exercise capacity in people with COPD.

Author Contributions

Concept/idea/research design: A. Nyberg, P. Klijn, F. Maltais, D. Saey, H.W.H. van Hees
Writing first draft: S. Gephine, D. Saey Data collection: S. Gephine, E. Frykholm, A. Lemson, H.W.H. van Hees, D. Saey Data analysis: S. Gephine, E. Frykholm, H.W.H. van Hees, D. Saey Project management: S. Gephine, F. Maltais, D. Saey Fund procurement: A. Nyberg, P. Klijn, F. Maltais, D. Saey Providing participants: P. Klijn, F. Maltais, D. Saey Providing facilities/equipment: F. Maltais, D. Saey Providing institutional liaisons: P. Mucci, D. Saey Manuscript revision: E. Frykholm, A. Nyberg, P. Mucci, H.W.H. Hieronymus, A. Lemson, P. Klijn, F. Maltais, D. Saey

Acknowledgments

The authors are grateful to Serge Simard for his assistance with the statistical analysis.

Funding

The study was funded with support from the Canadian Lung Association, the Swedish Research Council, and the Swedish Heart and Lung Association.

Ethics Approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the respective local ethics committee of Québec and Umeå center (Québec: CER: 21322; Umeå: DNR: 2015– 426-31 M, 2016–379-32 M).

3.9 References

1. Eliason G, Zakrisson AB, Piehl-Aulin K, Hurtig-Wennlof A. Physical activity patterns in patients in different stages of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2011;8:369–374.
2. Gephine S, Bergeron S, Tremblay-Labrecque PF, Mucci P, Saey D, Maltais F. Cardiorespiratory response during the 1-min sit-to-stand test in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52:1441–1448.
3. 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.
4. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:97.
5. Punekar YS, Riley JH, Lloyd E, Driessen M, Singh SJ. Systematic review of the association between exercise tests and patient-reported outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2487–2506.
6. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6- minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:291–297.

7. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:956–963.
8. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, Prefontaine D, Baltzan MA, Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J*. 2015;22:225–229.
9. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1121–1137.
10. Manske R. Training for strength, power, and endurance. In: Elsevier M, ed., *Postsurgical Orthopedic Sports Rehabilitation: Knee and Shoulder*. 2006: 87–112. Available at <http://docshare04.docshare.tips/files/11127/111272575.pdf>.
11. Mostert R, Goris A, Welting-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94: 859–867.
12. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10:417–423.
13. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:629–634.
14. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:115–120.
15. Nyberg ASD, Maltais, F. Why and how limb muscle mass and function should be measured in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1269–1277.

16. Nyberg A, Carvalho J, Bui KL, Saey D, Maltais F. Adaptations in limb muscle function following pulmonary rehabilitation in patients with COPD—a review. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22:342–350.
17. Nyberg A, Tornberg A, Wadell K, Saey D. Correlation between limb muscle endurance, strength, and functional capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiotherapy Canada*. 2016;68:46–63.
18. Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. *Ann Saudi Med*. 2007;27: 94–100.
19. Rausch-Osthoff AK, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9:37.
20. Hernandez M, Zambom-Ferraresi F, Cebollero P, Hueto J, Cascante JA, Anton MM. The relationships between muscle power and physical activity in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *J Aging Phys Act*. 2017;25:360–366.
21. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;152:1107–1136.
22. Frykholm E, Gephine S, Saey D, et al. Inter-day test-retest reliability and feasibility of isokinetic, isometric, and isotonic measurements to assess quadriceps endurance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479973118816497.
23. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1428–1446.
24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.

25. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14:270–274.
26. Crook S, Busching G, Schultz K, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;49.
27. Ribeiro F, Lepine PA, Garceau-Bolduc C, et al. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: a comparison of angular velocities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10: 1163–1172.
28. Bui KL, Maia N, Saey D, et al. Reliability of quadriceps muscle power and explosive force, and relationship to physical function in people with chronic obstructive pulmonary disease: an observational prospective multicenter study. *Physiother Theory Pract*. 2019;19:1–9.
29. Machado Rodrigues F, Demeyer H, Hornikx M, Camillo C, et al. Validity and reliability of strain gauge measurement of volitional quadriceps force in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2017;14:289–297.
30. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, et al. The sit-to-stand muscle power test: an easy, inexpensive and portable procedure to assess muscle power in older people. *Exp Gerontol*. 2018;112: 38–43.
31. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72:558–569.
32. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 6th ed. Boston, MA: Pearson; 2013.
33. Vilaro J, Rabinovich R, Gonzalez-deSuso JM, et al. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88: 39–46.
34. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10: 2423–2430.

35. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kanehisa H, Kawakami Y, Fukunaga T. Sit-to-stand test to evaluate knee extensor muscle size and strength in the elderly: a novel approach. *J Physiol Anthropol.* 2009;28: 123–128.
36. Reyckler G, Boucard E, Peran L, et al. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J.* 2018;3:1247–1256.
37. Gruet M, Peyre-Tartaruga LA, Mely L, Vallier JM. The 1-minute sit-to-stand test in adults with cystic fibrosis: correlations with cardiopulmonary exercise test, 6-Minute Walk Test, and quadriceps strength. *Respir Care.* 2016;61:1620–1628.
38. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, et al. Is quadriceps endurance reduced in COPD? A systematic review. *Chest.* 2015;147:673–684.
39. Bean JF, Leveille SG, Kiely DK, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: which influences mobility more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:728–733.
40. Reid KF, Fielding RA. Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sport Sci Rev.* 2012;40:4–12.
41. Radtke T, Hebestreit H, Puhan MA, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis—insights into cardiorespiratory responses. *J Cyst Fibros.* 2017;16:744–751.
42. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31:120–124.
43. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herran E, Oliveira-Sousa SL, Sanchez-Martinez MP, Escolar-Reina P. The accuracy with which the 5 times sit-to-stand test, versus gait speed, can identify poor exercise tolerance in patients with COPD: a crosssectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4740.
44. Rodriguez DA, Garcia-Aymerich J, Valera JL, et al. Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients. *Respir Med.* 2014;108:745–751.

45. McNamara RJ, Houben-Wilke S, Franssen FME, et al. Determinants of functional, peak and endurance exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2018;138:81–87.
46. Strassmann A, Steurer-Stey C, Lana KD, et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health*. 2013;58:949–953.
47. Lord SR, Murray SM, Chapman K, Munro B, Tiedemann A. Sit-to-stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in addition to strength in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M539–543.
48. Chorin F, Cornu C, Beaune B, Frere J, Rahmani A. Sit to stand in elderly fallers vs non-fallers: new insights from force platform and electromyography data. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:871–879.
49. Liao WH, Chen JW, Chen X, et al. Impact of resistance training in subjects with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2015;60:1130–1145.

3.10 Tables

Table 1. Anthropometrics and pulmonary function characteristics

Characteristic	N = 70
Age, years	69 (7)
Female, no (%)	30 (42.8)
BMI, kg/m ²	27 (5)
Current smokers, nb (%)	13 (18.6)
Former smokers, nb (%)	56 (80.0)
FEV ₁ , L	1.5 (0.6)
FVC, L	3.2 (0.9)
FEV ₁ , % of predicted	58.9 (18.2)
FVC, % of predicted	99.8 (20.2)
GOLD classification, no (%)	
1	13 (18.6)
2	33 (47.1)
3	19 (27.1)
4	5 (7.1)
MRC dyspnea scale 1/2/3/4/5, no	0/36/15/7/12

Values are presented as mean (SD), number, or proportion (%). BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MRC: Medical Research Council dyspnea scale.

Table 2. Functional exercise capacity and muscle functional properties

Characteristics	N = 70
<i>Functional exercise capacity</i>	
6MWD, meters	471 (110)
6MWD, % predicted	86.1 (18.8)
1STS, number of repetitions	23 (6)
5STS, seconds	12.6 (5.6)
<i>Quadriceps functional properties</i>	
Strength- _{ISOM} , Nm	137 (50)
Strength- _{ISOM} , % predicted	104.2 (31.2)
Endurance- _{ISOM} , seconds	49 (24)
Endurance- _{ISOT} , number	32 (17)
Strength- _{ISOKIN} , Nm	95 (33)
Power- _{ISOKIN} , watts	57 (22)
Power- _{5STS} , watts	213 (82)

Values are presented as mean (SD). 6MWD: 6-minute walking distance; 1STS: 1-minute sit-to-stand; Strength-_{ISOM}: quadriceps isometric strength; Endurance-_{ISOM}: quadriceps isometric endurance; Endurance-_{ISOT}: quadriceps isotonic endurance; Strength-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic strength; Power-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic power; Power-_{5STS}: lower limb functional power during 5-sit-to-stand repetitions. The predicted value of the 6MWD was expressed according to the equation of Troosters and al.²⁵

Table 3. Correlations amongst quadriceps functional properties

Quadriceps function	Strength- ISOM, Nm	Endurance- ISOM, s	Endurance- ISOT, nb	Strength- ISOKIN, Nm	Power- ISOKIN, watts	Power-5STS, watts
Strength-ISOM, Nm	--	.07	.46*	.84*	.77*	.75*
Endurance-ISOM, s	.07	--	.41*	.03	.04	.01
Endurance-ISOT, nb	.46*	.41*	--	.51*	.62*	.46*
Strength-ISOKIN, Nm	.84*	.03	.51*	--	.92*	.72*
Power-ISOKIN, watts	.77*	.04	.62*	.92*	--	.68*
Power-5STS, watts	.75*	.01	.46*	.72*	.68*	--

Strength-ISOM: quadriceps isometric strength; Endurance-ISOM: quadriceps isometric endurance; Endurance-ISOT: quadriceps isotonic endurance; Strength-ISOKIN: quadriceps isokinetic strength; Power-ISOKIN: quadriceps isokinetic power; Power-5STS: lower limbs functional power during 5-sit-to-stand repetition. *p<.005

Table 4. Predictors of functional exercise capacity in univariate analysis

Characteristics	6MWD, meters		1STS, nb of repetitions	
	<i>r</i>	<i>p value</i>	<i>r</i>	<i>p value</i>
Age, years	.32	.01	-.32	.01
Sex, female	-.18	.14	-.11	.37
BMI, kg/m ²	-.27	.02	-.27	.02
Current smokers, nb (%)	.12	.30	-.02	.83
<i>Pulmonary function</i>				
FEV ₁ , L	.48	<.001	.27	.03
FVC, L	.42	.01	.26	<.001
FEV ₁ , % of predicted	.30	.01	.22	.07
FVC, % of predicted	.13	.28	.19	.11
MRC dyspnea scale	-.60	<.001	-.40	.01
<i>Functional exercise capacity</i>				
6MWD, meters	--	--	.66	<.001
1STS, nb	.66	<.001	--	--
<i>Quadriceps functional properties</i>				
Strength- _{ISOM} , Nm	.33	.01	.17	.17
Endurance- _{ISOM} , seconds	.07	.59	.17	.16
Endurance- _{ISOT} , number	.24	.05	.29	.01
Strength- _{ISOKIN} , Nm	.42	<.001	.30	.01
Power- _{ISOKIN} , watts	.46	<.001	.39	<.001
Power- _{5STS} , watts	.40	.01	.37	.01

BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: functional vital capacity; MRC: Medical Research Council dyspnea scale; 6MWD: 6-minute walking distance; 1STS: 1-minute sit-to-stand; Strength-_{ISOM}: quadriceps isometric strength; Endurance-_{ISOM}: quadriceps isometric endurance; Endurance-_{ISOT}: quadriceps isotonic endurance; Strength-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic strength; Power-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic power; Power-_{5STS}: lower limb functional power during 5-sit-to-stand repetitions.

Table 5. Predictors of functional exercise capacity in multiple linear regression analysis models

	6MWD, meters			1STS, repetitions		
Model 1	Adjusted $r^2 = 0.50$			Adjusted $r^2 = 0.24$		
	AIC = 591.96			AIC = 238.23		
Variable	β	95% CI	P value	β	95% CI	P value
Age, years	-4.21	-7.63 to -1.78	.01	-0.26	-0.46 to -0.61	.01
Sex	-0.60	-41.74 to 40.53	.98	0.30	-2.73 to 3.28	.85
BMI, kg/m ²	-4.17	-8.50 to 0.16	.06	-0.27	-0.59 to 0.04	.08
MRC	-42.79	-61.57 to -24.02	<.001	-1.71	-3.07 to -0.34	.01
FEV ₁ , L	54.99	16.83 to 93.15	.01	1.31	-1.44 to 4.06	.22
Model 2	Adjusted $r^2 = 0.52$			Adjusted $r^2 = 0.23$		
	AIC = 589.42			AIC = 239.91		
Age, years	-3.12	-6.05 to -0.20	.04	-0.24	-0.46 to -0.02	.03
Sex	-36.98	-90.11 to 16.15	.17	-0.40	-4.37 to 3.57	.84
BMI, kg/m ²	-6.15	-10.78 to -1.53	.01	-0.31	-0.65 to 0.03	.08
MRC	-43.11	-61.41 to -24.81	<.001	-1.71	-3.08 to -0.34	.01
FEV ₁ , L	38.01	-2.47 to 78.67	.06	0.99	-2.03 to 4.01	.37
Strength- _{ISOM} , Nm	0.67	0.03 to 1.31	.04	0.01	-0.03 to 0.06	.60
Model 3	Adjusted $r^2 = 0.49$			Adjusted $r^2 = 0.27$		
	AIC = 593.39			AIC = 235.74		
Age, years	-4.12	-7.05 to -1.18	.007	-0.23	-0.43 to -0.02	.03
Sex	-5.80	-49.86 to 38.26	.79	-0.62	-3.73 to 2.49	.69
BMI, kg/m ²	-4.57	-9.09 to -0.05	.05	-0.35	-0.66 to -0.03	.03
MRC	-41.47	-60.93 to -22.00	<.001	-1.50	-2.87 to -0.13	.32
FEV ₁ , L	53.66	14.58 to 92.74	.01	0.95	-1.79 to 3.68	.49
Endurance- _{ISOT} , number	0.46	-0.82 to 1.75	.47	0.09	0.00 to 0.18	.04
Model 4	Adjusted $r^2 = 0.56$			Adjusted $r^2 = 0.27$		

	<i>AIC = 583.03</i>			<i>AIC = 236.06</i>		
Age, years	-1.63	-4.68 to 1.43	.29	-0.14	-0.37 to 0.09	.23
Sex	-44.96	-92.06 to 2.13	.06	-1.84	-5.44 to 1.77	.31
BMI, kg/m ²	-6.60	-10.91 to -2.30	.01	-0.39	-0.71 to -0.06	.02
MRC	-40.57	-58.13 to -23.01	<.001	-1.61	-2.94 to -0.28	.02
FEV ₁ , L	41.25	4.68 to 77.83	.03	0.66	-2.09 to 3.42	.63
Strength- _{ISOKIN} , Nm	1.36	0.52 to 2.19	.01	0.06	0.00 to 0.13	.04
Model 5	<i>Adjusted r² = 0.56</i>			<i>Adjusted r² = 0.32</i>		
	<i>AIC = 583.90</i>			<i>AIC = 231.23</i>		
Age, years	-1.51	-4.69 to 1.66	.34	-0.07	-0.30 to 0.16	.54
Sex	-42.02	-89.31 to 5.26	.08	-2.73	-6.21 to 0.74	.12
BMI, kg/m ²	-6.38	-10.70 to -2.06	.01	-0.43	-0.74 to -0.12	.01
MRC	-38.71	-56.57 to -20.85	<.001	-1.44	-2.73 to -0.14	.03
FEV ₁ , L	39.72	2.45 to 76.98	.04	0.23	-2.46 to 2.92	.86
Power- _{ISOKIN} , Watts	2.03	0.70 to 3.36	.01	0.14	0.05 to 0.24	.01
Model 6	<i>Adjusted r² = 0.60</i>			<i>Adjusted r² = 0.39</i>		
	<i>AIC = 578.07</i>			<i>AIC = 223.18</i>		
Age, years	-2.96	-5.55 to -0.38	.02	-0.17	-0.36 to 0.01	.07
Sex	-38.07	-79.32 to 3.17	.07	-2.40	-5.39 to 0.58	.11
BMI, kg/m ²	-8.59	-13.03 to -4.14	<.001	-0.59	-0.91 to -0.27	<.001
MRC	-35.50	-52.71 to -18.29	<.001	-1.16	-2.41 to 0.08	.07
FEV ₁ , L	45.53	11.01 to 80.06	.01	0.61	-1.86 to 3.09	.62
Power- _{5STS} , Watts	0.58	0.29 to 0.87	<.001	0.04	0.02 to 0.06	<.001

BMI: body mass index; MRC: Medical Research Council dyspnea scale; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; 6MWD: 6-minute walking distance; 1STS: 1-minute sit-to-stand; Strength-_{ISOM}: quadriceps isometric strength; Endurance-_{ISOT}: quadriceps isotonic endurance; Strength-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic strength; Power-_{ISOKIN}: quadriceps isokinetic power; Power-_{5STS}: lower limb functional power during 5-sit-to-stand repetitions; AIC = Akaike information criterion ; 95% CI: 95% confidence interval.

CHAPITRE IV

Cardiorespiratory response during the 1-minute sit-to-stand test in chronic obstructive pulmonary disease

Med. Sci. Sports Exerc, 2021; 52(7)-1441–1448

Title: Cardiorespiratory response during the 1-minute sit-to-stand test in chronic obstructive pulmonary disease.

Authors: Sarah Gephine^{1,2}, Sabrina Bergeron¹, Pierre-François Tremblay-Labrecque¹, Patrick Mucci², Didier Saey¹, and François Maltais¹.

Affiliations:

1) Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada.

2) Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

Corresponding author: François Maltais

Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725
Chemin Sainte-Foy. Québec (QC), G1V 4G5. CANADA.

Tel: +1 418 656 4747

Email: Francois.Maltais@fmed.ulaval.ca

4.1 Résumé

Objectif. L'objectif de cette étude était d'évaluer la réponse cardiorespiratoire au cours du 1STS et la comparer à la réponse cardiorespiratoire maximale sur ergocycle, chez des patients atteints de MPOC sévère et chez des individus témoins. Nous avons également évalué si le 1STS induisait une fatigue musculaire dans les membres inférieurs de ces deux populations.

Méthode. Quatorze patients atteints de MPOC sévère et 12 sujets témoins ont réalisé un 1STS et une EFX au cours desquels la réponse cardiorespiratoire, la perception de la dyspnée et de la fatigue dans les jambes ont été évaluées. La force contractile du quadriceps a été évaluée avant et après le 1STS à l'aide de stimulations magnétique du nerf fémoral. Une chute post-1STS de la tension de secousse du quadriceps, supérieure à 15 % par rapport à la valeur de repos, traduisait de la présence de fatigue contractile.

Résultats. Chez les patients atteints de MPOC, la réponse cardiorespiratoire maximale, la désaturation en oxygène et l'hyperinflation dynamique mesurées au cours du 1STS étaient similaires à celles mesurées au cours de l'EFX. Les scores de dyspnée et de fatigue dans les jambes étaient plus élevés à la fin de l'EFX comparativement au 1STS. Chez les sujets témoins, la demande cardiorespiratoire maximale et les symptômes étaient plus élevés pendant l'EFX par rapport au 1STS. Dans le groupe MPOC, nous avons observé un *overshoot* de consommation d'oxygène au cours des premières secondes de récupération post 1STS, associé à un demi-temps de récupération plus long que chez les sujets témoins. Enfin, dix patients atteints de MPOC et cinq sujets témoins présentaient une fatigue contractile post-1STS.

Conclusion. Chez les patients atteints de MPOC, le 1STS induisait un stress cardiorespiratoire similaire à celui de l'EFX et était associé à une fatigue contractile du quadriceps. L'*overshoot* de consommation d'oxygène et le temps de récupération plus lent des variables cardiorespiratoires, observés chez les patients atteints de MPOC, démontrent la pertinence clinique de surveiller la période de récupération à la suite du 1STS.

4.2 Abstract

Objective. This study aimed to assess the cardiorespiratory response during a 1-min sit-to-stand test (1STS) in comparison with cycling cardiopulmonary exercise test (CPET) in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in healthy subjects and to evaluate whether 1STS may induce leg fatigue in these individuals.

Methods: Fourteen people with severe COPD and 12 healthy subjects performed a 1STS and a CPET during which cardiorespiratory response, perception of dyspnea, and leg fatigue were assessed. Quadriceps strength was assessed before and after 1STS, and contractile fatigue was defined as a post exercise fall in quadriceps twitch force greater than 15% of resting values.

Results: In COPD, peak $\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E$, and HR achieved during 1STS reached 113%, 103%, and 93% of the corresponding values during CPET, respectively. Decrease in SpO_2 from pre-exercise to peak exercise and the magnitude of dynamic hyperinflation were similar between 1STS and CPET. Borg dyspnea and leg fatigue scores were higher for CPET than 1STS. In healthy subjects, peak cardiorespiratory demand and symptom scores were higher during CPET compared with 1STS. A $\dot{V}O_2$ overshoot during recovery was observed only in people with COPD. After 1STS, the $\dot{V}O_2$ half-time recovery of COPD was 152 ± 25 s compared with 74 ± 18 in healthy subjects ($P < 0.01$). Ten people with COPD and five healthy subjects were considered as fatigued.

Conclusion: The 1STS induced a similar cardiorespiratory stress to that of CPET and was associated with contractile quadriceps fatigue in people with severe COPD. The $\dot{V}O_2$ overshoot and slower recovery time of cardiorespiratory variables seen in COPD demonstrate the clinical relevance of monitoring the recovery phase of exercise.

4.3 Introduction

Decreased exercise tolerance is one of the main consequences of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), negatively affecting the ability to perform daily life activities¹. Several limiting factors are involved, including exertional dyspnea, ventilatory limitation, dynamic hyperinflation, and reduced locomotor muscle function²⁻⁴. Symptom-limited maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) performed on a cycle ergometer with pulmonary gas exchange analysis is the gold standard to assess exercise tolerance and determine mechanisms of diseases limitations⁵. However, the widespread implementation of CPET in clinical practice is hampered by the costs and limited availability of equipment and trained medical staff to administer the test. To address this issue, simplified testing procedures, grouped under the umbrella term of “field tests,” were developed to quantify exercise capacity in clinical and research settings. With a cardiorespiratory response comparable with the maximal physiological response during CPET, walking tests like the 6-min walking test (6MWT) or the incremental shuttle walking test have been validated as a measure of exercise capacity in COPD⁶. More recently, the 1-min sit-to-stand test (1STS) has been increasingly studied in respiratory diseases because it requires limited equipment and space. Reflecting a common activity in daily living, 1STS is valid, reliable, and responsive to pulmonary rehabilitation in COPD^{7,8}.

The number of repetitions during the 1STS performance is strongly correlated with the distance walked during a 6MWT and, as such, is considered as a reliable tool to quantify functional exercise capacity in people with COPD^{9,10}. In addition, 1STS could be used as a proxy of lower limb muscle strength, as suggested by the correlation between the number of repetitions during 1STS and quadriceps isometric strength^{11,12}. Lower limb muscles are particularly solicited during a 1STS as suggested by high leg fatigue perception scores during this test⁸. Contractile quadriceps fatigue may therefore limit performance during 1STS in patients with COPD, but to our knowledge, no study has objectively assessed quadriceps contractile fatigue after a 1STS in this population. Beyond muscle limitations, little is known about the magnitude of the cardiorespiratory stress elicited by 1STS. In some studies, the 6MWT has been used as a comparator with conflicting results across studies^{7,8}. To document the relative cardiopulmonary response during 1STS and to help clarify whether it measures

a maximal physiological response, it would seem more appropriate to use a truly maximal test such as the CPET as a comparator. To our knowledge, only one study involving a small sample of people with moderate COPD has used CPET as a comparator⁸. The main conclusion was that the end-exercise heart rate (HR) during 1STS was significantly lower compared with CPET, but both tests induced similar symptomatic responses. On the basis of this perceptual response, and considering that people with severe COPD are typically ventilatory limited during cycling exercise, we thought that the same would be true for 1STS, and thus that similar peak $\dot{V}O_2$ would be reached during the two exercise modalities. Despite the absence of reference in healthy individuals, we also reasoned that in people with normal cardiorespiratory condition, performance during 1STS would be more limited by mechanical body constraints than by the cardiorespiratory system.

Cardiopulmonary recovery after exercise test is informative about the integrity of the cardiopulmonary systems^{13,14}, but information that can be gathered during this crucial phase of exercise evaluation is often overlooked. Gas exchange and HR recovery after CPET are impaired in COPD, and this may even have prognostic implications¹⁵. Some results suggesting that the recovery after 1STS may also be impaired in COPD have been reported^{8,16}, but these aspects of 1STS have not been specifically evaluated and discussed.

The present study was designed to compare the cardiorespiratory response during and after 1STS in comparison with that of CPET in people with severe COPD and in healthy subjects and to evaluate whether contractile leg fatigue occurred during 1STS. We hypothesized that (i) the cardiorespiratory stress is similar between the two exercises in COPD but not in controls where CPET was expected to be more demanding, (ii) the $\dot{V}O_2$ kinetics of 1STS during recovery is slower in COPD compared with that of healthy subjects, and (iii) people with COPD experience more quadriceps fatigue after 1STS compared with healthy subjects.

4.4 Methods

Study Design and Participants

The research protocol involved two visits and was conducted at the *Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec*, Québec, Canada. The study was approved by the local ethics committee (CER: 21539), and all participants signed a written informed consent before the study. Fourteen people with severe to very severe COPD ($FEV_1 < 50\%$ predicted values) and 12 healthy subjects were included in this study. People with COPD were eligible if they were at least 40 year of age, had a body mass index (BMI) $< 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, were former smokers with a cumulative tobacco exposure > 10 pack-years, and had a low physical activity lifestyle defined by a Voorrips score $< 9^{17}$. Exclusion criteria included cardiovascular, neurological, neuromuscular, or orthopedic diseases that could affect the ability to perform study procedures; recent COPD exacerbation (3 months); current asthma; participation in pulmonary rehabilitation in the past 6 months; and being on daily oral corticosteroids within the past 3 months ($> 10 \text{ mg OD prednisone equivalent}$). Apart from lung function criteria, the same inclusion and exclusion criteria were applied to people with COPD and healthy subjects to have two groups paired for sex, age, BMI, and level of physical activity.

Procedure

The two study visits were separated by a minimum of 48-h of rest. At the first visit, anthropometric measurements were assessed by bioelectrical impedance (InBody520; Body Composition Analyzer, Seoul, Korea). Pulmonary function tests, including spirometry, plethysmographic lung volumes, and carbon monoxide diffusion capacity, were performed according to standard guidelines¹⁸, followed by a CPET. The second visit included quadriceps strength measurements and 1STS, which was performed after 30 min of rest period after the quadriceps function measurements.

CPET

A symptom-limited CPET was performed on an electronically braked cycle ergometer (Corival, Lode, Groningen, The Netherlands). In accordance with the American Thoracic Society guidelines¹⁹, a ramp protocol was used with a load increase of 10 W·min⁻¹ for people with COPD. In healthy subjects, the load was increased at a rate of 10 to 20 W·min⁻¹, according to the level of physical activity and with an exercise duration objective of 8 to 10 min²⁰. After 3 min of rest and 1 min of unloaded pedaling, the load was progressively increased until exhaustion. Recovery consisted of 5 min of unloaded pedaling. Dyspnea and leg fatigue were assessed with the modified Borg scale at rest, every 2 min, and at the end of the test.

1STS

The 1STS test was performed with a standardized chair of 48 cm without armrests following recommended procedures⁸. To ensure participants safety, the chair was positioned against a wall. Participants were asked to sit with the knees and hips flexed to 90°, feet placed flat on the floor, and hands placed on the hips. Standardized instructions informed the patient to stand completely straight and immediately sitting back as many time as possible in 1 min without using hands. Participants were not expected to necessarily sit back completely on the chair but were asked to have their back reaching a 90° vertical position on the chair. Trained study staff announced when 15 seconds remained to the test. The number of repetitions was used for analysis. Dyspnea and leg fatigue were assessed before and at the end of the test. The power index during 1STS was calculated using the following equation (adapted from Radtke et al.¹⁶):

$$PI_{1STS} = \frac{(LL-0.48) * g * body\ weight * nb}{Time\ STS}$$

where LL represents the leg length in meters, estimated from height²¹; 0.48 represents seat height in meters; g is the acceleration of gravity (9.81 m·s⁻¹); nb is the number of repetitions during 1STS; and time STS is the duration of the test in seconds (60 seconds).

Quadriceps strength measurements

Before and 10 min after 1STS, right quadriceps strength was assessed during maximum voluntary contractions (MVC) followed by magnetic stimulations of the femoral nerve. Participants were seated with 90° knee flexion and ankle attached to a strain gauge (Hewlett-Packard, Houston, TX). The strain gauge signal was amplified and linked to a computer for data analysis (Biopac, Santa Barbara, CA). Quadriceps twitch force (TWq) was measured after supramaximal magnetic stimulations of the femoral nerve using a commercial magnetic stimulator (Magstim 200, Wales, UK). The standardized protocol consisted in a set of three brief isometric maximal contractions of 5 seconds, followed by potentiated twitches at 100% stimulator output. One minute of rest was fixed between each trial. The greatest value sustained during the isometric contraction was defined as MVC, and the reported value for TWq was the mean of the two strongest contractions. Strong verbal encouragements were provided during this maneuver. The presence of quadriceps fatigue after 1STS was defined by a postexercise fall in TWq greater than 15% of baseline values²².

Cardiorespiratory monitoring

At rest, during CPET and 1STS, and during 5 min of recovery, ventilation ($\dot{V}_E$), oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$), respiratory exchange ratio (RER), breathing frequency (B_f), HR, and pulse oxygen saturation (SpO_2) were monitored breath by breath (or beat by beat for HR) with a portable gas analysis system (Oxycon Mobile; Viasys Healthcare, Jaeger, Germany), which was connected to participants through a silicone mask. Blood pressure was measured at rest, at 2-min intervals during exercise (only during CPET), at the end of both exercise tests, and at 5 min of recovery. Inspiratory capacity (IC) was measured at rest and immediately after the end of each exercise test. To determine a possible ventilatory limitation to exercise, dynamic hyperinflation was defined by a >150-mL fall in IC from rest to end of exercise²³, and the V_T/IC ratio and the ratio between $\dot{V}_E$ at peak exercise and the estimated maximal voluntary ventilation ($MVV = FEV_1$ in liters *35) were calculated¹⁹.

4.5 Data and statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical software program, version 19.0 (IBM SPSS, Chicago, IL). Sample size calculation was based on Radtke et al.¹⁶ to detect a mean difference in end-exercise $\dot{V}O_2$ of 0.43 L between CPET and 1STS tests with an SD of 0.45, with a power of 80% and an alpha of 5%. With this method, the sample size was calculated to be 12 people with COPD. Descriptive data were expressed as mean $\pm$ SD, and statistical significance was considered at $P < 0.05$. All variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Paired t-tests were used to evaluate within-group differences between CPET and 1STS, and one-way ANOVA was used to investigate between-group differences.

For both exercises, cardiorespiratory baseline data were calculated as the mean of the last minute before start the test. End-exercise cardiorespiratory variables during CPET were obtained by calculating the mean of the last eight breaths, excluding the highest and the lowest values. To take into account the 1STS shorter duration, end-exercise cardiorespiratory responses of this test were calculated as the mean of the last two breaths. Pearson correlation coefficients were calculated between CPET and 1STS performance, quadriceps function, and cardiorespiratory variables. A modest relationship was defined as $0.3 > r < 0.5$, and a strong relationship was defined as $r \geq 0.5$ (24).

During 1STS, peak $\dot{V}O_2$ was often reached during recovery, and, as such, its value was often different from that obtained at the end of exercise. To compensate for aberrant $\dot{V}O_2$ values during the initial recovery phase of 1STS, a four-parameter peak log-normal function was used to fit the experimental $\dot{V}O_2$ data (see Document, Supplemental Digital Content 1, detailed curve fitting equation). The accuracy of curve fitting was validated by calculating the R^2 of each curve. $\dot{V}O_2$ overshoot was deemed to occur when the mean of the two highest $\dot{V}O_2$ values during the initial 60 seconds of recovery was greater than at end-exercise²⁵. $\dot{V}O_2$ overshoot delay was defined as the time difference in seconds between the $\dot{V}O_2$ at the end of exercise and peak value during recovery. Recovery $\dot{V}O_2$ kinetics was estimated from the half-time $\dot{V}O_2$ recovery ($t_{1/2}$, seconds), starting from peak $\dot{V}O_2$ and adjusted for resting value.

4.6 Results

Table 1 shows baseline characteristics and exercise performance of study participants. People with COPD had lower pulmonary function and higher mMRC score than healthy subjects ($P < 0.001$). As expected from the experimental design, age, sex, BMI, and level of physical activity were similar between groups. Peak cycling power output and number of repetitions during 1STS were greater in healthy subjects compared with people with COPD (both $P < 0.001$). There was no statistically significant difference in 1STS power index ($P = 0.054$) and in quadriceps strength ($P = 0.137$) between both groups.

Correlations between quadriceps function and exercises performance

The power index of 1STS showed strong correlations with peak cycling work capacity ($r = 0.70$, $P < 0.01$ in COPD; $r = 0.86$, $P < 0.01$, in healthy subjects), quadriceps MVC ($r = 0.79$, $P < 0.01$ in COPD; $r = 0.86$, $P < 0.01$, in healthy subjects), and TWq ($r = 0.54$, $P < 0.05$ in COPD; $r = 0.58$, $P < 0.05$, in healthy subjects). The number of repetitions during 1STS showed a correlation with peak cycling work capacity only in COPD ($r = 0.63$, $P < 0.05$). Voluntary and nonvoluntary quadriceps strength values of both groups were not correlated to the number of repetitions during 1STS.

Cardiorespiratory response and symptom perception to 1STS and CPET

Table 2 reports peak exercise cardiorespiratory responses and symptom perception for CPET and 1STS in people with COPD and healthy subjects. In people with COPD, peak $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}_E$ achieved during 1STS reached 113% and 103% of the corresponding values during CPET, respectively. COPD within-group comparison showed higher peak exercise $\dot{V}O_2$ during 1STS compared with CPET ($P < 0.001$). The fall in SpO_2 from pre-exercise to peak exercise was similar between exercises. HR, $\dot{V}CO_2$, RER, dyspnea, and leg fatigue scores were slightly lower during 1STS compared with CPET ($P = 0.013$, $P = 0.020$, $P = 0.019$, $P = 0.010$, and $P = 0.030$, respectively). The magnitude of dynamic hyperinflation was similar between the two exercise modalities as well as for the end-exercises blood pressure (systolic: $165 \pm$

25 vs 171 ± 22 ; diastolic: 74 ± 7 vs 84 ± 12 , 1STS vs CPET, respectively). In addition, the $\dot{V}_E/MVV$ and the V_T/IC ratios were above 100% and 70% during 1STS and CPET, respectively. In people with COPD, peak $\dot{V}O_2$ and estimated ventilatory reserve reached during 1STS were strongly related to the number of repetitions during 1STS ($r = 0.71$ and $r = 0.62$, $P < 0.05$, respectively).

The $\dot{V}O_2$ and HR time courses during 1STS and CPET are depicted in Figure 1. The slopes of these relationships were significantly steeper during 1STS compared with CPET in people with COPD as well as in healthy subjects, an indication of a faster cardiorespiratory stress during the former exercise modality.

In healthy subjects, CPET required a significantly higher cardiorespiratory demand and symptom perception compared with 1STS (both $P < 0.05$). Healthy subjects were not limited by low breathing reserve or dynamic hyperinflation, neither for the CPET nor for 1STS, as shown by $\dot{V}_E/MVV$ ratio < 0.01).

Recovery data of 1STS could not be obtained in one person with COPD because monitoring had to be interrupted due to anxiety with the face mask. The $\dot{V}O_2$ data were well fitted by the four-parameter peak log-normal function with R^2 value of 0.802 ± 0.097 , $P < 0.01$. $\dot{V}O_2$ kinetic during recovery and the delay between peak and end-exercise values ($\dot{V}O_2$ overshoot delay) obtained in one representative people with COPD and one healthy subject are provided in Figure 2. In people with COPD, peak $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}_E$ values were reached during recovery and occurred 16 ± 13 and 22 ± 16 s after the end of exercise, respectively. Such an overshoot was not observed during the CPET. Peak HR value was reached at the end of exercise. This situation was markedly different from that of healthy subjects where cardiorespiratory peak values were always reached during exercise. $\dot{V}O_2$ and HR half-time recovery ($t_{1/2}$) were 152 ± 25 and 124 ± 43 s in COPD compared with 74 ± 18 and 83 ± 31 in healthy subjects (both $P < 0.01$), respectively.

One person with COPD was removed from the SpO_2 analysis because of a technical problem during 1STS. During 1STS, a $\geq 4\%$ SpO_2 fall was seen in seven people with COPD, among which nadir SpO_2 values were reached during the recovery period in five patients. For these patients, the lowest value of saturation was reached 33 ± 12 s after the end of the exercise. In

comparison, 10 people with COPD exhibited a SpO₂ fall of similar magnitude during the CPET. In five of them, the SpO₂ values occurred during the recovery period, 51 ± 16 s after the end of exercise (see Figure, Supplemental Digital Content 2, Oxygen desaturation during exercise and recovery).

Quadriceps muscle fatigue

MVC and TWq at rest were similar between COPD and healthy controls (Table 1). Mean MVC and TWq drops after 1STS were similar in COPD ($5\% \pm 6\%$ and $16\% \pm 13\%$) and healthy controls ($4\% \pm 5\%$ and $12\% \pm 12\%$). Ten patients with COPD and five healthy controls were considered as fatiguers according to our definition (Figure 3). The fall in MVC correlated with that of TWq in patients with COPD ($r = 0.62$, $P = 0.01$). The fall in TWq did not correlate with the number of sit-to-stand repetitions nor power index.

4.7 Discussion

The novel findings of this study are as follows: (i) in people with severe COPD, 1STS elicited a similar peak physiological response than CPET; (ii) people with COPD showed a $\dot{V}O_2$ overshoot and nadir SpO₂ during the recovery period of 1STS; (iii) $\dot{V}O_2$ and HR recovery time were prolonged in people with COPD compared with healthy subjects; and (iv) contractile quadriceps fatigue after 1STS was found in two-thirds of patients with COPD.

This is the first study that reported on the cardiorespiratory response during 1STS and its recovery period in people with severe COPD and compared it with CPET. Our results suggest that the 1STS test elicited a similar peak physiological response than CPET in people with severe COPD. Moreover, in both tests, people with COPD reached ventilatory limitation as evidenced by dynamic hyperinflation and the absence of ventilatory reserve. The existing relationships between peak $\dot{V}O_2$, ventilatory reserve, and the number of sit-to-stand repetitions suggest that aerobic fitness and/or ventilatory capacity were limiting factors of 1STS performance. The steeper physiological responses imposed during 1STS compared with CPET indicate a quick cardiorespiratory stress inflicted during the former testing

procedure. Coping with such a rapid physiological demand was difficult for people with severe COPD, as shown by the $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}_E$ overshoot occurring during recovery and by the slower recovery time compared with healthy subjects. These findings are indicative of an abnormal recovery pattern in patients with COPD and are clinically relevant considering that a slower recovery is associated with poor prognosis in various populations with chronic pulmonary¹⁵ and cardiac diseases²⁶. These results exemplified the interest of monitoring cardiorespiratory variables during the recovery period after 1STS.

The occurrence of a $\dot{V}O_2$ overshoot after 1STS in people with COPD is also obvious when inspecting the $\dot{V}O_2$ kinetics graphical representations reported by Crook and colleagues⁸, who did not further discuss these results. The time lag between end-exercise and peak physiological values seen in COPD, but not in healthy subjects, could be related to a slower time response of the cardiovascular and respiratory systems and a mismatch between O_2 delivery and use in the exercising muscles²⁷. This phenomenon has been reported during cycling exercise, particularly when large workload increments are used²⁸. This mismatch between O_2 delivery and use leads to an increase in muscle oxygen extraction during recovery to “repay” the O_2 deficit accumulated with exercise. $\dot{V}O_2$ kinetic delay was also found during a CPET in patients with chronic heart failure¹⁴. In these individuals, it is suggested that the cardiac output response during exercise is insufficient to meet the metabolic demands. In COPD, physiological abnormalities such as hypoxia, hypercapnia, hyperinflation, or pulmonary hypertension could also impair cardiac output during exercise^{29,30} and consequently locomotor muscles blood flow³¹. Although this was not examined in the current study, it is possible that impaired blood flow to the exercising muscles also contributed to a $\dot{V}O_2$ overshoot in COPD.

Quadriceps function is an important determinant of the 1STS performance, and this test was envisioned as a simple tool to detect lower limb weakness in patients with COPD^{12,32}. In contrast to previous studies^{11,32}, our results did not show a significant relationship between isometric quadriceps strength and the number of repetitions during 1STS in people with COPD or in healthy subjects, although significant correlations were found with the power index during 1STS. The observation that MVC was more closely associated with the power

index than with the number of repetitions during 1STS could be explained by the fact that the power index, which also takes into account body weight and height, may be a more sensitive index of the amount of work performed during 1STS than the number of repetitions alone. In addition, the ceiling effect that has been documented with the number of repetitions during 1STS may be less of an issue with the power index. Consistent with our observation, quadriceps strength correlated with the power index during 10 sit-to-stand repetitions in elderly individuals, but it did not correlate with test duration³³. On average, quadriceps strength was similar between people with COPD and healthy controls, and it is possible that the contribution of quadriceps strength and the number of repetitions or the power index during 1STS could have differed had we studied people with COPD exhibiting quadriceps weakness.

General fatigue is a common symptom in people with COPD and can be an important factor of functional disability³⁴. Because of muscle dysfunction associated with COPD, several studies have assessed exercise-induced lower limb muscle fatigue, but to our knowledge, no study has investigated whether 1STS induced contractile fatigue of the quadriceps. The magnitude of contractile fatigue of the quadriceps after cycling is similar in people with COPD and healthy subjects, but it occurs at a much lower exercise stimulus in the former individuals^{35–37}. The present results with 1STS are consistent with these observations with cycling exercise, showing a similar mean decrease in twitch quadriceps force in COPD and healthy subjects, although this occurred at a much lower power index in COPD. In accordance with these results, subjective leg discomfort was twice as high in COPD compared with healthy group, although this did not reach statistical significance. One possible caveat of this analysis is that a mechanical ceiling effect with 1STS occurring in healthy subjects may have limited the degree of muscle fatigue in these individuals.

Clinical implication

Because of its ease of administration, 1STS is increasingly used as a surrogate of lower limb strength and functional capacity in COPD disease^{11,32}. Because it elicits a similar cardiopulmonary response than CPET, 1STS is indeed a good surrogate of peak exercise

capacity. However, because it can be considered as a high-intensity exercise test and also because of the recovery overshoot phenomenon, we suggest that 1STS should be administered in a safe environment and with close monitoring, including during the recovery period. However, 1STS should not be viewed as a replacement of CPET, which remains the goal standard to evaluate peak $\dot{V}O_2$ and to dissect the physiological factors implicated in the exercise intolerance.

Methodological considerations

Although the magnitude of the cardiorespiratory stress caused by 1STS should not be underestimated in people with severe COPD, the present results are not necessarily generalizable to patients with milder forms of COPD or with more severe quadriceps weakness. Several hypotheses were discussed to explain the $\dot{V}O_2$ overshoot and slower recovery in patients with COPD, but these potential mechanisms were not investigated. Studying the kinetics of $\dot{V}O_2$ and other physiological variables may be challenging during exercises of short duration, when true physiological steady state cannot be achieved. This was particularly the case during the initial phase of the recovery period during which only a limited number of experimental data points was available for analysis. As a result, the occurrence of aberrant physiological measurements may exert a strong influence on the results. To circumvent this difficulty, peak $\dot{V}O_2$ values were objectively derived by curve fitting the experimental data points, minimizing the effect of aberrant observations on study results. Importantly, the $\dot{V}O_2$ recovery data were well described by the mathematical model. Although we hypothesized that end-exercise $\dot{V}O_2$ response would be similar between CPET and 1STS in people with COPD, the sample size calculation was based on superiority study design. Confirming non-inferiority in end-exercise $\dot{V}O_2$ response between CPET and 1STS with a non-inferiority threshold of $0.1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ would require over 900 study participants, which is unrealistic in the context of physiological study. With a mean end-exercise $\dot{V}O_2$ difference of $32 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ and 95% confidence intervals of -28 to $92 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, we are nevertheless confident that our data show similar end-exercise $\dot{V}O_2$ response between the two exercise modalities in people with COPD. Finally, to simplify the study procedures for

participants, the occurrence of quadriceps contractile fatigue was not evaluated after CPET, but this decision prevented comparisons between 1STS and CPET for this variable.

4.8 Conclusion

The present findings indicate that the cardiorespiratory stress induced by the 1STS test was similar to that of CPET in people with severe COPD. We also report that ventilatory limitation and quadriceps strength can constitute two limiting factors in 1STS performance. Moreover, 1STS may induce quadriceps contractile fatigue, highlighting its additional effect on the peripheral component of exercise limitation. Lastly, slower recovery time of cardiorespiratory variables found during the recovery period of 1STS in people with COPD demonstrates the relevance of monitoring this crucial phase of exercise.

Funding

Sarah Gephine was supported by doctoral salary from the University of Lille. This project was supported by *Le Fonds sur les maladies respiratoires J.-D.-Bégin – P.-H.-Lavoie, Université Laval*. The authors thank them for their assistance.

Disclosure

The remaining authors reported no potential conflicts of interest. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine. The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

4.9 References

1. Ozsoy I, Ozcan Kahraman B, Acar S, Ozalevli S, Akkoclu A, Savci S. Factors influencing activities of daily living in subjects with COPD. *Respir Care*. 2019;64(2):189–95.
2. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(4): 693–704.
3. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998;113(4):900–5.
4. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):622–9.
5. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1994;15(2):305–26.
6. Onorati P, Antonucci R, Valli G, et al. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 89(3–4):331–6.
7. Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M, et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2609–16.
8. Crook S, Busching G, Schultz K, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
9. Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. *Ann Saudi Med*. 2007;27(2):94–100.
10. Reyhler G, Boucard E, Peran L, et al. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1247–56.

11. Rausch-Osthoff AK, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):37.
12. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2423–30.
13. Chick TW, Cagle TG, Vegas FA, Poliner JK, Murata GH. Recovery of gas exchange variables and heart rate after maximal exercise in COPD. *Chest*. 1990;97(2):276–9.
14. Bailey CS, Wooster LT, Buswell M, et al. Post-exercise oxygen uptake recovery delay: a novel index of impaired cardiac reserve capacity in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):329–39.
15. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99(7):877–86.
16. Radtke T, Hebestreit H, Puhan MA, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis—insights into cardiorespiratory responses. *J Cyst Fibros*. 2017;16(6):744–51.
17. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(8):974–9.
18. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77–121.
19. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
20. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5): 1558–64.
21. Jervas E, Anele T, Ulomene G, et al. Lower extremity measurements in the prediction of body height of the Igbos. *Anthropol Open J*. 2016;1(1):15–22.

22. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(4):425–30.
23. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:187–201.
24. Hopkins W, Marshall S, Batterham A, et al. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3–13.
25. Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squires RW, Gau GT. Further increase in oxygen uptake during early active recovery following maximal exercise in chronic heart failure. *Chest*. 1996;109(1):47–51.
26. Fortin M, Turgeon PY, Nadreau E, et al. Prognostic value of oxygen kinetics during recovery from cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2015;31(10): 1259–65.
27. Medeiros WM, Fernandes MC, Azevedo DP, et al. Oxygen delivery-utilization mismatch in contracting locomotor muscle in COPD: peripheral factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 308(2):R105–11.
28. Debigare R, Maltais F, Mallet M, Casaburi R, LeBlanc P. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(8):1365–8.
29. Stewart RI, Lewis CM. Cardiac output during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1986;89(2):199–205.
30. Boussuges A, Rossi P, Gouitaa M, Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(5):284–90.
31. Iepsen UW, Munch GW, Rugbjerg M, et al. Leg blood flow is impaired during small muscle mass exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(3):624–31.
32. Vaidya T, Chambellan A, Bisschop C. Sit-to-stand tests for COPD: a literature review. *Respir Med*. 2017;128:70–7.

33. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kanehisa H, Kawakami Y, Fukunaga T. Sit-to-stand test to evaluate knee extensor muscle size and strength in the elderly: a novel approach. *J Physiol Anthropol.* 2009;28(3):123–8.
34. Al-Shair K, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. The effect of fatigue and fatigue intensity on exercise tolerance in moderate COPD. *Lung.* 2016;194(6):889–95.
35. Saey D, Michaud A, Couillard A, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1109–15.
36. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest.* 2003;123(4):1104–11.
37. Burtin C, Saey D, Saglam M, et al. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J.* 2012; 40(2):338–44.

4.10 Tables

Table 1. Characteristics of study participants

	COPD	Healthy subjects
	(n = 14)	(n = 12)
Age, years	65 ± 8	65 ± 7
Sex, M/F	7/7	5/7
BMI, kg/m ²	25 ± 3	24 ± 2
FFM, %	39 ± 5	37 ± 4
FEV ₁ , % predicted	38 ± 8	119 ± 13*
FVC, % predicted	88 ± 12	127 ± 15*
FEV ₁ /FVC, %	35 ± 7	76 ± 4*
RV, % predicted	159 ± 40	78 ± 14*
DLCO, % predicted	45 ± 11	80 ± 13*
mMRC (0-4)	2.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5*
Voorrips physical activity	5.6 ± 2.0	7.3 ± 2.8
MVC, kg	32 ± 8	36 ± 9
TWq, kg	13 ± 4	12 ± 3
Peak cycling power output, Watt	61 ± 16	131 ± 49*
1STS, repetitions	24 ± 5	31 ± 6*
PI _{1STS} , Watt	89 ± 46	120 ± 82

Values are means ±SD or percentages. *COPD versus control (p<0.05).

BMI: Body mass index; FFM: fat free mass; FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; RV: residual volume; DL_{CO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; mMRC: modified Medical Research Council; MVC: maximal voluntary contraction; CPET: maximal incremental cardiopulmonary exercise test; 1STS: 1-minute sit to stand test; PI_{1STS}: power index of the 1-minute sit to stand.

Table 2. Peak cardiorespiratory response and symptom perception during the 1STS and CPET

Variables	COPD		Healthy subjects	
	1STS	CPET	1STS	CPET
$\dot{V}O_2$, mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	14.2 ± 2.0	12.6 ± 2.1†	18.7 ± 3.6*	21.4 ± 4.7*†
$\dot{V}CO_2$, mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	10.6 ± 2.5	12.2 ± 3.5†	14.2 ± 4.4*	28.0 ± 7.4*†
RER	0.91 ± 0.13	1.00 ± 0.11†	0.93 ± 0.11	1.30 ± 0.13*†
$\dot{V}_E$, L.min ⁻¹	34 ± 10	33 ± 10	36 ± 15	71 ± 33*†
$\dot{V}_E / MVV_{pred}$, %	107 ± 21	103 ± 18	35 ± 10*	69 ± 18*†
B _f , breaths.min ⁻¹	33 ± 10	30 ± 9	30 ± 7	38 ± 11
Δ -IC, L	-0.582 ± 0.486	-0.573 ± 0.555	0.000 ± 0.324*	-0.062 ± 0.280*
HR beats.min ⁻¹	110 ± 13	118 ± 16 †	126 ± 14 *	153 ± 18 *†
Δ -SpO ₂ , %	-5 ± 4	-6 ± 6	-1 ± 2*	-1 ± 1*
Δ -Dyspnea	5 ± 3	6 ± 2†	3 ± 2	5 ± 2†
Δ -Leg fatigue	4 ± 3	5 ± 2†	2 ± 2	6 ± 2†

Values are means ±SD. *COPD versus control (p<0.05); †CPET versus 1STS (p<0.05).

CPET: maximal incremental cardiopulmonary exercise test; 1STS: 1 minute sit to stand test; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide production; RER: respiratory exchange ratio; $\dot{V}_E$: minute ventilation; MVV: maximal voluntary ventilation; F_R: breathing frequency; Δ -IC: inspiratory capacity post exercise - inspiratory capacity pre exercise; HR: heart rate; Δ -SpO₂: saturation peak exercise – saturation rest exercise; Δ -Dyspnea: dyspnea end exercise - dyspnea rest exercise; Δ -Leg fatigue: leg fatigue end exercise - leg fatigue rest exercise.

4.11 Figures

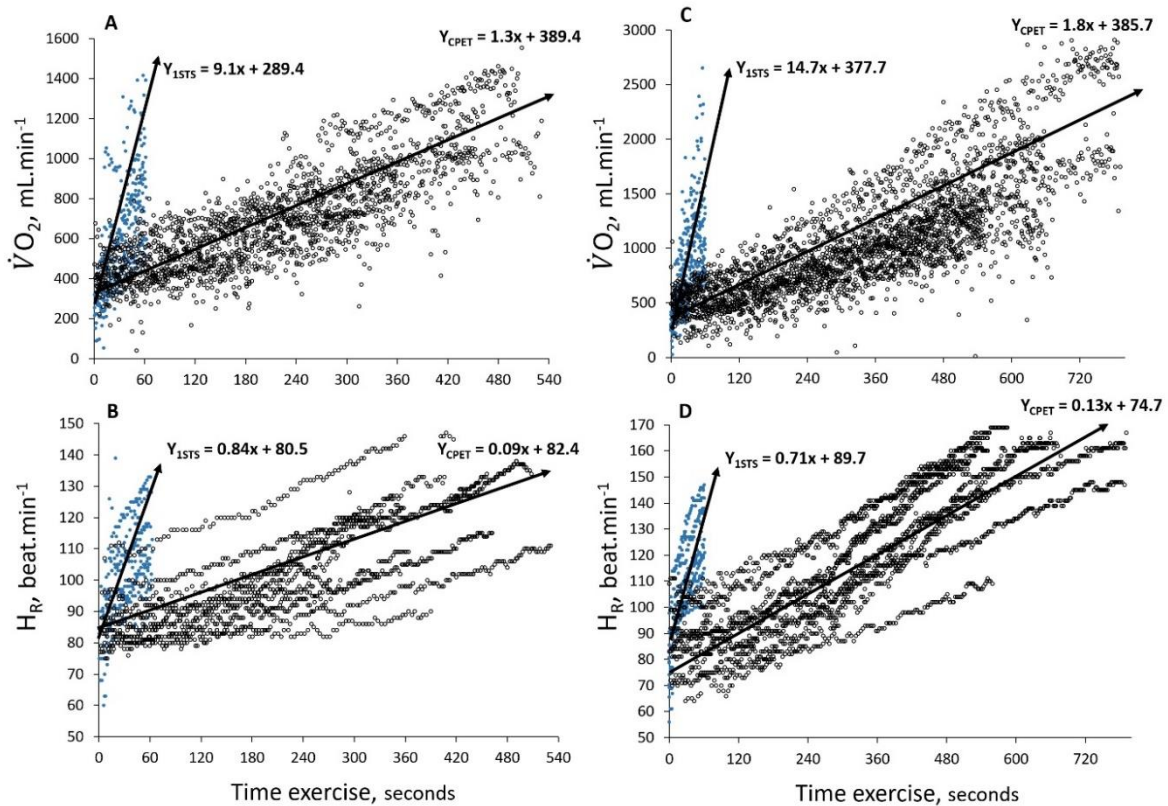


Figure 1. $\dot{V}O_2$ and heart rate time courses during 1STS (blue circle) and CPET (open circle) in people with COPD (panel A and B) and in healthy subjects (panel C and D). Exercise recovery data is not presented. Values are presented breath-by-breath without transformation. The slopes of these relationships were significantly greater during the 1STS than CPET in both group ($p < 0.01$). Heart rate data for two patients with COPD patients during CPET were excluded because of technical problem with the measurement.

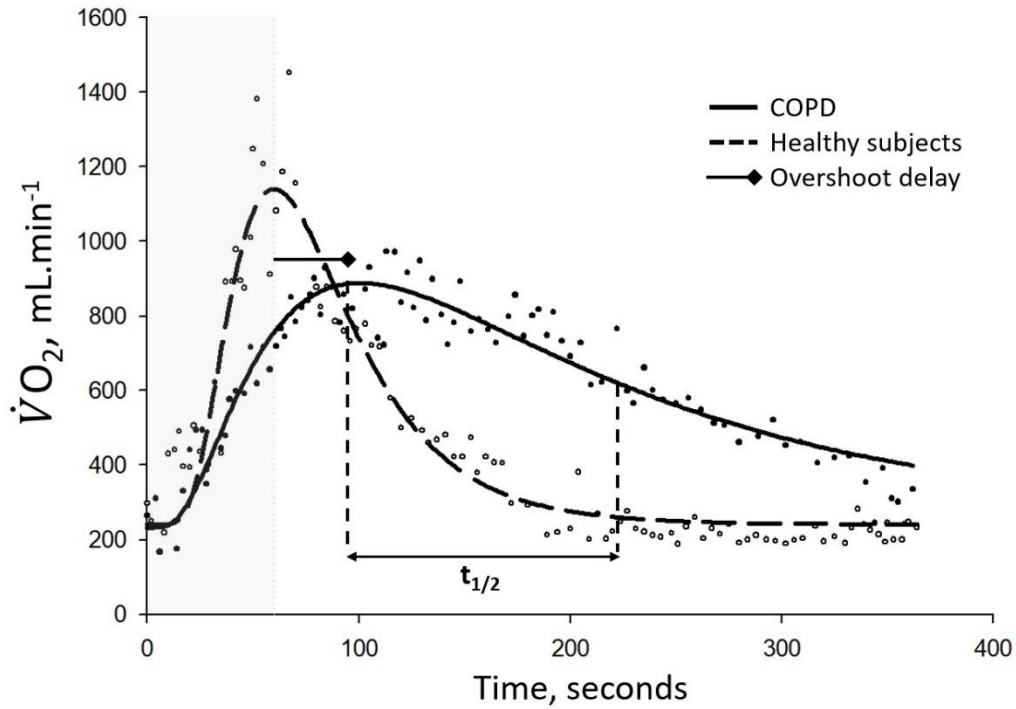


Figure 2. $\dot{V}O_2$ kinetic during the 1STS and the following five minutes of recovery in a representative patient with COPD and one healthy subject. The actual breath-by-breath data points are represented. The continuous and dashed lines were obtained from curve fitting. Grey zones correspond to the 60 seconds of exercise. As opposed to the situation in healthy subject, a $\dot{V}O_2$ overshoot was seen in the patient with COPD as indicated by the peak $\dot{V}O_2$ value which was reached during recovery. The half-time recovery ($t_{1/2}$) was also longer in the patient with COPD compared with the healthy subject.

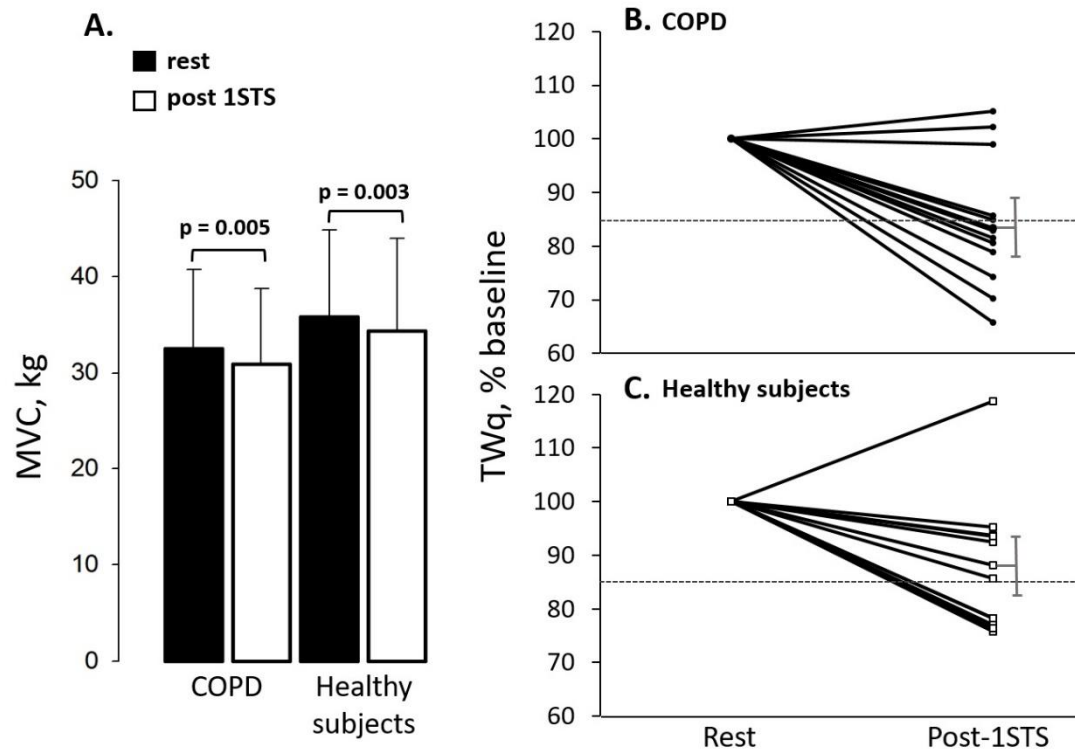


Figure 3. Group mean value ($\pm$ SD) for quadriceps maximal voluntary contraction (MVC) (panel A) before (black bars) and after (open bars) the 1-minute sit-to-stand (1STS) in people with COPD and healthy subjects and individual changes in quadriceps twitch force before (rest) and 10 minutes post 1STS, in people with COPD (panel B) compared to healthy subjects (panel C). The horizontal bars indicate the mean post-exercise values while the vertical bars indicate are $\pm$ SD. The dotted line indicates the 15% reduction threshold that defined the occurrence of muscle fatigue.

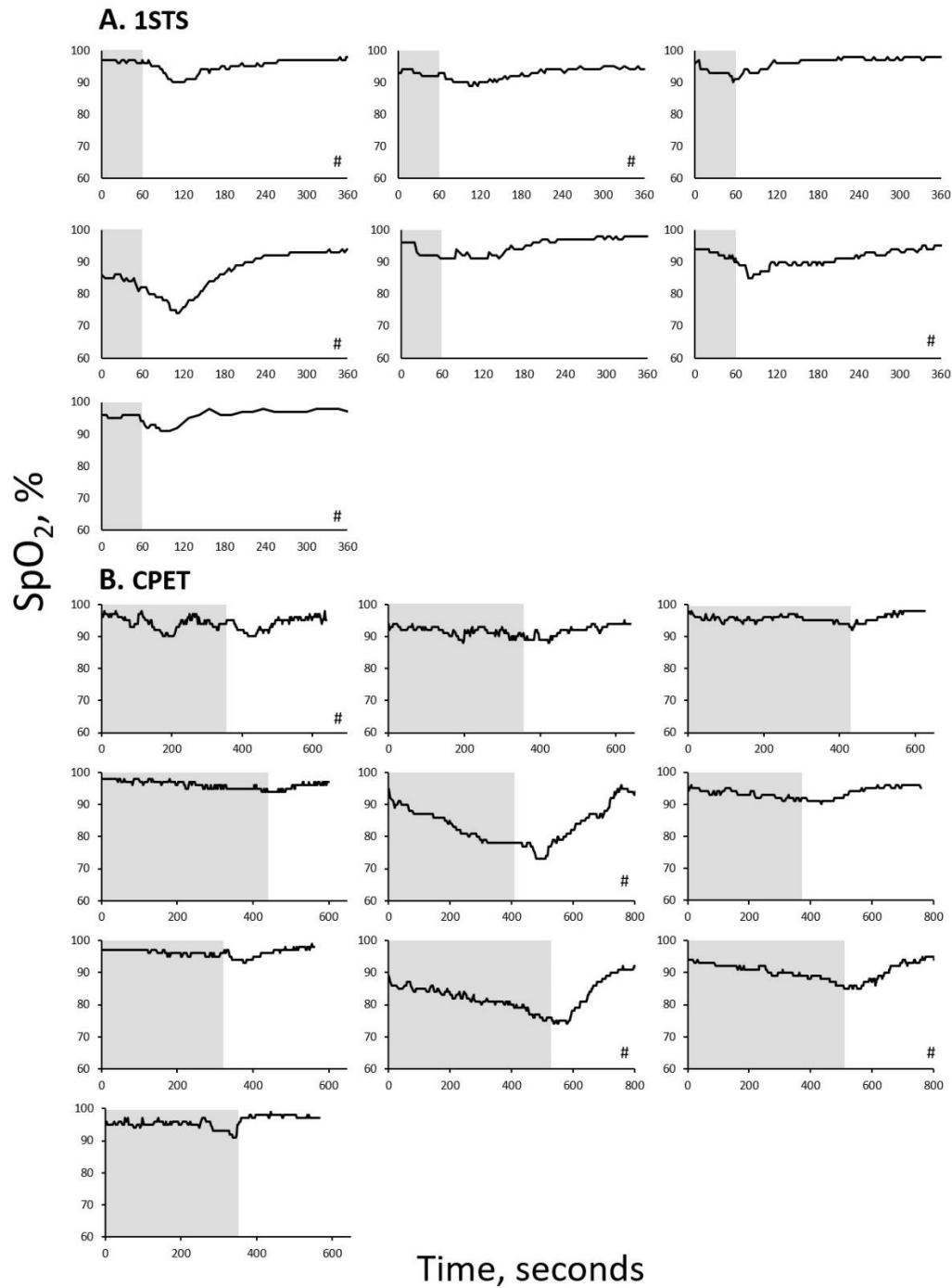
Online supplement 1

Curve fitting equation

A 4-parameter peak log normal function (1) was used to fit the experimental $\dot{V}O_2$ data.

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_2(b) + \frac{A}{t} * \exp \left[-0.5 * \frac{\ln \frac{t}{t_0}}{b} \right]$$

Where $\dot{V}O_2(t)$ is the $\dot{V}O_2$ at any given time, $\dot{V}O_2(b)$ is the baseline value (calculated as the mean $\dot{V}O_2$ from the last one minute before starting the test), A and b are the primary component amplitude and time constant, respectively.



Online supplement 2. Arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry (SpO₂) profiles for individual patients experienced oxygen desaturation with a decrease in SpO₂ $\geq$ 4% during the 1STS exercise (panel A) and during the CPET (panel B). # indicates patients with experienced oxygen desaturation during the recovery period. Grey zones correspond to the 60 seconds of exercise.

CHAPITRE V

Quadriiceps physiological response during the 1-minute sit-to-stand in people with severe COPD and healthy controls

Accepté pour publication dans *Scientific Reports*, nov 2021.

Title: Quadriceps physiological response during the 1-minute sit-to-stand test in people with severe COPD and healthy controls.

Authors: Sarah Gephine^{1,2}, Patrick Mucci², Mathieu Biemann³, Mickael Martin¹, Laurent Bouyer³, Didier Saey¹ and François Maltais¹.

Affiliation:

1) Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada

2) Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, Lille F-59000, France

3) Centre interdisciplinaire de recherche en Réadaptation et intégration sociale, Québec, Canada

Corresponding author: François Maltais

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 Chemin Sainte-Foy, Québec (QC), Canada G1V 4G5

E-mail: Francois.Maltais@fmed.ulaval.ca.

5.1 Résumé

L'objectif de cette étude était de comparer l'oxygénation du quadriceps ainsi que les signaux de l'électromyographie de surface (sEMG) du quadriceps pendant le 1-minute sit-to-stand (1STS), chez des patients atteints de MPOC et des sujets témoins appariés. Le 1STS a été réalisé par 14 patients atteints de MPOC sévère et 12 sujets témoins, au cours duquel la réponse cardiorespiratoire, les signaux de spectroscopie proche infrarouge du quadriceps (oxy [Hb-Mb], désoxy [Hb-Mb], total [Hb-Mb] et SmO₂) et les signaux sEMG du quadriceps (fréquence médiane et *root mean square*) ont été enregistrés. La durée de chaque cycle « assis-debout » a également été documentée. Les paramètres d'oxygénation du quadriceps ont été normalisés en rapportant leurs valeurs au travail total cumulé de chaque participant (nombre de répétitions*poids du corps) pendant le 1STS.

Les patients atteints de MPOC ont développé une décélération progressive de la cadence à laquelle étaient réalisés les cycles « assis-debout », conduisant à un travail total cumulé plus faible par rapport aux individus témoins. La diminution de la fréquence médiane du quadriceps, observée uniquement chez les patients atteints de MPOC, suggérait l'apparition de fatigue musculaire au cours du 1STS. Le pattern de réponse de l'oxygénation du quadriceps pendant le 1STS était similaire entre les deux groupes. Cependant, chez les patients atteints de MPOC sévère, la récupération des paramètres de l'oxygénation du quadriceps à la suite du 1STS, était caractérisée par des *overshoot* plus importants de l'oxy [Hb-Mb], total [Hb-Mb] et de SmO₂. Une fois corrigée pour le travail total cumulé, l'augmentation de l'extraction d'O₂ dans le quadriceps (désoxy [Hb-Mb]) au cours des 30 premières secondes de la récupération, était plus importante chez les patients atteints de MPOC comparativement aux sujets témoins.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats mettait en évidence une mauvaise adaptation physiologique au cours du 1STS chez les patients atteints de MPOC sévère.

5.2 Abstract

We compared quadriceps oxygenation and surface electromyography (sEMG) responses during the 1-min sit-to-stand (1STS) in 14 people with severe COPD and 12 controls, in whom cardiorespiratory response, near-infrared spectroscopy signals (oxy [Hb-Mb], deoxy [Hb-Mb], total [Hb-Mb], and SmO₂) and sEMG signals of the quadriceps were recorded. Time duration of each sit-to-stand cycle and the total work performed during the 1STS were measured. The quadriceps oxygenation parameters were normalized by reporting their values according to the total work during 1STS.

The rate of sit-to-stand maneuvers decelerated in people with COPD leading to smaller total work compared with controls. The pattern of quadriceps oxygenation response during 1STS was similar between groups. However, in COPD, the recovery after 1STS was characterized by larger overshoots in oxy [Hb-Mb], total [Hb-Mb], and SmO₂. When corrected for the cumulative total work, the increase in muscle O₂ extraction (deoxy [Hb-Mb]) during the first 30 seconds of recovery was greater in people with COPD compared to controls. Quadriceps sEMG changes suggestive of a fatiguing contraction pattern was observed only in people with COPD. All together, these results highlighted physiological misadaptation of people with severe COPD to the 1STS.

5.3 Introduction

Reduced exercise capacity is a hallmark of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Several factors contribute to this situation, from the impairment in lung function that leads to constrain the capacity to expand tidal volume during exercise to limb muscle dysfunction that is commonly observed in COPD¹⁻³. Limb muscle dysfunction, one of the most important systemic consequences of COPD, is characterized, amongst other things, by atrophy, changes in fiber-type distribution and oxidative metabolism^{4,5} that cumulate in reducing muscle strength and endurance, in addition to rendering the muscle susceptible to premature fatigue^{3,6,7}.

Reflecting a common activity in daily living, the 1-minute sit-to-stand test (1STS) is widely used in clinical practice as a valid and reliable field test which supposedly assesses the functional status of people with COPD^{8,9}. Furthermore, its ability to predict two-year mortality risk enhances its clinical importance¹⁰. However, recent studies suggested that the 1STS elicits a rapid and near maximum physiological response associated with dynamic hyperinflation to which people with COPD have difficulties to adjust^{8,11}. Indeed, we reported an oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) overshoot and oxygen desaturation during the recovery phase of the 1STS in people with severe COPD¹¹ illustrating that appropriate physiological adjustments to the 1STS do not occur during the active phase of the test.

Impaired quadriceps oxidative capacity could also contribute to the reduction in 1STS performance in people with COPD compared to healthy controls^{11,12}. Previous studies indicated that, despite lower total muscle work, quadriceps deoxygenation during localized lower limb exercises is greater in people with COPD compared to healthy controls¹³⁻¹⁵. This observation suggests an impaired adjustment between quadriceps O_2 delivery and utilization^{12,15}. This is especially true for high intensity exercises, such as the 1STS, where dynamic hyperinflation, hypoxemia, pulmonary hemodynamics, and blood flow competition between the respiratory and limb muscles¹⁶ could slow down the limb oxygen delivery response time¹⁷. Along this line, the overshoot in $\dot{V}O_2$ that we reported during the recovery after 1STS¹¹ could reflect an increase in peripheral muscle oxygen extraction to "repay" the oxygen deficit accumulated with exercise. This hypothesis was also supported by previous

studies showing slower quadriceps deoxygenation and blood flow recovery kinetics in people with COPD compared to healthy controls after localized lower limbs exercise^{18,19}. Thus, evaluating the quadriceps oxygenation changes during and after 1STS could help understanding the mechanisms of exercise intolerance in COPD.

We also reported that quadriceps contractile fatigue may occur during the 1STS in people with severe COPD¹¹. Surface electromyography (sEMG) can also be used to track down the development of muscle fatigue during exercise^{6,7,20}. For example, we previously reported that the fall in sEMG median frequency of the quadriceps could be used to indicate the occurrence of contractile fatigue of this muscle after cycling exercise in people with COPD⁶. However, this technique has never been used for measuring quadriceps fatigue during the 1STS. This may be clinically relevant since profile of lower limb muscle activation during the 1STS test may be used to discriminate healthy older with risk of falls²¹.

The present study was therefore undertaken to compare the quadriceps oxygenation and sEMG responses during the 1STS in people with COPD in comparison to healthy controls of similar age, sex, body mass index and physical activity status. We hypothesized that, compared to healthy controls, people with COPD would *i*) reached higher quadriceps deoxygenation relative to the work performed during 1STS and, consistent with the previously reported $\dot{V}O_2$ overshoot during recovery, a higher quadriceps oxygen extraction during recovery after 1STS, and *ii*) experience a higher fall in quadriceps sEMG median frequency, suggestive of a fatiguing contraction pattern.

5.4 Methods

Study Design and Participants

This was a cross-sectional, controlled study conducted at the *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*, Québec, Canada. The research protocol was approved by the local ethics committee (CER: 21539) and all participants signed a written informed consent before the study. Fourteen people with severe to very severe COPD (forced expiratory volume in 1 s [FEV₁] < 50% predicted values) and 12 healthy controls were

included. People with COPD were eligible if they were at least 40 year of age, had a body mass index (BMI) $< 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$, were former smokers with a cumulative tobacco exposure >10 pack-years, and had a sedentary lifestyle defined by a Voorrips score < 9 ²¹. Exclusion criteria included any cardiovascular, neurological, neuromuscular, or orthopedic diseases that could affect the ability to perform study procedures; current asthma; participation in pulmonary rehabilitation in the past 6 months; and being on >10 mg daily prednisone equivalent. Apart from lung function criteria, the same inclusion and exclusion criteria were applied to people with COPD and healthy controls to have two groups paired for sex, age, BMI, and level of physical activity. The protocol and the participants characteristics have already been published elsewhere¹¹, but apart from peak cardiorespiratory response data which are necessary for the understanding of this study, data presented in this manuscript are original.

Procedure

The study consisted in one visit during which anthropometric measurements were assessed by bioelectrical impedance (InBody520, Body Composition Analyzer, Seoul, Korea) and pulmonary function tests, including spirometry, plethysmographic lung volumes, and carbon monoxide diffusion capacity were performed according to standard guidelines²³. The 1STS was performed after 30 minutes of rest following the pulmonary function tests as previously described¹¹. Participants were asked to sit with the knees and hips flexed to 90° , feet placed flat on the floor, and hands placed on the hips. Standardized instructions informed study participants to stand completely straight and immediately sitting back as many time as possible in one minute without using hands. Performance of 1STS was reported by the number of repetitions and the associated total work was estimated (number of repetitions*body mass (kg)).

Measurements

Cardiorespiratory monitoring

At rest, during the 1STS, and during four minutes of recovery, oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), heart rate (HR), and pulse oxygen saturation (SpO₂) were monitored breath-by-breath (or beat by beat for HR) with a portable gas analysis system (Oxycon Mobile; Viasys Healthcare, Jaeger, Germany), as previously described¹¹. The analyzer was calibrated before each test using the manufacturing recommendations.

Quadriceps oxygenation

A continuous wave multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) system (OxiplexTS, ISS, Champaign, USA) was used at two wavelengths in the near-infrared range to detect quadriceps changes in absolute concentration of oxygenated (Δ oxy [Hb-Mb]), deoxygenated (Δ deoxy [Hb-Mb]), total (Δ total [Hb-Mb]) myoglobin–hemoglobin concentration, and muscle saturation index (Δ SmO₂) during the 1STS, and during 4 minutes of recovery. The NIRS fiber optode consisted of eight light-emitting diodes operating at wavelengths of 690 and 830 nm with interoptode distances of 2.5, 3.0, 3.5, and 4.0 cm. Based on a 50% ratio between interoptode distance and penetration depth²⁴, the experimental setup allowed for a penetration depth of 1.25 to 2 cm. The NIRS probe calibration was verified prior to each testing session according to the manufacturer's recommendations, using a calibration block of known absorption and scattering coefficients. To avoid the influence of room light, probe was covered with an optically black band²⁴ and fixed on the fleshy part of the quadriceps, below the EMG electrode. Prior to testing, the adipose tissue thickness of the leg was measured using skin calipers (Baseline Skinfold Caliper, NexGen Ergonomics, Canada).

Electromyography

Surface electromyography signal (sEMG) from the right quadriceps was recorded throughout the 1STS (FreeEMG300, BTS Bioengineering, Milan, Italy) with a bioelectric signal amplifier, wireless transmission, and bipolar electrodes. The sEMG signal was high-pass-filtered (1 kHz) and preamplified near the recording electrodes. Electrodes were placed on the muscle bellies, longitudinally with respect to the underlying muscle fibers arrangement and were located according to the surface electromyography for the non-invasive assessment

of muscles (SENIAM) recommendations. Before placing the electrodes, the electrical impedance of the skin was reduced by shaving the hair and by cleaning the skin with alcohol. A goniometer (FreeEMG300, BTS Bioengineering, Milan, Italy) was placed on the participant's left leg to record and dissociate the sitting and standing phases during the 1STS.

5.5 Data and statistical analyses

The number of repetitions and the duration of each sit-to-stand were counted using the goniometer signal. The mean duration of two sit-to-stand at 15s, 30s, 45, and 60s of 1STS was calculated. The cumulative total work at 15s, 30s, 45, and 60s of 1STS was calculated by multiplying the cumulative number of repetitions performed at each time by the individual's body mass.

Breath-by-breath cardiorespiratory data recording was synchronized to muscle oxygenation at 1-s intervals. Therefore, simultaneously recorded data were obtained for rest, one minute of exercise, and four minutes of recovery. Because of the short duration of the 1STS, end-exercise cardiorespiratory parameters are reported from the mean of the last two breaths.

Changes in Δ oxy [Hb-Mb], Δ deoxy [Hb-Mb], Δ total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ were calculated with the respective baseline value as reference. On the basis of the Fick principle, Δ deoxy [Hb-Mb] responses reflect the dynamic balance between oxygen delivery and consumption in the investigated muscle, providing an index of fraction oxygen extraction in local muscle, whereas Δ total [Hb-Mb] can be interpreted as an indirect estimation of local blood volume in the tissue²⁵. These data were imported into a personal computer at a sampling frequency of 1 Hz via an analog-to-digital converter (PowerLab, ADInstruments, Australia) allowing synchronization with breath-by-breath cardiorespiratory data. Muscle oxygenation responses were expressed as percent change from resting values. Δ oxy [Hb-Mb], Δ deoxy [Hb-Mb], Δ total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ were averaged over the last 15 seconds of rest before the test (baseline data) and the last 15 seconds of each 30-second period during the recovery (90,

120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 seconds). Because of the 1STS short duration, these data were also averaged over the last 3 seconds at 15, 30, 45, and 60 seconds of 1STS. To take into account difference in the 1STS total work between people with COPD and healthy controls, Δ oxy [Hb-Mb], Δ deoxy [Hb-Mb], Δ total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ were also expressed by dividing their value by the cumulative work during 1STS and during four minutes of recovery. Results are expressed as mean $\pm$ SEM.

All sEMG signals were analysed using custom software written in MATLAB R2018a (The Math Works Inc., Natick, Massachusetts, United States). The signals were digitally filtered off-line with a zero lag fourth order Butterworth filter (band-pass 20–450 Hz) and amplitude analysis was performed using a root mean square-based envelope (root mean square of a non-overlapping 20 ms rectangular window). The signals were cut and time-normalized for each sit-to-stand (one cycle) using the goniometer signals during 1STS. Mean of sEMG envelopes was calculated for each cycle. Frequency analysis was performed on digitally filtered data prior to root mean square envelope and time normalization steps. Power spectral median frequency was calculated for each cycle and time duration of each cycle was extracted.

Sample size calculation was based on Ribeiro et al.¹³, to detect a quadriceps Δ deoxy [Hb-Mb] difference between people with COPD and healthy controls of 15 ± 18 % at the end of 1STS, with a power of 80% and an alpha of 5%. With this method, the sample size was calculated to be 14 participants in each group. Descriptive data was expressed as mean $\pm$ standard deviation, and statistical significance was considered at $p < 0.05$. All variables were tested for normality using Shapiro-Wilks test. Non-normally distributed data were log-transformed before analysis. Paired t-tests were used to evaluate between-group differences in baseline characteristics, 1STS performance, peak cardiorespiratory responses and symptom perception during 1STS. Two-way repeated measure ANOVA, with Holm-Bonferroni post hoc corrections, were used for within-group quadriceps oxygenation and sEMG data across time points. A mixed model analysis was performed with an interaction term between groups and time. SigmaPlot 11.0 (Systat Software, San Jose, California) was used for statistical analyses.

Ethics approval and consent to participate. The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki and was approved by the *Comité d'éthique de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval* (CER: 21539). All participants received written and verbal information about the study and gave their written informed consent before the study commenced.

5.6 Results

Characteristics and 1STS performance data of study participants are presented in Table 1. As expected from the experimental design, age, sex, BMI, and level of physical activity were similar between groups. People with COPD had lower pulmonary function, 1STS number of repetitions (24 ± 5 vs 31 ± 6 , $p < 0.01$) and cumulative total work during the 1STS than healthy controls (Figure 1a). The mean duration time and mean pace of two sit-to-stand at 15, 30, 45 and 60 seconds of the 1STS in people with COPD and healthy controls are presented in Figure 1b and 1c, respectively. A progressive deceleration during the 1STS was observed only in people with COPD; in these individuals, an average sit-to-stand cycle took 0.40 second longer in the last 15 seconds of the 1STS compared to the first 15 seconds ($p < 0.01$), resulting in a slower pace during the 1STS.

Cardiorespiratory response

Peak cardiorespiratory parameters were greater in healthy controls compared to people with COPD ($\dot{V}O_2$, 18.7 ± 3.6 vs 14.2 ± 2.0 ml.kg⁻¹.min⁻¹; heart rate 126 ± 14 vs 110 ± 13 , $p < 0.01$). In people with COPD, peak $\dot{V}O_2$ was reached during recovery and occurred 16 ± 13 seconds after the end of exercise. Such an overshoot was not observed in healthy controls in whom peak $\dot{V}O_2$ was reached at the end of 1STS. During 1STS, a $\geq 4\%$ SpO₂ fall was seen in seven people with COPD, amongst whom nadir SpO₂ value was reached during recovery period in five individuals (mean rest SpO₂ value: $95 \pm 3\%$; mean fall in SpO₂: $-5 \pm 4\%$). None of the healthy controls showed a $\geq 4\%$ SpO₂ fall (mean rest SpO₂ value: $96 \pm 2\%$; mean fall in SpO₂: $-1 \pm 2\%$). Additional details about the cardiorespiratory response during 1STS can be found elsewhere¹¹.

Quadriceps oxygenation during 1STS

Quadriceps oxygenation was not measured for one patient with COPD and one healthy control because of technical problems. The adipose tissue thickness over the quadriceps muscle belly was 4.7 ± 2.1 mm 5.3 ± 1.9 mm for patients with COPD and healthy controls, respectively. Compared to baseline, there was a rapid fall in Δ oxy [Hb-Mb], Δ total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ in both groups during the 1STS ($p < 0.001$); these parameters tended to plateau for the remaining of the test (Figure 2a, c, and d). These changes were of similar magnitude between people with COPD and healthy controls. Δ deoxy [Hb-Mb] rapidly increased in both groups during the first 30 seconds of the 1STS ($p < 0.05$) with a subsequent plateau for the remaining of the 1STS. The amplitude of the changes in Δ deoxy [Hb-Mb] during 1STS was similar between groups (Figure 2b). As illustrated in Figure 3, expressing the quadriceps oxygenation data taking into account cumulative work during the 1STS did not alter the conclusions, with the exception of Δ SmO₂ whose decrease per unit of cumulative work during the 1STS was more pronounced in people with COPD compared with healthy controls ($p = 0.048$).

Quadriceps oxygenation during recovery

After falling during the 1STS, Δ oxy [Hb-Mb], Δ total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ increased during the recovery period of the 1STS ($p < 0.05$), a pattern that was similarly seen in both groups (Figure 2a, c, and d). At variance, Δ deoxy [Hb-Mb] continue to increase during the first 30 seconds of recovery after 1STS ($p < 0.001$, compared to the end of 1STS), following by a progressive return to the resting values after 90 seconds of recovery (Figure 4b). The overshoot in Δ oxy [Hb-Mb] and Δ SmO₂ responses was more pronounced in people with COPD compared with healthy controls ($p < 0.001$), while the Δ deoxy [Hb-Mb] and Δ total [Hb-Mb] responses were not different between groups ($p = 0.991$ and $p = 0.251$, respectively) (Figure 4). Expressing the quadriceps oxygenation data taking into account cumulative work during the 1STS did not alter the results, with the exception of Δ deoxy [Hb-Mb] whose increase per unit of cumulative work during the first 30 seconds of recovery after 1STS was more pronounced in people with COPD compared with healthy controls ($p = 0.009$) (Figure 3b).

Electromyography

Quadriceps sEMG was not recorded for three people with COPD and four healthy controls because of technical problems. In people with COPD, there was a fall in quadriceps median frequency during 1STS ($6.9\% \pm 2.4\%$, $p < 0.01$) (Figure 4), while in healthy controls the median frequency of the muscle remained stable during the test. Despite these within-group differences, the overall pattern of changes in median frequency did not differ between COPD and healthy controls ($p = 0.913$) (Figure 4a). In people with COPD, root mean square of the quadriceps decreased during 1STS ($p < 0.01$), while this sEMG parameter was not modified from its resting value in healthy controls (Figure 4b). The overall pattern of changes in root mean square was statistically different between people with COPD and healthy controls ($p = 0.003$) (Figure 4b).

5.7 Discussion

The novel findings of this study are as follows: *i*) during the 1STS, people with COPD developed a progressive deceleration in the rate of sit-to-stand maneuvers that led to smaller cumulative total work during the 1STS compared with healthy controls; *ii*) the quadriceps oxygenation response during 1STS was characterized by evidence of decreased muscle oxygenation (reduced oxy [Hb-Mb]) and increased muscle O₂ extraction (increased deoxy [Hb-Mb]); this pattern was similar between people with COPD and healthy controls, with the exception of a more profound muscle desaturation when corrected for the cumulative total work in the former individuals; *iii*) larger overshoots in quadriceps oxygenation and saturation were seen in people with COPD compared to healthy controls during the recovery after 1STS. When corrected for the cumulative total work, the increase in quadriceps O₂ extraction during the first 30 seconds of recovery was higher in people with COPD compared to healthy controls; *iv*) there was a diminution in quadriceps median frequency and root mean square during the second half of the 1STS only in people with COPD, suggestive of a fatiguing contraction pattern and a progressive reduction in quadriceps activation during the

1STS. Cumulatively, the present and previous findings¹¹ highlight physiological misadaptation in people with severe COPD to this stressful exercise.

During the 1STS, quadriceps oxygenation changes were similar to what is seen with other exercise modalities, showing reduced oxy [Hb-Mb] and increased deoxy [Hb-Mb]¹³⁻¹⁵. The changes in Δ oxy [Hb-Mb], Δ deoxy [Hb-Mb], total [Hb-Mb], and Δ SmO₂ were similar in people with COPD and healthy controls, supporting previous results^{14,15}. Since cumulative total work during 1STS was lower in people with COPD compared to healthy controls, it seemed adequate to normalize the quadriceps oxygenation responses by this parameter. Although we found a similar pattern of response when cumulative work was considered, the diminution in quadriceps Δ SmO₂ per unit of cumulative total work was higher in people with COPD compared with healthy controls. The quadriceps oxygenation findings during the 1STS were at variance with previous studies that have used other exercise modalities to report greater quadriceps deoxygenation per work performed, during lower limbs exercises in people with COPD compared to controls¹³⁻¹⁵. There are several potential explanations for these discrepant findings about quadriceps deoxygenation between the 1STS and other exercise modalities involving the lower limbs. First, although quadriceps are mainly involved during the sit-to-stand procedure, others muscles such as the tibialis anterior or rectus femoris also contribute to the performance²⁶, while with other exercise modalities such as electrical stimulation or leg extension exercise, the quadriceps is the main muscle involded¹³⁻¹⁵. It should be highlighted that the general trend for a larger muscle deoxygenation during the 1STS in people with COPD was in the same direction as seen with other exercise modalities but a number of reasons could have reduced the magnitude of the differences between the two groups. We previously reported evidences of cardiorespiratory system limitations during the 1STS in people with COPD¹¹ that could explain the progressive reduction in the sit-to-stand cadence and in the metabolic demand of the quadriceps. The short duration of the 1STS could also have contributed to minimize the between-group difference in quadriceps oxygenation status. Lastly, the statistical power of study was likely compromised by the relatively small sample size.

We previously reported, a $\dot{V}O_2$ overshoot and pulse oxygen desaturation during the first 30 seconds of recovery after 1STS in this group of people with COPD. These results were interpreted as indicative of the inability of the cardiovascular and respiratory systems to adapt to a brutal increase in metabolic demand during the 1STS and to the necessity of ‘repaying’ the O_2 deficit accumulated during the active phase of the 1STS during the recovery period¹¹. Consistent with this, we report here a rebound in Δ deoxy [Hb-Mb] per unit of cumulative total work during the first 30 seconds of recovery after 1STS in people with COPD. This phenomenon may be related to an altered peripheral O_2 supply as previously reported in COPD^{15,17,27}. The increase in total [Hb-Mb] during recovery was higher in people with COPD compared with healthy controls, suggestive of a pronounced hyperemia, possibly related to the reduced SpO_2 considering that mild hypoxia is a potent vasodilator²⁸.

People with COPD experienced an absolute quadriceps median frequency fall of 7%, suggestive of a fatiguing contraction pattern. Indeed, a $>4\%$ median frequency fall during a constant work-rate cycle exercise was established as a good clinical predictor of quadriceps contractile fatigue in COPD⁶. Consistent with this, we previously reported in the same individuals that two-thirds of them developed quadriceps contractile fatigue, assessed by magnetic stimulation, after the 1STS¹¹. The root mean square of sEMG signals reflects the number of motor units recruited during an effort²⁰. At variance to constant work-rate cycling exercise or local quadriceps contractions in people with COPD^{6,29}, we found a progressive reduction in the root mean square of the vastus lateralis during the 1STS. The likely explanation for this discrepancy between constant work-rate exercises and the 1STS resides in the fact that the working intensity was not constant during 1STS as evidenced by the progressive deceleration observed only in people with COPD. In this context, the decrease in quadriceps root mean square during the last 30 seconds of 1STS in people with COPD would rather reflect the diminution in the intensity of the muscle contraction than the number of motor units recruited.

Methodological considerations

The present results are not necessarily generalizable to patients with milder forms of COPD. Although deoxy [Hb-Mb] is considered as a good index of limb O₂ extraction^{27,30}, it may be influenced by muscle blood flow and systemic oxygen delivery that were not directly measured. We acknowledge that several physiological variables that were not controlled or measured during the experimental protocol may have influenced the fall in muscle oxygenation, although their relative contribution to the between-group difference is of uncertain significance and difficult to quantify. Muscle oxygenation is modulated by the rate of oxygen delivery and oxygen extraction³¹ and it could be argued that impaired cardiac output or blood flow to the exercising muscles during the 1STS in people with COPD may have contributed to the present results. People with COPD with no known cardiovascular comorbidity were selected for this study but we cannot exclude that undiagnosed cardiovascular disease was present in some of them³². To the same extend, a greater rate of lactate production and muscle acidosis during the 1STS in people with COPD compared to healthy controls may have influenced the changes in quadriceps oxygenation through the Bohr effect, although the lower amount of work performed in the former group should have mitigated this effect. Lastly, between-group differences in the rate of muscle contraction which was not controlled in this study, could have confounded the muscle O₂ saturation measurements. Finally, caution is warranted when interpreting the statistical significances of the sEMG data because the sample size was not calculated according to this parameter.

5.8 Conclusion

During 1STS, deceleration in the rate of sit-to-stand maneuvers was seen in people with COPD, leading to smaller cumulative total work compared with healthy controls. While we previously reported evidences of cardiopulmonary limitations in this population during the 1STS¹¹, the quadriceps oxygenation and sEMG data nevertheless suggest that the 1STS was also challenging at the muscle level. This was further exemplified during recovery after the 1STS which was characterized by an increased in quadriceps O₂ extraction concomitantly to an $\dot{V}O_2$ overshoot and a hyperemia observed in people with COPD.

Grant

Sarah Gephine was supported by doctoral salary from the Fonds de Recherche du Québec–Santé (FRQS). This project was supported by Le Fonds sur les maladies respiratoires J.-D.-Bégin – P.-H.-Lavoie, Université Laval.

Acknowledgments

We thank Serge Simard (Centre De Recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada) for his assistance with the statistical analysis.

5.9 References

1. O'Donnell, D. E., James, M. D., Milne, K. M. & Neder, J. A. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 40, 343-366, doi:10.1016/j.ccm.2019.02.007 (2019).
2. Nici, L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 21, 693-704 (2000).
3. Maltais, F. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 189, 1121-1137 (2014).
4. Whittom, F. et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 30, 1467-1474 (1998).
5. Maltais, F. et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 55, 848-853 (2000).

6. Saey, D. et al. Assessment of muscle fatigue during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 34, 62-71, doi:10.1002/mus.20541 (2006).
7. Allaire, J. et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 59, 673-678, doi:10.1136/thx.2003.020636 (2004).
8. Crook, S. et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 49, doi:10.1183/13993003.01871-2016 (2017).
9. Vaidya, T., Chambellan, A. & de Bisschop, C. Sit-to-stand tests for COPD: A literature review. *Respir Med* 128, 70-77, doi:10.1016/j.rmed.2017.05.003 (2017).
10. Puhan, M. A., Siebeling, L., Zoller, M., Muggensturm, P. & ter Riet, G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 42, 956-963, doi:10.1183/09031936.00131612 (2013).
11. Gephine, S. et al. Cardiorespiratory Response during the 1-min Sit-to-Stand Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc* 52, 1441-1448, doi:10.1249/MSS.0000000000002276 (2020).
12. Layec, G., Haseler, L. J., Hoff, J. & Richardson, R. S. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, R1142-1147, doi:10.1152/ajpregu.00835.2010 (2011).
13. Ribeiro, F. et al. Cardiorespiratory and Muscle Oxygenation Responses to Isokinetic Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc* 51, 841-849, doi:10.1249/MSS.0000000000001856 (2019).
14. Nyberg, A., Saey, D., Martin, M. & Maltais, F. Cardiorespiratory and muscle oxygenation responses to low-load/high-repetition resistance exercises in COPD and healthy controls. *J Appl Physiol* (1985) 124, 877-887, doi:10.1152/jappphysiol.00447.2017 (2018).
15. Medeiros, W. M. et al. Oxygen delivery-utilization mismatch in contracting locomotor muscle in COPD: peripheral factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308, R105-111, doi:10.1152/ajpregu.00404.2014 (2015).

16. Vogiatzis, I., Louvaris, Z. & Wagner, P. D. Respiratory and locomotor muscle blood flow during exercise in health and chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol* 105, 1990-1996, doi:10.1113/EP088104 (2020).
17. Chiappa, G. R. et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985) 104, 1341-1350, doi:10.1152/jappphysiol.01364.2007 (2008).
18. Azevedo Dde, P. et al. High oxygen extraction and slow recovery of muscle deoxygenation kinetics after neuromuscular electrical stimulation in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 116, 1899-1910, doi:10.1007/s00421-016-3442-7 (2016).
19. Layec, G. et al. Oxygen delivery and the restoration of the muscle energetic balance following exercise: implications for delayed muscle recovery in patients with COPD. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 313, E94-E104, doi:10.1152/ajpendo.00462.2016 (2017).
20. Gosselin, N. et al. Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 27, 170-179, doi:10.1002/mus.10286 (2003).
21. Chorin, F., Cornu, C., Beaune, B., Frere, J. & Rahmani, A. Sit to stand in elderly fallers vs non-fallers: new insights from force platform and electromyography data. *Aging Clin Exp Res* 28, 871-879, doi:10.1007/s40520-015-0486-1 (2016).
22. Voorrips, L. E., Ravelli, A. C., Dongelmans, P. C., Deurenberg, P. & Van Staveren, W. A. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 23, 974-979 (1991).
- 23 Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 152, S77-121 (1995).
24. Ferrari, M., Mottola, L. & Quaresima, V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 29, 463-487 (2004).

25. Quaresima, V., Lepanto, R. & Ferrari, M. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness* 43, 1-13 (2003).
26. Roldan-Jimenez, C., Bennett, P. & Cuesta-Vargas, A. I. Muscular Activity and Fatigue in Lower-Limb and Trunk Muscles during Different Sit-To-Stand Tests. *PLoS One* 10, e0141675, doi:10.1371/journal.pone.0141675 (2015).
27. Adami, A. et al. Changes in whole tissue heme concentration dissociates muscle deoxygenation from muscle oxygen extraction during passive head-up tilt. *J Appl Physiol* (1985) 118, 1091-1099, doi:10.1152/jappphysiol.00918.2014 (2015).
28. Barthelemy, P., Bregeon, F., Zattara-Hartmann, M. C., Humbert-Tena, C. & Jammes, Y. The changes in leg blood flow during and after mild or severe acute hypoxaemia in healthy humans. *Clin Physiol* 21, 308-315, doi:10.1046/j.1365-2281.2001.00327.x (2001).
29. Miranda, E. F., Malaguti, C., Marchetti, P. H. & Dal Corso, S. Upper and lower limb muscles in patients with COPD: similarities in muscle efficiency but differences in fatigue resistance. *Respir Care* 59, 62-69, doi:10.4187/respcare.02439 (2014).
30. Koga, S. et al. Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during 458 cycle exercise. *J Appl Physiol* (1985) 103, 2049-2056, doi:10.1152/jappphysiol.00627.2007 459 (2007).
31. Louvaris, Z. et al. Intensity of daily physical activity is associated with central hemodynamic and leg muscle oxygen availability in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 115, 794-802, doi:10.1152/jappphysiol.00379.2013 (2013).
32. Divo, M. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186, 155-161, doi:10.1164/rccm.201201-0034OC (2012).

5.10 Tables

Table 1. Characteristics of study participants.

	COPD (n=14)	Healthy controls (n = 12)	P value
Age, years	65 ± 8	65 ± 7	0.633
Female, no (%)	7 (50)	5 (42)	0.347
BMI, kg/m ²	25 ± 3	24 ± 2	0.723
FFM, %	39 ± 5	37 ± 4	0.076
Smoking status, n (%)			<0.001
Former	14 (100)	3 (25)	
Never	0 (0)	9 (75)	
FEV ₁ , % of predicted	38 ± 8	119 ± 13	<0.001
FVC, % of predicted	88 ± 12	127 ± 15	<0.001
FEV ₁ / FVC, %	35 ± 7	76 ± 4	<0.001
RV, % predicted	159 ± 40	78 ± 14	<0.001
DLCO, % predicted	45 ± 11	80 ± 13	<0.001
mMRC dyspnea scale (0-4)	2.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	<0.001
Voorrips physical activity	5.6 ± 2.0	7.3 ± 2.8	0.172
1STS, repetitions	24 ± 5	31 ± 6	0.009
1STS, total work, repetitions*kg	1603 ± 517	2011 ± 540	0.006

Data are presented as mean ± SD or percentages. FFM, fat-free mass; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; RV, residual volume; DLCO, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; mMRC, modified Medical Research Council; 1STS, 1-minute sit-to-stand test.

5.11 Figures

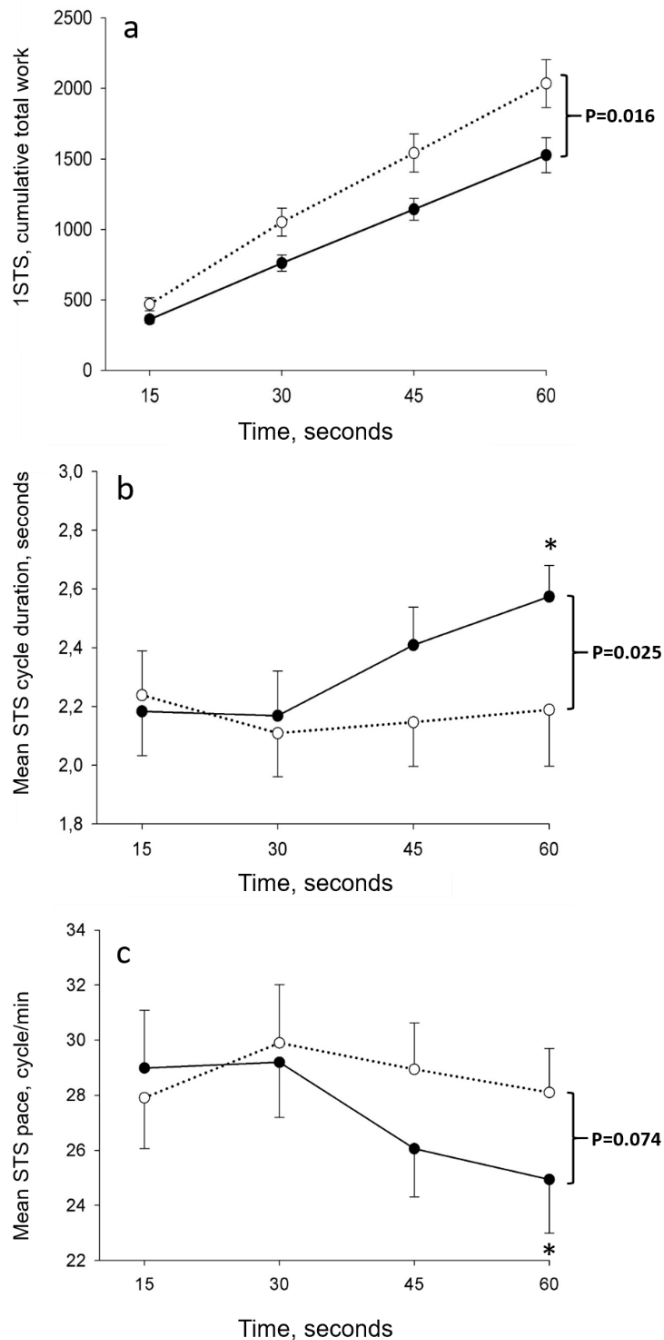


Figure 1. Time course of cumulative total work during the 1-min sit-to-stand (1STS) (a), mean duration time of two sit-to-stand cycles at 15s, 30s, 45s, and 60s of the 1STS (b), and mean pace during the 1STS at 15s, 30s, 45s, and 60s of the 1STS (c) in people with COPD (full circles) and healthy controls (open circles).

Results are presented as mean $\pm$ SD. Data were not recorded for three people with COPD and four healthy controls because of technical problems with the goniometer. Overall, the pattern of changes in cumulative total work differed between groups during 1STS ($p=0.016$) (a) as a result of a progressive deceleration during 1STS that was observed only in people with COPD.

* = $p < 0.01$, 60s compared to 15s. The p values report the interaction group x time during the 1STS.

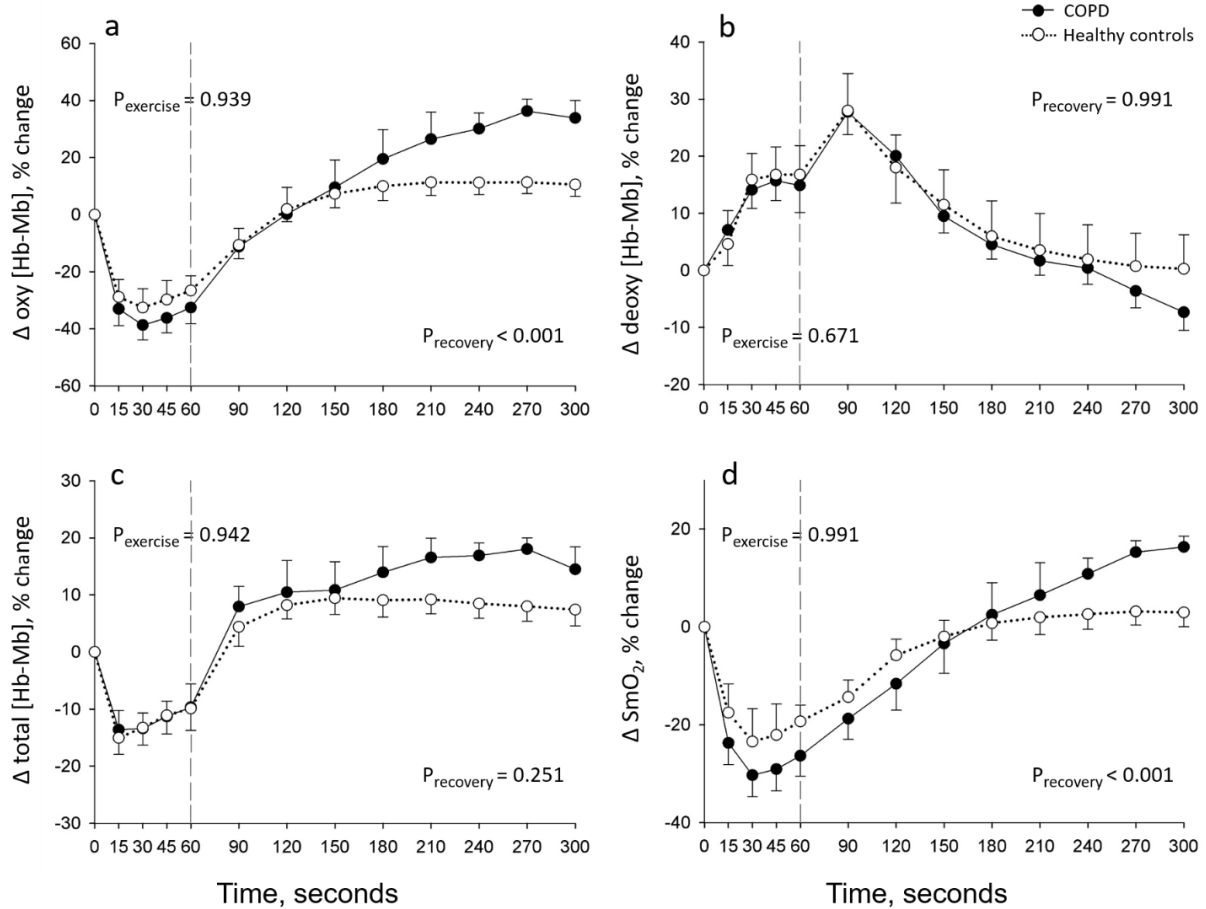


Figure 2. Time course of quadriceps a) oxygenated (Δ oxy [Hb-Mb]), b) deoxygenated (Δ deoxy [Hb-Mb]), c) total (Δ total [Hb-Mb]) myoglobin–hemoglobin concentration, and d) muscle saturation index (Δ SmO₂) during the 1STS and 4-minute recovery in people with COPD (full circles) and healthy subjects (open circles).

Results are presented as mean $\pm$ SEM. Exercise and recovery data were analysed with two distinct two-way repeated measure ANOVAs, the p values indicating the significance of the between-group comparison for the exercise and recovery periods, separately.

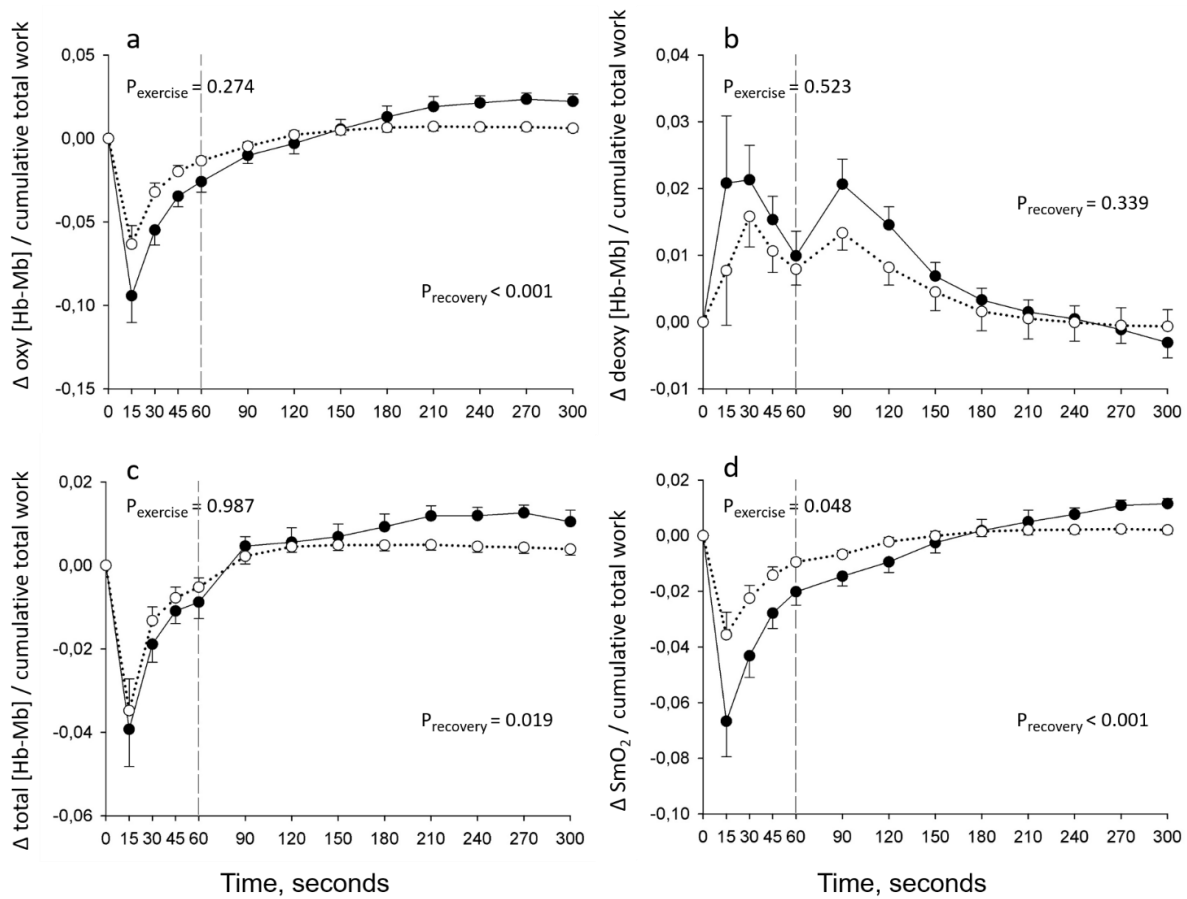


Figure 3. Time course of quadriceps a) oxygenated ($\Delta \text{oxy [Hb-Mb]}$), b) deoxygenated ($\Delta \text{deoxy [Hb-Mb]}$), c) total ($\Delta \text{total [Hb-Mb]}$) myoglobin-hemoglobin concentration, and d) muscle saturation index (ΔSmO_2) per unit of cumulative total work during the 1STS and 4-minute recovery in people with COPD (full circles) and healthy subjects (open circles).

Results are presented as mean $\pm$ SEM. Exercise and recovery data were analysed with two distinct two-way repeated measure ANOVAs, the p values indicating the significance of the between-group comparison for the exercise and recovery periods, separately.

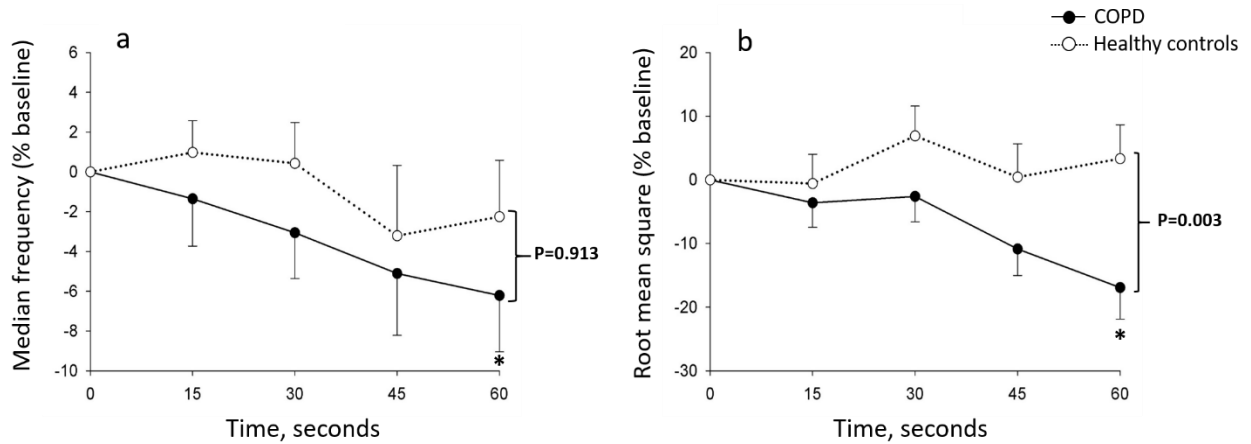


Figure 4. Changes in quadriceps a) median frequency and b) root mean square during the 1-min sit-to-stand (1STS), expressed in % baseline value in people with COPD (full circles) and healthy controls (open circles).

Results are presented as mean $\pm$ SEM.

* = $p < 0.01$, 60s compared to 15s. The p values report the interaction group x time during the 1STS.

CHAPITRE VI

Physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021; 16-1381-1392

Title: Physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure

Author: Sarah Gephine^{1,2}, Patrick Mucci¹, Jean-Marie Grosbois³, François Maltais², Didier Saey²

Affiliations:

1) Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

2) Centre De Recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada

3) FormAction Santé, Pérenchies, France.

Corresponding author: Didier Saey

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 Chemin Sainte-Foy. Québec (QC), G1V 4G5, Canada.

Address all correspondence to: Didier.saey@rea.ulaval.ca

6.1 Résumé

Objectif. La prévalence de la fragilité physique et ses caractéristiques cliniques dans les formes sévères de la MPOC sont inconnues, de même que l'utilité des tests de capacité fonctionnelle pour dépister cette fragilité. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de la fragilité et de documenter le portrait clinique des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique présentant un syndrome de fragilité physique, au moment de débiter un programme de réadaptation respiratoire à domicile. L'utilité du *short physical performance battery test* (SPPB) et du *timed-up and go* (TUG) comme outils potentiels de dépistage de la fragilité physique a également été évaluée. Enfin, nous avons évalué la contribution spécifique de la vitesse de marche dans le score total de fragilité.

Méthodes. Dans cette étude observationnelle prospective, la fragilité physique a été définie à l'aide des critères de Fried (perte de masse corporelle, épuisement, faible activité physique, faible vitesse de marche et faiblesse musculaire). Le portrait clinique a été documenté à partir de l'activité physique quotidienne, de la tolérance à l'effort, de la capacité fonctionnelle, des symptômes anxieux et dépressifs, de la qualité de vie et de la fatigue générale. La capacité du SPPB et du TUG à dépister la fragilité physique a été étudiée à l'aide de courbes de la fonction d'efficacité du récepteur (ROC). La contribution de chaque critère de Fried a été évaluée par une analyse en composantes principales (ACP).

Résultats. Parmi les 44 patients inclus, 19 étaient physiquement fragiles. Les individus fragiles avaient un nombre de pas quotidiens, une tolérance à l'effort et une capacité fonctionnelle plus faibles, et des scores de fatigue, d'anxiété et de dépression plus élevés ($p < 0,05$) par rapport aux individus non fragiles. Selon les courbes ROC, le SPPB et le TUG ne permettaient pas le dépistage de la fragilité physique. Selon l'ACP, la vitesse de marche était le principal contributeur au score total de fragilité physique.

Conclusion. La fragilité physique affecte une grande proportion de patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique commençant une intervention à domicile, et est associée à un statut clinique dégradé. La vitesse de marche semble avoir le potentiel pour devenir un outil de dépistage simple de la fragilité physique dans cette population.

6.2 Abstract

Objective. The prevalence of physical frailty and its clinical characteristics in advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is unknown, as well as the usefulness of functional capacity tests to screen for physical frailty. The aim of the study was to evaluate the proportion and clinical portrait of COPD patients with chronic respiratory failure exhibiting physical frailty at the time of referral to home-based pulmonary rehabilitation. We also evaluate the usefulness of the short physical performance battery (SPPB) and timed-up and go (TUG) as potential screening tools for physical frailty. Finally, we evaluated the specific contribution of gait speed to the frailty Fried total score.

Methods. This was a prospective observational study in which physical frailty was defined using Fried criteria (body mass loss, exhaustion, low physical activity, slower walking and weakness). Clinical portrait was documented from daily physical activity, exercise tolerance, functional capacity, anxiety and depressive symptoms, health related quality of life, and fatigue scores. The ability of the SPPB and TUG to predict physical frailty was investigated using receiver operating characteristics curves. Contribution of each Fried criteria was evaluated with a principal component analysis (PCA).

Results. Amongst the 44 included participants (FEV₁, 33 ± 13 % of predicted), 19 were physically frail. Frail individuals had lower daily steps number, exercise tolerance and functional capacity, and higher fatigue, anxiety, and depressive symptom scores ($p < 0.05$) compared to non-frail individuals. SPPB and TUG did not have an acceptable detection accuracy for screening physical frailty. PCA indicated that gait speed was the main contributor to the Fried total score of physical frailty.

Conclusion. Physical frailty affects a large proportion of COPD patients with chronic respiratory failure starting a home-based intervention, and was associated with worse clinical status. Although the present results need to be confirmed by adequately powered studies, gait speed seems to have the potential to become a simple screening tool for physical frailty in this population.

6.3 Introduction

In advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), many patients develop hypoxemic or hypercapnic chronic respiratory failure that require long-term oxygen therapy (LTOT) and/or non-invasive ventilation (NIV)¹. Health-related quality of life (HRQoL), exercise capacity, muscle function, physical activity, mortality are all compromised in COPD patients with chronic respiratory failure²⁻⁴, possibly increasing the risk of physical frailty compared to the less severe forms of the disease.

Physical frailty is a clinical syndrome, first operationalized by Fried phenotypic model⁵, that characterized individuals with high vulnerability for physical dependency, risk of falls, hospitalizations and death⁶. Physical frailty affects 20% of patients with moderate COPD⁷, and about one-quarter of the patient referred to pulmonary rehabilitation (PR)^{8,9}. Although physical frailty is associated with old age, severe airflow obstruction, dyspnea and frequent exacerbations^{7,10}, the prevalence of physical frailty in the severe forms of COPD has never been documented. Since physical frailty affects the engagement in PR and is associated with a twofold increase in the odds of program non-completion partly due to the unpredictable health condition^{8,11}, its early detection is important in order to individualize the intervention using additional support and flexible services.

The clinical manifestation of frailty syndrome is well documented in older adults where it is associated with muscle weakness, physical inactivity, disability, risk of falls, malnutrition, and poor HRQoL¹²⁻¹⁵. Several studies also report that sarcopenia, muscle weakness and malnutrition are highly prevalent in frail patients with COPD^{9,16}. However, the clinical impact of frailty on functional status, physical activity level and HRQoL of patients with severe COPD is also worth considering. Knowledge of the relationships between physical frailty and these clinical features is important since they might be improved by PR¹⁷⁻¹⁹.

The time needed for Fried phenotypic assessment may restrict its use in clinical practice. Firstly developed to assess the risk of mobility limitations, falls, and disability in older adults, the short physical performance battery (SPPB) and time-up and go (TUG) tests were also used to detect frailty in older adults²⁰⁻²² and proposed as convenient and simple alternatives to the Fried phenotypic assessment. Furthermore, SPPB has shown a reasonable construct

validity for screening physical frailty in adult lung transplant candidates in whom its ability to predict post-transplant mortality may surpass that of the Fried phenotypic model²³. Although validated to characterize the functional status of patients with COPD^{24,25}, the usefulness of SPPB and TUG to predict physical frailty in COPD has yet to be documented.

Walking is an important aspect of functional activity, as reflected by the associations between slowness and higher risk of disability, cognitive impairment, institutionalization, falls and mortality in older adults²⁶. Because of its clinical relevance, gait speed is one of the physical frailty criteria, but its specific contribution to Fried total score is unknown.

We first aimed to evaluate the proportion of COPD patients with chronic respiratory failure starting a home-based PR program exhibiting physical frailty, and describe the clinical portrait of frail individuals compared to their non-frail counterparts. We specifically focused on the potential relationship of frailty with physical activity level, anxiety and depressive symptoms and HRQoL. The second objective was to evaluate the usefulness of SPPB and TUG as potential screening tools for physical frailty. Finally, we evaluated the specific contribution of gait speed to the frailty Fried total score.

6.4 Methods

Participants and Study Design

This prospective observational study was part of a larger longitudinal study aimed at evaluating the long-term effectiveness of 8-week home-based PR on functional capacities and physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure. Participants were referred to the home-based PR by their pulmonologist who was in charge of providing the clinical assessment and certifying the presence of COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification system. Participants were then contacted by the PR team to set the first visit at home.

Eligible patients were aged 40 years or above with a diagnosis of COPD as a main disease, they had chronic respiratory failure, defined as the requirement for either LTOT and/or NIV. Participants were excluded if they had a poorly controlled psychiatric illness, neurological

sequelae, or any bone and joint diseases preventing physical activity. All the patients included in the larger longitudinal study who met the inclusion criteria previously mentioned were included in the present exploratory study.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the observational research protocol evaluation committee of the French Language Society of Pulmonology (CEPRO, number: 2017–007). All participants signed a written informed consent prior to the start of the program which included their approval to use the collected data for research purposes. The research protocol of the present study included two visits at home.

Assessments

Lung function, assessed by spirometry according to standard guidelines²⁷, medication and comorbidity data were collected from the individual's medical record provided by the pulmonologist. The burden of comorbidity was assessed using the Charlson Index calculated without adjusting for age and without including COPD in the individual's score, as previously suggested²⁸. During the initial home visit, anthropometrics, anxiety and depressive symptoms, HRQoL, and fatigue data were collected. The second home visit included evaluations of physical frailty, exercise tolerance and functional capacity assessed in a random order. Each measurement was interspersed with a resting period ensuring that heart rate, pulse oxygen saturation, and effort perception had returned their respective baseline value before starting another measurement. Seven days separated the two visits, during which daily physical activity was measured with a tri-axial accelerometer.

Physical Frailty

Physical frailty was defined using the Fried phenotype model⁵, including five criteria: unintentional body mass loss history ≥ 4.5 kg, self-reported exhaustion, weekly self-reported energy expenditure using the modified Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (low physical activity), 4-meter gait speed test (4MGS, slowness) and handgrip dynamometry (weakness). Patients with ≥ 3 criteria present were considered frail;

those with one or two criteria were defined pre-frail, and those with no criteria were considered as robust.

Physical Activity

In addition to the Minnesota Questionnaire, daily physical activity was objectively assessed using tri-axial Actigraph GT9X accelerometer (Actigraph LLC, Pensacola, FL, USA), previously validated and explicitly recommended for patients with COPD^{29,30}. Participants were instructed to wear the activity monitor on the right hip, during waking hours and over seven consecutive days before the start of the home-based intervention. Physical activity was defined by i) the daily amount of time participant would spend performing sedentary, light, moderate and moderate to vigorous physical activity (MVPA), expressed in minutes and percentage of total recording time and, ii) the daily step number. PA measurement was considered valid only if the patients had a wear-time of ≥ 10 h per day for at least five of the seven measuring days³⁰. For valid measurements, all available measuring days with a wear time of ≥ 10 h were taken into account in the analysis³⁰.

Exercise Tolerance

The 6-min stepper test (6MST) validated in COPD was used to evaluate the exercise tolerance at home, as previously described³¹. Individuals were all familiarized with the stepper prior to the test. Standardized instructions were given, advising the participant to make the maximum number of steps (defined as a single complete movement of raising one foot and putting it down) possible over a six-minute period. No encouragement was given during the test.

Functional Capacity

Functional capacity was assessed with the SPPB and TUG tests. SPPB is composed of a balance test, 4-meter gait speed (4MGS), and the 5-sit-to-stand repetition test (5STS), which

were performed according to the National Institute on Aging protocol³². The standing balance test required participants to maintain each of three stances for 10 seconds; feet placed side-by-side, semi-tandem, and in tandem. The 4MGS measured the time needed to walk 4 meters at a habitual pace. The faster time of two trials was selected and reported in m/ s³³. The 5STS required participants to rise from a chair with their arms across their chest, five times. The sum of the three components (each subscore ranged from 0–4) determined the final SPPB score, with a possible range from 0 (functional impairment) to 12 (maximal functional capacity).

TUG required the participant to rise from a seated position, walk three meters as quickly and as safely as possible, turn around, walk back, and sit down in the shortest time possible as previously described³⁴.

Anxiety and Depressive Symptoms, HRQoL, and Fatigue

The hospital anxiety and depression (HAD) scale composed of 14 items (7 for anxiety and 7 for depressive symptoms; each subscore can vary from 0 to 21; lower scores indicate fewer symptoms) was used to evaluate the anxiety and depression symptoms³⁵. HRQoL was evaluated with the clinical COPD questionnaire (CCQ) which consists of ten questions related to symptoms, mental state, and functional state³⁶. The total score is between 0 and 6 (lower score indicates a greater HRQoL). Fatigue was measured with the fatigue assessment scale (FAS) consisting of 10-item self-report questionnaire³⁷. The response scale is a 5-point Likert scale with a total score ranging from 10 to 50 (lower score indicates fewer fatigue).

6.5 Data and statistical analysis

Proportion and Clinical Features of Physical Frailty

The proportion of individuals meeting the Fried definition of physical frailty is reported as number (%). Comparisons of baseline variables between frail and non-frail individuals were performed using t-tests for the normally distributed quantitative variables while non-parametric Mann–Whitney tests were used for the non-normally distributed variables.

Univariate Pearson analyses were performed to evaluate the potential relationship of frailty with, clinical characteristics (age, sex, BMI, forced expiratory volume in 1 s [FEV₁], number of exacerbations, mMRC dyspnea scale, Charlson index, medication and nutritional supplements), and study outcomes. Strength of the correlations was categorized according to the correlation coefficient as weak (0 to 0.3), moderate (>0.4 to 0.6), or strong (>0.7 to 0.9)³⁸.

Functional Capacity Tests to Detect Physical Frailty

Receiver operating characteristic (ROC) curves were created to analyze the sensitivity, specificity, area under the curve (AUC) and the positive and negative likelihood ratio (LR) of SPPB and TUG cutoff points to detect physical frailty. An acceptable detection accuracy of the test was defined by an AUC between 0.7 and 0.8, while the detection accuracy of the test was excellent when the AUC > 0.8.³⁹ The odds ratios of various cutoff points of these tests to predict physical frailty were also calculated along with their respective confidence intervals.

Specific Contribution of Gait Speed to Physical Frailty

Documentation of the specific contribution of gait speed to Fried total score is complicated by the potential for collinearity between the two variables, gait speed being one component of the Fried total score. To address this methodological problem, a principal component analysis was performed to determine which of unintentional body mass loss history, self-reported exhaustion, weekly self-reported energy expenditure, 4MGS and handgrip dynamometry are the major contributor to the variance of the Fried total score, in this specific population. This technique permits to reduce the dimensionality of the dataset to few components while minimizing loss of information. Results from the principal component analysis indicate the proportion of the variance explained by each component. On this graphical representation, the closer a variable is to the external boundary the larger is its contribution to the component. We applied the Kaiser criterion to retain two components with eigenvalues equal to or greater than 1. Factor loadings of >0.5 were deemed to be highly relevant to the latent factor.

Statistical analyses were performed using the SPSS statistical software programs, version 19.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or as frequencies and percentages and were tested for normality.

6.6 Results

A total of 55 patients were contacted for possible study participation. Among them, two declines participation and four did not meet the inclusion criteria (COPD was not the main disease). Forty-nine patients gave informed consent to participate in the study; among them, one died, one withdrew consent between the initial and the second visit, and three were excluded because they refused the physical frailty assessment. Anthropometric data, pulmonary function and COPD related-comorbidities of the remaining 44 participants are presented in Table 1. The majority of participants were men, overweight, ex-smokers, with severe airflow limitation and frequent exacerbations (Table 1). Thirty-nine participants were treated with LTOT and NIV and five received only NIV.

Physical Frailty Proportion

Physical frailty was identified in 19 (43%) participants; 21 (47%) participants had one or two Fried criteria and only 4 participants did not meet any of Fried criteria. The latter two categories of participants were grouped under the term “non-frail” participants. Amongst the frail criteria, exhaustion was the most common marker of frailty in each group (total group: 68%; frail: 89%; non-frail: 52%) (Figure 1). No non-frail participant met the 4MGS slowness criteria (Figure 1).

Clinical Features of Physical Frailty

We did not find significant differences in anthropometric data, pulmonary function or Charlson comorbidity index between the physically frail and non-frail groups (Table 1). The proportion of frail participants on inhaled corticosteroids and nutritional supplements was

greater compared to that of the non-frail individuals ($p < 0.05$). On average, frail individuals had lower exercise tolerance and functional capacity (balance, 4MGS, SPPB total score), and higher fatigue scores and anxiety and depressive symptoms ($p < 0.05$) compared to their non-frail counterparts (Table 2). The CCQ score difference between the two groups did not reach statistical significance ($p = 0.06$).

Physical activity measurement was obtained in only 33 participants (3 participants refused to wear the activity monitor and in 8 participants, the criteria for a valid measurement were not met). The daily number of steps was significantly different between groups (1392 ± 1249 versus 2666 ± 2978 steps per day, $p < 0.05$, physical frailty vs non-frail); while the daily time spent in sedentary, light and moderate activities was similar between groups ($82 \pm 9\%$ vs $76 \pm 15\%$, $p = 0.69$; $17 \pm 8\%$ vs $24 \pm 14\%$, $p = 0.08$; $1 \pm 1\%$ vs $1 \pm 2\%$, $p = 0.90$, frail vs non-frail, respectively) (Figure 2).

Univariate analyses are presented in Table 3. Physical frailty was moderately correlated with exercise tolerance, functional capacity, anxiety and depressive symptoms, HRQoL, and fatigue score (Table 3). The correlations with daily physical activity variables were weak.

Functional Capacity Tests to Detect Physical Frailty

The usefulness of SPPB and TUG to detect physical frailty is illustrated in Figure 3. The AUCs were 0.69 and 0.64, for the SPPB and TUG, respectively. According to the AUC cut-off, both tests did not have an acceptable detection accuracy for screening physical frailty. Table S1 displays the sensitivity and specificity of SPPB and TUG to screen for physical frailty. According to Figure 3 and Table S1, the best cutoff points for the detection of physical frailty were ≤ 10 points and ≥ 8.5 seconds, for SPPB and TUG, respectively. Moreover, the odds of being physically frail were 2.9-fold (95% CI = 0.8–11.4) higher in individuals with a SPPB score ≤ 10 points compared to those with SPPB score > 10 points, and 3.8-fold (95% CI = 1.1–13.7) higher in individuals had a TUG score ≥ 8.5 seconds compared to those with a TUG score < 8.5 seconds.

Specific Contribution of Gait Speed to Physical Frailty

Results of the principal component analysis are represented in Figure 4 and the associated values are displayed in Table S2. The first component explained 31.2% of the physical frailty score. On the first component, 4MGS had the highest positive loading (0.67), contributing the most to the physical frailty score. The second component explained 26.2% of the physical frailty score; on this component, weakness had the highest positive loading (0.76) (Table S3). Cumulatively, components 1 and 2 explain 57.4% of the physical frailty score. The odds ratios of various cutoff points of the 4MGS to predict physical frailty are presented in Table 4.

6.7 Discussion

Physical frailty affected a large proportion of COPD patients with chronic respiratory failure at the time of starting a home-based PR program. Physically frail participants were using more inhaled corticosteroids and nutritional supplements, and had lower daily steps number, exercise tolerance and functional capacity, and higher anxiety and depressive symptoms, and fatigue scores compared to their non-frail counterparts. Furthermore, physical frailty was moderately correlated with exercise tolerance, functional capacity, anxiety and depressive symptoms, HRQoL, and fatigue scores. These results underscore the challenge of health professionals when caring for patients with severe COPD, but also highlight the heavy clinical burden COPD patients with chronic respiratory failure have to deal with when starting a PR program.

The second aim of the study was to evaluate the usefulness of SPPB and TUG for screening physical frailty. Our results suggest that neither SPPB nor TUG has an acceptable detection accuracy for screening physical frailty. Because of its clinical relevance, we used a principal component analysis to evaluate the specific contribution of gait speed to frailty score. Results showed that amongst Fried criteria, gait speed was the main contributor to the total score of physical frailty.

Frail status is highly associated with the severity of airflow obstruction and frequency of exacerbations; consequently, patients with severe COPD have an increased risk of frailty compared to those affected by milder forms of the disease¹⁰. We found that 43% and 47% of the individuals referred for the home PR intervention were physically frail and prefrail, respectively. Taking together, 90% of our population had at least one Fried criterion, with exhaustion as the most common marker of physical frailty, consistent with a previous report⁸. This result is higher than previously reported, where 25 to 28% of patients with moderate to severe COPD were physically frail when starting a center-based PR^{8,9}. This can be explained by the presence of severe airflow limitation and chronic respiratory failure in the present study population. This result highlights the importance of implementing physical frailty assessment in PR settings, especially in people requiring LTOT and NIV.

Age, sex, severity of airway obstruction, body mass index, number of comorbidity or number of exacerbation during the last year, could not discriminate the physical frail individuals from the non-frail ones. These factors were previously associated with frailty in COPD, but when using another definition than Fried phenotype^{10,40}. However, we found that the proportion of physical frail individuals using inhaled corticosteroids and daily nutritional supplements was greater than what was seen in non-frail ones, consistent with a previous result in which malnutrition was present in 63% of the physically frail individuals⁹. Moreover, the physical frail group had lower daily steps number, exercise tolerance and functional capacity compared to the non-frail group.

The Minnesota Questionnaire which is used to document weekly self-reported energy expenditure in the Fried physical frailty assessment is time-consuming and requires remembrance of the practice of physical activity over the past year. We used accelerometry to provide an objective assessment of physical activity in this population and found that COPD patients with chronic respiratory failure have a remarkably low level of domestic daily life activities⁴¹. We also confirmed the existing relationship between physical frailty and low daily physical activity previously reported in healthy older adults⁴². Regardless of the physical frailty status, the number of steps per day and the time spent in moderate physical activity were well below the guideline recommendations⁴³.

Although under-recognized, fatigue, anxiety and depressive symptoms are commonly reported in patients with COPD starting PR^{44,45}. We confirmed that physically frail patients with COPD present higher fatigue, and anxiety and depressive symptoms compared to the non-frail⁸. We extend this knowledge by demonstrating moderate correlations between physical frailty and anxiety and depressive symptoms, fatigue and poor HRQoL, in line with the results of previous studies in older adults^{15,46,47}. Moreover, although the CCQ score was not significantly different between the frail and non-frail groups ($p=0.06$), the positive difference (+0.8 for the physically frail patients compared to the non-frail ones) was higher than the minimal clinically important difference for this measure (0.3 to 0.5)⁴⁸.

The concomitant occurrence of physical frailty, physical inactivity, exercise intolerance, general fatigue, anxiety and depressive symptoms, and poor HRQoL might prevent patients with COPD from fully engaging in pulmonary rehabilitation. Indeed, despite that frail patients with COPD respond favorably to PR⁸, our results confirmed that this population accumulated multidimensional loss that might compromise the effectiveness of traditional PR¹¹. It is thus crucial to identify these people at the time of their engagement in those programs and understand their multidimensional concerns in order to individualise the intervention to suit their needs and priorities⁴⁹. For example, the exercise training program and the psychologic and motivational support provided during traditional PR could be individualised according to the Fried phenotypic model that may highlight the presence of impaired muscle strength, sedentary lifestyle, walking disability, depressive symptoms, or risk of malnutrition upon which specific therapeutic interventions may be undertaken.

SPPB and TUG tests are commonly used in clinical settings and are validated to assess the risk of mobility limitations, falls and disability in patients with COPD^{24,25}. Moreover, an SPPB score ≤ 8 and a TUG score ≤ 10 seconds were selected as a cut-off for screening physical frailty in older adults²⁰⁻²². In the present study, both tests did not have an acceptable detection accuracy for screening physical frailty according to the AUC value (<0.70).

Finally, our results indicated that gait speed was the main contributor to the Fried total score of physical frailty. This result is further supported by fact that none of the individuals of the non-frail group met the Fried slowness criterion, possibly making the 4MGS a discriminant factor for physical frailty. The utility of the 4MGS has been already highlighted in older adults where a slow walking speed predicts a higher risk of disability, cognitive impairment, institutionalization, falls and mortality²⁶. Moreover, the 4MGS can be easily implemented in clinical or home-based settings, offering a simple and safe surrogate of functional capacity in COPD patients⁵⁰. Schoon et al showed that a gait speed ≤ 0.8 m/s had an excellent diagnostic value for screening for physical frailty in older adults, whether it is assessed with Fried phenotypic model or with Frailty Index tool (not including 4MGS as a component)⁵¹. Using the same cutoff, the present study demonstrated that in COPD patients with chronic respiratory failure, a gait speed ≤ 0.8 m/s was associated with a 10-fold increase in the odds of being physically frail.

Methodological considerations

The exploratory nature of this study and the small sample size limit the scope of the present results, which need to be confirmed by an adequately powered study. Moreover, we purposefully selected COPD patients with chronic respiratory failure, thus the present results are not generalizable to patients with milder forms of COPD. In the same way, we selected Fried criteria to define physical frailty which cannot be substituted with other frailty assessments. We also acknowledge that we did not strictly follow the Fried physical frailty categorization by grouping the pre-frail and robust patients together. Nevertheless, results were the same when we ran the statistics removing the four robust participants from the non-frail group. Finally, our intention was not to propose the SPPB, TUG or 4MGS tests as alternatives to the Fried phenotype assessment to diagnose physical frailty but rather to determine a test that would allow for a quick clinical assessment of the participant. This would help to determine whether the patients would require more in-depth physical frailty assessments and if intervention would be necessary.

6.8 Conclusion

Physical frailty affected a large proportion of COPD patients with chronic respiratory failure at the time of starting a home-based PR program and was associated with reduced daily physical activity, exercise intolerance, anxiety and depressive symptoms, fatigue and poor functional status, and HRQoL. Although the present results need to be confirmed by adequately powered studies, gait speed seems to have the potential to become a simple screening tool for physical frailty in this population.

Abbreviation

4MGS, 4-meter gait speed; 5STS, 5-sit-to-stand test; 6MST, 6-minute stepper test; AUC, area under the curve; BMI, body mass index; CCQ, clinical COPD questionnaire; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPAP, continuous positive airway pressure; FAS, fatigue assessment scale; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, functional vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HAD, hospital anxiety and depression scale; HRQoL, health-related quality of life; LTOT, long-term oxygen therapy; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; MVPA, moderate to vigorous physical activity; NIV, non-invasive ventilation; PR, pulmonary rehabilitation; ROC, receiver operating characteristic; SPPB, short physical performance battery test; TUG, timed-up and go test; WEE, weakly energy expenditure.

Acknowledgments

We thank the members of the rehabilitation team: Sophie Duriez, Mathieu Grosbois, Marjorie Lambinet, Gaëlle Tywoniuk, Valentine Opsomer, Florence Urbain, and Virginie Wauquier. We also thank Georges Baquet (Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS F-59000 Lille, France) for his assistance with the accelerometer and Serge Simard (Centre De Recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada) for his assistance with the statistical analysis.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding

Sarah Gephine was supported by doctoral salary from the University of Lille. The delivery of home-based PR was financially supported by Adair, Aeris Santé, Bastide, France Oxygène, Homeperf, LVL, Medopale, NorOx, Santély, SOS Oxygène, Sysmed, VitalAire, and ARS Hauts-de-France. The funders played no role in the design, conduct or reporting of this study.

6.9 References

1. Budweiser S, Jorres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):605–618. doi:10.2147/COPD.S3814
2. Carone M, Antoniu S, Baiardi P, et al. Predictors of mortality in patients with COPD and chronic respiratory failure: the quality-of life evaluation and survival study (QuESS): a Three-Year Study. *COPD*. 2016;13(2):130–138. doi:10.3109/15412555.2015.1067294
3. Mazzarin C, Kovelis D, Biazim S, Pitta F, Valderramas S. Physical inactivity, functional status and exercise capacity in COPD Patients Receiving Home-Based Oxygen Therapy. *COPD*. 2018;1–6.
4. Coquart JB, Le Rouzic O, Racil G, Wallaert B, Grosbois JM. Real-life feasibility and effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease requiring medical equipment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3549–3556. doi:10.2147/ COPD.S150827

5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146– M156. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
6. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
7. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2018;154 (1):21–40. doi:10.1016/j.chest.2018.02.014
8. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11):988–995. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208460
9. Ter Beek L, van der Vaart H, Wempe JB, et al. Coexistence of malnutrition, frailty, physical frailty and disability in patients with COPD starting a pulmonary rehabilitation program. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2557–2563. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.016
10. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5):689–695. doi:10.1093/gerona/glv154
11. Brighton LJ, Bristowe K, Bayly J, et al. Experiences of pulmonary rehabilitation in people living with chronic obstructive pulmonary disease and frailty. A qualitative interview study. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1213–1221. doi:10.1513/AnnalsATS.201910-800OC
12. Ansai JH, Farche ACS, Rossi PG, de Andrade LP, Nakagawa TH, Takahashi ACM. Performance of different timed up and go subtasks in frailty syndrome. *J Geriatr Phys Ther*. 2019;42(4):287–293. doi:10.1519/JPT.0000000000000162
13. de la Rica-escuín M, Gonzalez-Vaca J, Varela-Perez R, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: the FINAL study. *Maturitas*. 2014;78(4):329–334. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.022

14. Laur CV, McNicholl T, Valaitis R, Keller HH. Malnutrition or frailty? Overlap and evidence gaps in the diagnosis and treatment of frailty and malnutrition. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(5):449–458. doi:10.1139/apnm-2016-0652
15. Crocker TF, Brown L, Clegg A, et al. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2019;28 (8):2041–2056. doi:10.1007/s11136-019-02149-1
16. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85–99. doi:10.1177/1479972316679664
17. Beauchamp MK, O'Hoski S, Goldstein RS, Brooks D. Effect of pulmonary rehabilitation on balance in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91 (9):1460–1465. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.021
18. 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;192 (8):924–933. doi:10.1164/rccm.201505-0929CI
19. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(2):CD003793.
20. Perracini MR, Mello M, de Oliveira Maximo R, et al. Diagnostic accuracy of the short physical performance battery for detecting frailty in older people. *Phys Ther*. 2020;100(1):90–98. doi:10.1093/ptj/pzz154
21. Ramirez-Velez R, Lopez Saez de Asteasu M, Morley JE, CanoGutierrez CA, Izquierdo M. Performance of the short physical performance battery in identifying the frailty phenotype and predicting geriatric syndromes in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):209–217. doi:10.1007/s12603-020-1484-3
22. Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2013;68(4):441–446. doi:10.1093/gerona/gls190

23. Singer JP, Diamond JM, Gries CJ, et al. Frailty Phenotypes, Disability, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1325–1334. doi:10.1164/rccm.201506-1150OC
24. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herran E, Garcia-Guillamon G, Gimenez-Gimenez LM, Sanchez-Nieto JM. The short physical performance battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2619–2626. doi:10.2147/COPD.S94377
25. Reynaud V, Muti D, Pereira B, et al. A TUG Value Longer Than 11 s Predicts Fall Risk at 6-Month in Individuals with COPD. *J Clin Med*. 2019;8(10):1752. doi:10.3390/jcm8101752
26. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881–889. doi:10.1007/s12603-009-0246-z
27. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;152:1107–1136.
28. Higashimoto Y, Yamagata T, Maeda K, et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(8):934–941. doi:10.1111/ggi.12575
29. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1205–1215. doi:10.1183/09031936.00134312
30. Van Remoortel H, Raste Y, Louvaris Z, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoS One*. 2012;7(6):e39198. doi:10.1371/journal.pone.0039198
31. Grosbois JM, Riquier C, Chehere B, et al. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:657–663. doi:10.2147/COPD.S98635

32. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85–M94. doi:10.1093/geronj/49.2.M85
33. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, et al. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(2):333–340. doi:10.1183/09031936.00162712
34. Mesquita R, Wilke S, Smid DE, et al. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD. *Chron Respir Dis.* 2016;13(4):344–352. doi:10.1177/1479972316647178
35. Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet.* 1985;2(8469–8470):1425–1426. doi:10.1016/S0140-6736(85) 92589-9
36. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1(1):13. doi:10.1186/1477-7525-1-13
37. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: the fatigue assessment scale. *J Psychosom Res.* 2003;54(4):345–352. doi:10.1016/S0022-3999(02)00392-6
38. Dancey CP, Reidy J. Pearson Education. *Stat Without Maths Psychol.* 2007;1:245.
39. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. [ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology]. *Ann Biol Clin.* 2005;63(2):145–154. Article in French.
40. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, et al. Frailty: a global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis.* 2018;15 (4):1479972317752763. doi:10.1177/1479972317752763
41. Paneroni M, Ambrosino N, Simonelli C, Bertacchini L, Venturelli M, Vitacca M. Physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen

therapy: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2815–2823. doi:10.2147/COPD.S228465

42. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas.* 2015;80 (2):187–191. doi:10.1016/j.maturitas.2014.11.010

43. Warburton DE, Bredin SS. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? *Can J Cardiol.* 2016;32 (4):495–504. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.024

44. Baltzan MA, Scott AS, Wolkove N, et al. Fatigue in COPD: prevalence and effect on outcomes in pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2011;8(2):119–128. doi:10.1177/1479972310396737

45. Janssen DJ, Spruit MA, Leue C, et al. Symptoms of anxiety and depression in COPD patients entering pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2010;7(3):147–157. doi:10.1177/1479972310369285

46. Soysal P, Veronese N, Thompson T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;36:78–87. doi:10.1016/j.arr.2017.03.005

47. Ni Mhaolain AM, Fan CW, Romero-Ortuno R, et al. Frailty, depression, and anxiety in later life. *Int Psychogeriatr.* 2012;24 (8):1265–1274. doi:10.1017/S1041610211002110

48. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, van den Berg JW, Stahl E, van der Molen T. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res.* 2006;7(1):62. doi:10.1186/1465-9921-7-62

49. Brighton LJ, Evans CJ, Man WDC, Maddocks M. Improving exercise-based interventions for people living with both COPD and frailty: a realist review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:841–855. doi:10.2147/COPD.S238680

50. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1315–1320. doi:10.2147/COPD.S54481

51. Schoon Y, Bongers K, Van Kempen J, Melis R, Olde Rikkert M. Gait speed as a test for monitoring frailty in community-dwelling older people has the highest diagnostic value compared to step length and chair rise time. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014;50(6):693–701.
52. Giuliani A. The application of principal component analysis to drug discovery and biomedical data. *Drug Discov Today.* 2017;22 (7):1069–1076. doi:10.1016/j.drudis.2017.01.005

6.10 Tables

Table 1. Anthropometrics, medical and pulmonary function characteristics

Characteristics	Total group (n = 44)	Frail (n =19)	Non frail (n=25)	p-value
Age, years	66 ± 8	67 ± 9	65 ± 8	0.49
Female, n (%)	14 (32)	4 (21)	9 (36)	0.29
BMI, kg/m ²	26 ± 7	24 ± 7	27 ± 7	0.17
Current smokers, n (%)	8 (18)	2 (10)	6 (24)	0.30
FEV ₁ , % of predicted	33 ± 13	30 ± 9	36 ± 16	0.18
FEV ₁ /FVC, %	50 ± 14	48 ± 8	51 ± 17	0.52
GOLD stage, n (%)				0.35
2	3 (7)	0 (0)	3 (12)	
3	18 (41)	8 (42)	10 (40)	
4	23 (52)	11 (58)	12 (48)	
Exacerbation ≥ 2 in last year, n (%)	29 (66)	13 (68)	16 (64)	0.77
mMRC dyspnea score	3.2 ± 0.9	3.4 ± 0.9	3.0 ± 0.9	0.07
LTOT, n (%)	39 (89)	18 (95)	21 (84)	0.26
NIV, n (%)	29 (66)	12 (63)	14 (56)	0.57
CPAP, n (%)	6 (14)	1 (5)	4 (16)	0.28
Short-acting β ₂ -agonists, n (%)	30 (68)	14 (74)	16 (64)	0.51
Long-acting β ₂ -agonists, n (%)	9 (20)	3 (16)	6 (24)	0.52
Long-acting anticholinergic, n (%)	43 (98)	19 (100)	24 (96)	0.41
Bronchodilator with corticosteroids, n (%)	16 (36)	4 (21)	12 (48)	0.07
Inhaled corticosteroids, n (%)	25 (57)	14 (74)	11 (44)	0.04
Oral corticosteroids, n (%)	4 (9)	2 (11)	2 (8)	0.79
Charlson Index	2.7 ± 1.9	3.1 ± 1.9	2.4 ± 1.9	0.18
Nutritional supplements, n (%)	11 (25)	9 (47)	4 (16)	0.03

Note: Values are presented as mean ± SD or number (%). Non frail group: 0, 1 or 2 Fried criteria.

Abbreviations: BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; LTOT, long-term oxygen therapy; NIV, non-invasive ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure.

Table 2. Clinical assessments

Characteristics	Total group (n=44)	Frail (n=19)	Non frail (n=25)	p-value
6MST, strokes	249 ± 150	197 ± 175	288 ± 116	0.03
SPPB				
Balance, score (0-4)	3.6 ± 0.8	3.3 ± 1.0	3.8 ± 0.5	0.02
4MGS, m/s	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.1	<0.01
5STS, seconds	12.7 ± 3.5	12.9 ± 3.7	12.5 ± 3.3	0.73
Total score (0-12)	9.7 ± 1.9	8.9 ± 2.1	10.3 ± 1.4	0.03
TUG, seconds	9.8 ± 5.4	9.9 ± 3.1	9.6 ± 6.7	0.13
Anxiety symptoms, score	9.8 ± 4.8	12.2 ± 5.2	7.9 ± 3.8	<0.01
Depressive symptoms, score	8.1 ± 4.1	9.7 ± 4.6	7.0 ± 3.5	0.01
CCQ, score	2.9 ± 1.3	3.4 ± 1.5	2.6 ± 0.9	0.06
FAS, score	25.6 ± 7.9	28.9 ± 8.5	23.1 ± 6.5	0.01

Note: Values are presented as mean ± SD.

Abbreviations: 6MST, 6-minute stepper test; SPPB, Short Physical Performance Battery test; 4MGS, 4-meter gait speed; 5STS, 5-sit-to-stand test; TUG, Timed-up and Go test; CCQ, Clinical COPD questionnaire; FAS, Fatigue Assessment Scale.

Table 3. Pearson correlation with physical frailty

Characteristics (n=44)	Physical Frailty	p value
mMRC dyspnea score	0.39	<0.01
6MST, strokes	-0.43	<0.01
SPPB, total score (0-12)	-0.43	<0.01
TUG, seconds	0.02	0.89
Anxiety symptoms, score	0.45	<0.01
Depressive symptoms, score	0.40	<0.01
CCQ, score	0.50	<0.01
FAS, score	0.52	<0.01
Daily physical activity		
Steps, number	-0.38	0.03
Sedentary, minutes	-0.16	0.38
Light, minutes	-0.37	0.03
Moderate, minutes	-0.08	0.67

Abbreviations: mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; 6MST, 6-minute stepper test; SPPB, Short Physical Performance Battery test; TUG, Timed-up and Go test; CCQ, Clinical COPD questionnaire; FAS, Fatigue Assessment Scale.

Table 4. Odds ratio for detecting physical frailty

Detection of physical frailty	Odds ratio	95% CI
SPPB, points		
≤ 10	2.9	0.8 – 11.4
TUG, seconds		
≥ 8.5	3.8	1.1 – 13.7
4MGS, m/s		
≤ 1	1.3	0.3 – 6.4
≤ 0.95	3.0	0.7 – 13.2
≤ 0.90	4.2	1.0 – 18.1
≤ 0.85	5.6	1.4 – 22.0
≤ 0.8	9.6	2.4 – 39.4
≤ 0.75	12.6	2.7 – 57.7
≤ 0.70	12.8	2.3 – 70.1
≤ 0.65	21.6	2.4 – 193.7

Abbreviations: SPPB, Short Physical Performance Battery test; TUG, Timed-up and Go test; 4MGS, 4-meter gait speed; CI, confidence interval

Table S1. The AUC, sensitivity, specificity and positive and negative likelihood ratio of the SPPB and TUG tests.

SPPB, points		AUC [95% CI]: 0.69 [0.53 – 0.85]		
Cutoff	Sensitivity % [95% CI]	Specificity % 95% CI	LR +	LR -
≤ 12	100.0 [75.2 – 100.0]	0.0 [0.0 – 25.7]	1.00	0.0
≤ 11	89.5 [66.9 – 98.7]	28.0 [24.4 – 65.1]	1.24	0.38
≤ 10	78.9 [54.4 – 93.9]	44.0 [24.4 – 65.1]	1.41	0.48
≤ 9	52.6 [28.9 – 75.6]	76.0 [54.9 – 90.6]	2.19	0.62
≤ 8	36.8 [16.3 – 61.6]	88.0 [68.8 – 97.4]	3.07	0.72
≤ 7	21.0 [6.0 – 45.6]	96.0 [79.6 – 100.0]	5.26	0.82
≤ 6	10.5 [1.3 – 33.1]	100.0 [86.3 – 100.0]	0.00	0.89
TUG, seconds		AUC [95% CI]: 0.64 [0.47 – 0.88]		
≥ 6	100,0 [82.3 – 100.0]	12,0 [2.5 – 31.2]	1,10	0,00
≥ 6.5	94,7 [74.0 – 99.9]	12,0 [2.5 – 31.2]	1,10	0,44
≥ 7.0	84,2 [60.4 – 96.6]	28,0 [12.1 – 49.4]	1,17	0,56
≥ 7.5	84,7 [60.4 – 96.6]	40,0 [21.1 – 61.3]	1,41	0,40
≥ 8.0	73,7 [48.8 – 90.8]	48,0 [27.8 – 68.7]	1,44	0,54
≥ 8,5	68,4 [43.4 – 87.4]	64,0 [42.5 – 82.0]	1,91	0,49
≥ 9.0	52,6 [28.9 – 75.6]	68,0 [46.5 – 85.1]	1,65	0,70
≥ 9.5	42,1 [2.5 – 31.2]	72,0 [50.6 – 87.9]	1,50	0,80
≥ 10.0	36,8 [16.3 – 61.6]	80,0 [59.3 – 93.2]	1,87	0,77
≥ 11.0	31,6 [12.6 – 56.5]	84,0 [63.9 – 95.5]	1,98	0,81
≥ 12.0	21,1 [6.0 – 45.6]	88,0 [68.8 – 97.4]	1,75	0,90

≥ 13.0	10,5 [1.3 – 33.1]	92,0 [73.8 – 99.0]	1,32	0,97
≥ 14.0	10,1 [1.3 – 33.1]	96,0 [73.8 – 99.0]	2,65	0,93
≥ 15.0	7,5 [0.8 – 31.1]	96,0 [73.8 – 99.0]	2,12	0,95
$\geq 16,0$	5,4 [0.2 – 26.2]	96,0 [79.6 – 99.4]	1,32	0,97

Note: bold and italicized text values indicate the best cutoff points for the detection of physical frailty.

Abbreviations: AUC, area under the curve; LR, likelihood ratio; CI, confidence interval; SPPB, short physical performance battery test; TUG, timed-up and go.

Table S2. Eigenvalues distribution

	Eigenvalue	Difference	Proportion	Cumulative
1	1.559	0.249	0.311	0.311
2	1.310	0.394	0.262	0.574
3	0.916	0.084	0.183	0.757
4	0.831	0.448	0.166	0.923
5	0.384		0.077	1.000

The table reports the Eigenvalues of the correlation matrix relative to the five Fried criteria. The eigenvalues are in descending order, the second column reports the subsequent eigenvalues differences, while third column corresponds to the proportion of variance explained by each eigenvalue. The last column is the cumulative variance explained by the different solutions at increasing number of components. Component 1 and 2 (bold italic values) are presented in Figure 2.

Table S3. Loading of each Fried criterion in the first two PCA of physical frailty

	Component 1	Component 2
4MGS	0.674	-0.164
Weakness	-0.063	0.759
Exhaustion	0.411	0.276
WEE	-0.518	-0.358
Weight loss	0.322	-0.438

Abbreviations: PCA, principal component analysis; 4MGS, 4-meter gait speed; WEE, weakly energy expenditure estimated from the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire

6.11 Figures

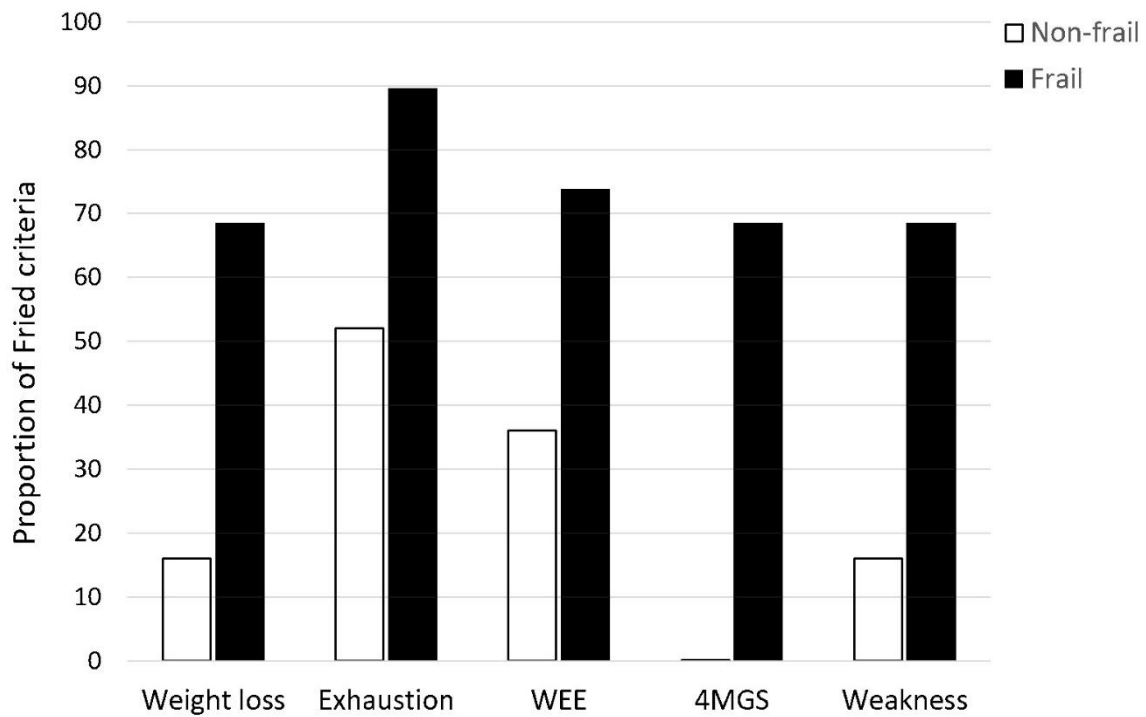


Figure 1. Prevalence of physical frailty criteria in frail and non-frail individuals.

WEE: weakly energy expenditure estimated from the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire; 4MGS: 4-meter gait speed.

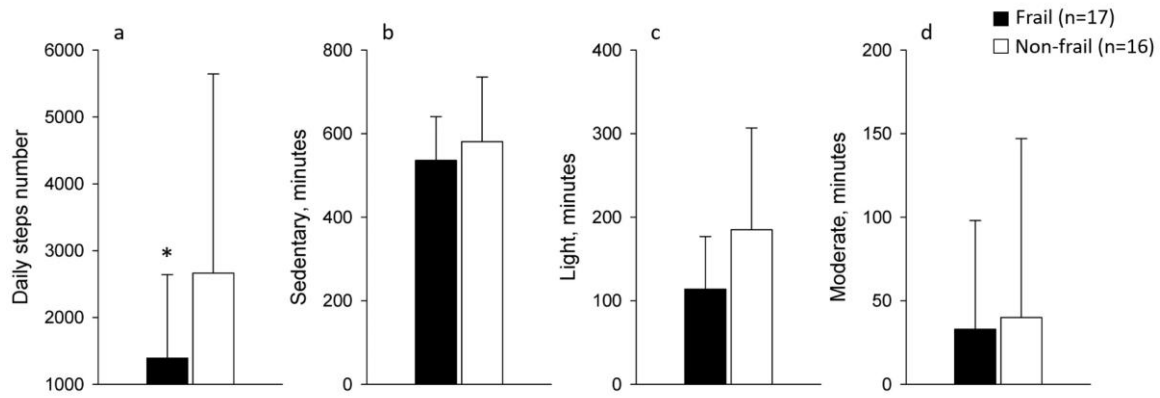


Figure 2. Daily physical activity levels defined by the number of steps (a) and the number of time spent in sedentary (b), light (c) and moderate (d) activities in minutes. Values are mean $\pm$ SD. *: $p < 0.05$ frail versus non-frail. Since neither group spent any time in vigorous activity, this physical activity parameter is not presented.

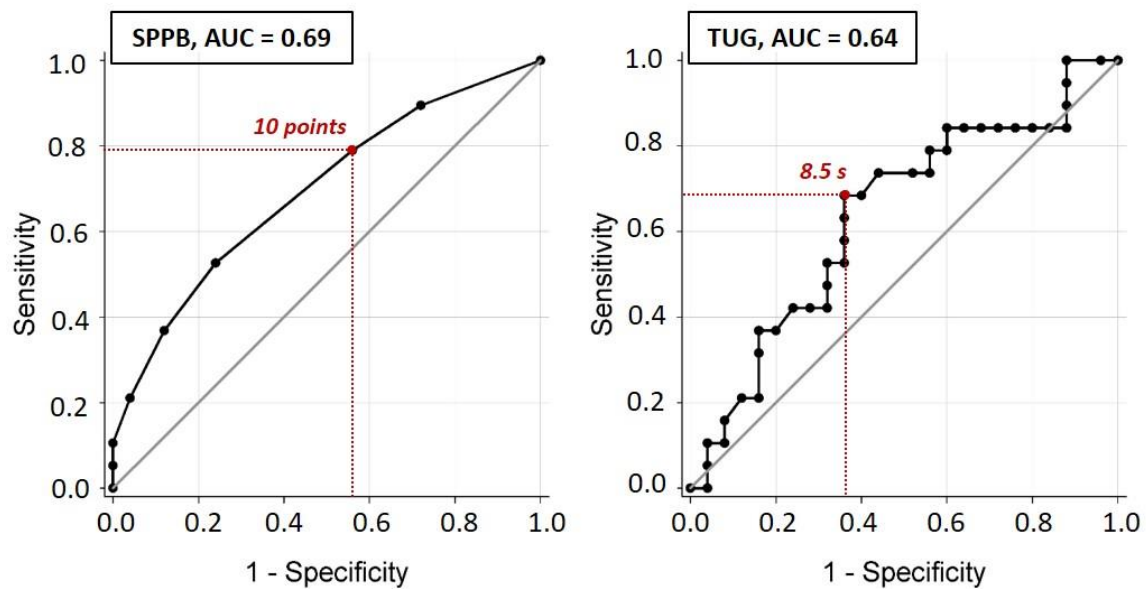


Figure 3. ROC curves of the SPPB and TUG as predictors of physical frailty

AUC: area under the curve; SPPB: Short Physical Performance Battery test; TUG: Timed-up and Go test

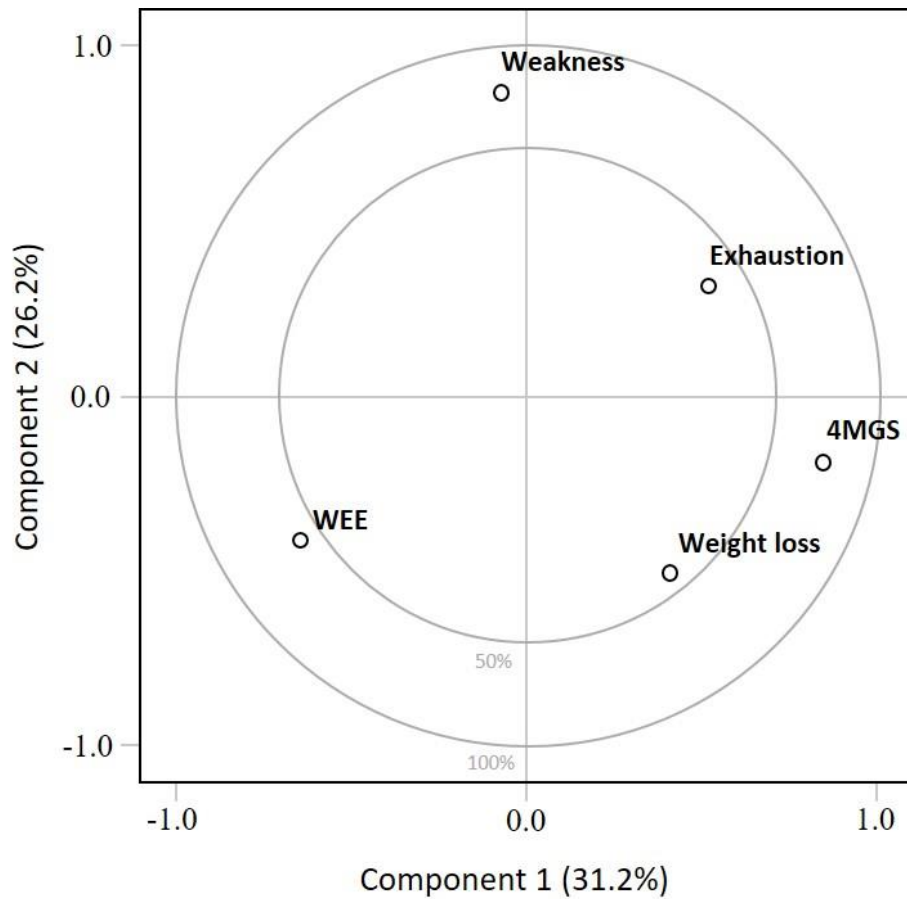


Figure 4. Principal component analysis of the first two principal components of physical frailty.

Principal component analysis (PCA) is a simple graphical display used to study the overall structure of the dataset and to obtain a visual understanding of relationships between the included variables (i.e. Fried criteria)⁵². On this graphical representation, the closer a variable is to the external boundary the larger is its contribution to the component. PCA analysis indicated that the first component and the second component explained 31.2% and 26.2% of the variance of the physical frailty score, respectively. On the first component, 4MGS had the highest positive loading, while on the second component, weakness had the highest positive loading. Cumulatively, component 1 and 2 explained 57.4 % of the variance of physical frailty score.

WEE: weekly energy expenditure estimated from the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire; 4MGS: 4-meter gait speed.

CHAPITRE VII

Home-based pulmonary rehabilitation is effective in frail COPD patients with chronic respiratory failure.

Accepté dans Chronic Obstr Pulm Dis, nov 2021

Title: Home-based pulmonary rehabilitation is effective in frail COPD patients with chronic respiratory failure.

Author: Sarah Gephine^{1,2}, Didier Saey², Jean-Marie Grosbois³, François Maltais², Patrick Mucci¹.

Affiliations:

¹Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

²Centre De Recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada

³Formation Santé, Pérenchies, France.

Corresponding author: Didier Saey

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 Chemin Sainte-Foy. Québec (QC), G1V 4G5, Canada.

Address all correspondence to: Didier.saey@rea.ulaval.ca

7.1 Résumé

Objectif. La perte d'autonomie quotidienne et la vulnérabilité sont souvent retrouvées chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. Bien que la réadaptation respiratoire soit réalisable avec cette population, ses bénéfices sur le statut fonctionnel et la fragilité physique sont incertains. L'objectif de cette étude prospective interventionnelle était d'évaluer l'efficacité à court et moyen terme d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. L'impact du statut de fragilité sur l'efficacité de l'intervention a également été évalué.

Méthodes. 47 participants ont réalisé un programme de réadaptation respiratoire à domicile de 8 semaines. La capacité fonctionnelle, la fragilité physique (critères de Fried), la tolérance à l'effort, la qualité de vie, la fatigue générale et les symptômes d'anxiété et de dépression ont été évalués au début du programme (M0), puis à 8 semaines (M2) et à 8 mois (M8) après l'inclusion des participants dans l'étude.

Résultats. La capacité fonctionnelle, la fragilité physique, la qualité de vie et la fatigue générale de l'ensemble des participants étaient améliorées à M2 et M8 ($p < 0,05$), tandis que la tolérance à l'effort et les symptômes dépressifs n'étaient améliorés qu'à M8 ($p < 0,01$). Lorsque divisé en fonction du statut de fragilité, seuls les patients initialement fragiles ont vu leur qualité de vie liée, leur fatigue générale et leurs symptômes anxieux et dépressifs s'améliorer après la réadaptation respiratoire ($p < 0,05$).

Conclusion. La réadaptation respiratoire à domicile semble être efficace pour améliorer, à court et à moyen terme, la capacité fonctionnelle, la fragilité physique, la qualité de vie et les symptômes d'anxiété et de dépression des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. La fragilité physique n'était pas un obstacle pour bénéficier de l'intervention, et près de 80 % des patients qui étaient fragiles avant le programme, ont amélioré leur état de fragilité après la réadaptation respiratoire.

7.2 Abstract

Objective. Daily life disability and vulnerability is often reported in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic respiratory failure. Although pulmonary rehabilitation is feasible in this population, its benefits on functional status and physical frailty is uncertain. This study aimed to evaluate the short- and medium-term effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation program in COPD patients with chronic respiratory failure. We also evaluate the impact of frailty status on the efficacy of the intervention.

Methods. Forty-seven participants underwent an 8-week home-based program. Functional capacity, physical frailty (Fried criteria), exercise tolerance, health-related quality of life, general fatigue, and anxiety and depressive symptoms were assessed at baseline (M0), and at 8 weeks (M2) and 8 months (M8) following study inclusion.

Results. For the group as a whole, functional capacity, physical frailty, health-related quality of life and fatigue scores were all improved at M2 and M8 ($p<0.05$), while exercise tolerance and depressive symptoms were only improved at M8 ($p<0.01$). However, when the group was divided according to frailty status, only the frail patients had improved health related quality of life, general fatigue, and anxiety and depressive symptoms scores after PR ($p<0.05$).

Conclusion. In COPD patients with chronic respiratory failure, home-based pulmonary rehabilitation may be effective for improving functional capacity, physical frailty and health related quality of life at short- and medium-term. Physical frailty was not a barrier for benefiting from the intervention, and almost 80% of the patients who were frail prior to the program improved their frailty status after pulmonary rehabilitation.

7.3 Introduction

In addition to exercise intolerance and a sedentary lifestyle, functional capacity, referring to individual's balance, mobility and transfer abilities, is particularly altered in end-stage disease,¹ conferring a high risk for disability, hospitalisation and mortality.^{2,3} The situation may even be worse in individuals who develop hypoxemic or hypercapnic chronic respiratory failure, that could lead to a stage of vulnerability and physical dependence called frailty.⁴ Frailty syndrome affects approximatively one in five people with COPD⁵, with an increasing proportion of frail individuals in the most severe stages of the disease^{6,7}. Frail patients with COPD are at higher risk of disability and falls, exercise intolerance, anxiety and depressive symptoms, hospitalisations and death compared to their non-frail counterparts.^{6,7}

Pulmonary rehabilitation (PR), is highly effective at improving dyspnea, exercise tolerance, and health status in patients with moderate to severe COPD.⁸⁻¹⁰ Although less documented, center-based PR is feasible and has shown similar benefits in COPD patients with chronic respiratory failure.¹¹⁻¹³ However, PR attendance and completion are likely compromised in frail individuals with chronic respiratory failure,^{6,14} to which home-based intervention could help in eliminating barriers that affect PR attendance.

The design of an effective PR program to prevent or delay functional decline and disability in older persons is a public health priority¹⁵ that has been addressed in multiple reviews.^{16,17} This question has received little attention in patients with COPD, although a few studies reported short-term effectiveness of center-based PR programs for improving balance, gait speed, and frailty syndrome in patients with moderate to severe COPD.¹⁸⁻²⁰. Whether similar benefits of PR could be obtained in COPD patients with chronic respiratory failure who are at risk of altered functional status and physical frailty is uncertain. Home-based PR, using exercise and self-managing interventions tailored to each patient's individual abilities and needs, is an attractive approach in these individuals that could further increase the program completion.^{21,22} Furthermore, focusing on functional status and autonomy in daily life activities and individualizing physical exercises in frail COPD patients with chronic respiratory disease could enhance the benefits of PR on functional capacity and frailty syndrome.

The main objective of this prospective interventional study was to evaluate the short- and medium-term effectiveness of an 8-week home-based PR in COPD patients with chronic respiratory failure. A secondary objective was to specifically evaluate the impact of frailty status on the efficacy of PR in improving functional capacity, exercise tolerance, health related quality of life, and anxiety and depressive symptoms.

7.4 Methods

Participants and study design

This was a prospective interventional study conducted in the north of France from December 2018 to October 2020. Participants were referred to the home-based PR program by their pulmonologist who was responsible for providing the clinical assessment and certifying the presence of COPD according to the Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) classification system. Eligible patients were aged 40 years or above with a diagnosis of COPD as a main disease, they had chronic respiratory failure, defined as the requirement for either LTOT and/or NIV. Exclusion criteria included recent participation in PR (<12 months), poorly controlled psychiatric illness, neurological sequelae, or any bone and joint diseases preventing physical activity.

The study was approved by the observational research protocol evaluation committee of the *Société de pneumologie de langue Française* (CEPRO, number: 2017-007) and all participants signed a written informed consent prior to the start of the program. While baseline participant's data have been published elsewhere,⁷ the effects of PR reported in the present study are original.

Home-based PR

All participants received a home-based PR program tailored to their individual needs as previously described.²³ Briefly, the PR program consisted in a weekly supervised 90-min home session, during 8 weeks. Physical activity training, educational, motivational and self-management plans were designed and implemented through a collaborative process between

the PR team, the patient and his/her caregiver. The rehabilitation team was composed of one pulmonologist, two nurses, one dietician, one physiotherapist, two adapted physical activity instructors and one sociomedical beautician. The healthcare team received the same standardized therapeutic education training from a licensed instructor. Details about the interventions performed during PR program can be found in the supplementary material. Apart from the weekly visit of the team member who supervised the sessions, participants were expected to perform, on their own, personalized physical training (at least 4 sessions a week) and self-management plan the rest of the week and during the long-term follow-up period.

Assessments

Lung function, assessed by spirometry according to standard guidelines,²⁴ medication and comorbidity data were collected from the individual's medical record provided by the pulmonologist. The burden of comorbidity was assessed using the Charlson Index calculated without adjusting for age and without including COPD in the individual score, as previously suggested.²⁵ Participants were entirely evaluated at home at the beginning (M0), at the end of the 8-week PR program (M2, short-term), and at 8 months (M8, medium-term) following study inclusion.

Functional capacity

Functional capacity was assessed with the short physical performance battery (SPPB) and timed-up and go (TUG) tests. SPPB is composed of three standing balance tests, the 4-meter gait speed test (4MGS), and the 5-sit-to-stand repetitions test (5STS), which were performed according to the National Institute on Aging protocol.²⁶ The sum of the three components (each subscore ranged from 0-4) determined the final SPPB score, with a possible range from 0 (functional impairment) to 12 (maximal functional capacity). TUG required the participant to rise from a seated position, walk three meters as quickly and safely as possible, turn around, walk back, and sit down in the shortest time possible as previously described.²⁷

Physical frailty

Physical frailty was defined using the Fried phenotype model,²⁸ including five criteria: unintentional body mass loss history ≥ 4.5 kg, self-reported exhaustion, low weekly self-reported energy expenditure using the modified Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire, slowness measured during the 4MGS and weakness measured with handgrip dynamometry. Patients with ≥ 3 criteria present were considered frail; those with one or two criteria were defined pre-frail, and those with no criteria were considered as robust.

Exercise tolerance

The 6-minute stepper test (6MST) was used to evaluate exercise tolerance at home, as previously described.²⁹ Participants were all familiarized with the stepper prior to the test. Standardized instructions were given, advising the participant to make the maximum number of steps (defined as a single complete movement of raising one foot and putting it down) possible over a six-minute period. No encouragement was given during the test.

Symptoms burden, health-related quality of life, and anxiety and depressive symptoms

COPD symptoms burden were assessed with the modified Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale³⁰ and with the COPD Assessment Test (CAT).³¹ Health-related quality of life was evaluated with the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) which consists in ten questions related to symptoms, mental state, and functional state (lower score indicates a greater health status).³² The Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale (7 items for anxiety and 7 items for depressive symptoms; lower scores indicate fewer symptoms)³³ and the Fatigue Assessment Scale (FAS) (5 items reflecting physical fatigue and 5 items reflecting mental fatigue; lower score indicates fewer fatigue) were also assessed.³⁴

7.5 Data and statistical analyses

The primary study variable was functional capacity measured with the 4MGS test. Thus, sample size calculation was based on Kon et al,¹⁹, to detect a 0.06 ± 0.13 m/s improvement in gait speed 8-month after study inclusion, with a power of 80% and an alpha of 5%. With this method, the sample size was calculated to be 39 participants. Assuming that up to 20 % of patients may drop out during the follow-up period, we aimed at recruiting 47 participants.

Comparisons of baseline variables between frail and non-frail individuals were performed using t-tests for the normally distributed quantitative variables while non-parametric Mann–Whitney tests were used for the non-normally distributed variables. To provide information on the impact of physical frailty on PR non-completion, a qualitative analysis was performed.

To handle the arbitrary missing value pattern for some variables with less than 50% missing data, multiple imputations procedure (mianalyse) was used to evaluate the changes in study outcomes over time (at M2 and M8). This approach was performed to avoid the observation exclusion for statistical analyses. A fully conditional specification regression method using the predictive mean matching technique that assumes the existence of a joint distribution for all variables and ensures that imputed values are plausible was performed. We tested the adequacy of the iterations (convergence) by visual inspection of trace plots for different chains which showed no apparent trends for the imputed values between the imputation models. The imputation procedure and the subsequent analyses were performed according to the Rubin's protocol³⁵. Variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or as frequencies and percentages, and were tested using Shapiro-Wilk for normality. The results were considered significant with P -values ≤ 0.05 . All analyses were conducted using the statistical package SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

7.6 Results

Flow chart of the study participants is presented in Figure 1. From December 2018 to October 2020, a total of 57 patients were contacted. Among them, one died before the first visit at home, four declined participation and five did not meet the inclusion criteria. Among the 47

included patients, four did not completed PR, and eight participants did not attend the 6-month follow-up.

Baseline characteristics

Two-third of study participants were men, most were ex-smokers, and, on average, they were overweight and had severe airflow limitation and frequent exacerbations (Table 1). Participants were treated with LTOT alone (41, 87.2%), NIV alone (5, 10.6%), or both therapies (22, 46.8%).

Among the 47 included patients, three participants refused physical frailty assessment at baseline. Baseline characteristics of these three participants were not different from those of the participants who completed the frailty assessment. Of the remaining 44 participants, 19 (43%) participants were physically frail, 21 (47%) were pre-frail and 4 were robust (10%) (Figure 2). The latter two categories of participants were grouped under the term “non-frail” participants. At baseline, frailty individuals had lower 4MGS, balance, SPPB, 6MST scores and lower health-related quality of life, and higher fatigue and anxiety and depressive symptoms compared to the non-frail patients ($p<0.01$) (these data are detailed elsewhere).⁷

Home PR effectiveness

Short- and medium-term effects of PR are shown in Table 2. Compared to baseline, functional status, handgrip strength, health related quality of life (CCQ total score, symptom and functional scores) and fatigue scores were all improved at M2 and M8 ($p<0.05$), while exercise tolerance, depressive symptoms and CCQ mental score were only improved at M8 ($p<0.01$). Changes in anxiety symptoms were not significant at either M2 or M8. There was no significant difference between M2 and M8 in any of the clinical assessments.

Overall, home-based PR led to a shift from physical frailty towards a more robust state (Figure 2). Among the 18 completers who were frail prior to PR, 4 (22.2%) were still frail,

11 (61.1%) became pre-frail, and 3 (16.7%) became robust at M2. No participants had moved from a robust or pre-frail state to a frail state after PR. Three initially frail patients did not improve their frailty status at M2 and M8.

Impact of frailty on PR effectiveness and attendance to PR

Except for the 5STS, TUG, 6MST and CCQ mental score, physically frail participants improved all their clinical assessments at M2 compared with baseline ($p < 0.05$), while the non-frail participants only improved the SPPB and its components and the CCQ functional score ($p < 0.05$) (Table 3). Overall, these benefits were maintained at M8, and additional benefits were obtained at M8 for the TUG and CCQ mental score in both groups ($p < 0.01$) and for the 6MST, handgrip strength, CCQ symptom and total scores in the non-frail participants compared with baseline ($p < 0.05$). Only the improvement on depression and fatigue scores at M2 and on anxiety score at M8 was higher in the initially frail participants compared to their non-frail counterparts.

Four of the five participants who died during PR or during the six months follow-up were frail prior to PR. The other seven participants that did not attend M2 or M8 were not initially frail.

7. 7 Discussion

An original aspect of this study was to include patients with COPD requiring either LTOT and/or NIV. Although they were characterised by a severe airway obstruction with frequent exacerbations and several comorbidities, eight weeks of real-life home-based PR were effective for improving functional capacity, frailty status, health-related quality of life and fatigue score, at short- and medium-term. Physical frailty was also reversed in almost 80% of COPD patients who were frail prior to the program, shifting towards a more robust state that was maintained six months after the end of PR. Physical frailty was not a barrier for benefiting from PR; on the contrary, general health-related quality of life, general fatigue, and anxiety and depressive symptoms of the patients who were physically frail prior to the

program were improved by PR, while these significant benefits were not seen in their non-frail counterparts.

Exercise tolerance, daily physical activity, health-related quality of life and survival are reduced in COPD patients with chronic respiratory failure compared to early stages of the disease.^{11,22,36,37} The 6MST is an attractive field test to evaluate exercise tolerance outside the hospitals.²⁹ Six (31.6%) of the initially frail participants were unable to perform the 6MST and consequently received the score of zero. In these individuals, we relied on the assessment of the functional status, using a variety of testing procedures such as gait speed, sit-to-stand or combined functional tests, to document the baseline clinical status and to quantify the effects of PR. The interest for these field tests has recently surged in COPD due to their clinical relevance for predicting disability, hospitalisation or even mortality.^{2,38}

COPD patients with chronic respiratory failure benefited from the home-based PR program by improving their functional status, handgrip strength, health-related quality of life and general fatigue. These results were consistent with previous studies.^{11,12,22} Importantly, these benefits were also maintained six months after the end of PR. Unlike previous studies in chronic respiratory failure measuring exercise tolerance using the 6-minute walking test,^{11,12} the change in 6MST at the end of PR were not significant nor clinically important for the patients (+30 strokes, below the minimal clinically important difference (MCID) of 40 strokes). However, this change became significant and reached the proposed MCID for this parameter six months after PR. This phenomenon was also observed for the depressive symptom score and the mental component of the health-related quality of life score, and even though there was no significant difference between M2 and M8 in any of the clinical assessments, we noticed that the 5STS, TUG, handgrip strength and CCQ scores kept improving six months after PR compared with the end of the program. It could be argued that missing data could have impacted these results, nevertheless we used multiple imputations procedure to reduce the statistical bias. Therefore, we can assume that some of the participants maintained their physical training program and good health behaviors after the

end of PR, possibly explaining the medium-term improvements. However, this information was not systematically collected and results need to be interpreted with caution.

PR was effective for reversing the physical frailty status in almost 80% of the participants who were frail prior to the program. The majority of the frail participants (61%) progressed to a prefrail status after PR, and few patients (17%) even reached a robust state. These results are consistent with those of Maddocks et al,⁶ who showed an improvement of the frailty status in 60% of the patients who were frail prior to an 8-week outpatient PR program. We extend these findings by showing that benefits on frailty status were maintained six months after the end of PR. Maddock et al,⁶ also reported that being frail was associated with over double the odds of program non-completion. In the present study, frailty status did not seem to have an impact on PR non-completion or non-attendance since the dropout rate was similar between the initially frail participants and their non-frail counterparts. Due to the small sample size cautious is warranted when interpreting this result.

Finally, we confirmed that being physically frail does not prevent the patients with COPD from benefiting from PR.⁶ Patients who were physically frail prior to the intervention improved their functional capacity, handgrip strength, anxiety and depressive symptoms, health-related quality of life (symptom, functional and total score) and general fatigue at short- and medium-term after PR. The benefits on health-related quality of life, general fatigue, and anxiety and depressive symptoms were numerically higher in frail participants compared to their non-initially frail counterparts. Although the scores for these variables were initially lower in frail patients compared to the non-frail ones, these results are no less informative about the effectiveness of home-based PR in frail COPD patients with chronic respiratory failure. We observed that exercise tolerance did not improve in physically frail patients compared to the non-frail patients. This observation supports that beyond exercise capacity, other physical capacity domains might be more sensitive to detect PR effectiveness in the most fragile patients. It could be argued that the lack of exercise capacity improvement could be due to a smaller number of physical training sessions in frail participants compared to the non-frail ones. Unfortunately, we cannot confirm this hypothesis as the patients' recording of their unsupervised training sessions in a physical activity diary was optional,

therefore, we do not have valid data for each participant which constitutes a study design limitation. Tracking unsupervised physical training is a challenge for home-based PR that has yet to be addressed. Including the patient's caregiver in the update of the physical activity diary or using technological tools such as a phone application or connected cycle ergometer could be considered.

Clinical perspectives

Combining physical exercises, nutritional support, self-management strategies and cognitive therapies provides the best benefits on functional status and physical frailty in older adults without chronic respiratory disease.⁴⁰ Similarly, the field of pulmonary rehabilitation could benefit from the experiences in geriatric medicine by targeting interventions that improve balance, gait ability, flexibility, muscle strength and power.^{17,40} Our study demonstrated the importance of assessing not only exercise tolerance but also functional capacity and physical frailty in COPD patients with chronic respiratory failure. Although the optimal approach to improve these features remains to be determined in COPD, the PR intervention that was entirely delivered at home, including the clinical assessments, in the present study and that targeted functional capacity confirmed that this important aspect of the disease is amenable to therapy even in the presence of chronic respiratory failure.

Methodological considerations

The monocentric, non-randomized nature of this study and the absence of a control group may limit the scope of the present results. A cross-over design, in which the control group receives the home-based PR after an 8-week control period could be considered to strengthen the present results. However, data were collected systematically and consistently as an integral part of the home-based PR in COPD patients with chronic respiratory failure in whom the survival prognosis is compromised. In this context, the use of a more robust randomized controlled study design may not be realistic considering the relative urgency to initiate therapy in this population at high risk of deterioration. We also acknowledge that we did not strictly followed the Fried physical frailty categorization by grouping the pre-frail

and robust patients together. Nevertheless, results were the same when we ran the statistics removing the four robust participants from the non-frail group. The impact of the home-based intervention could have been underestimated in seven study participants who had their 8-month follow-up evaluation performed during the confinement related to the COVID-19 pandemic, a period during which they were likely more sedentary. However, the conclusion of the study regarding the efficacy of PR at 8 months were not altered when these seven participants were removed from the analysis.

7.8 Conclusion

In COPD patients with chronic respiratory failure, home-based pulmonary rehabilitation may be effective for improving functional capacity, anxiety and depressive symptoms and health related quality of life. Physical frailty was also improved in almost 80% of the participants who were frail prior to pulmonary rehabilitation, shifting towards a more robust state that was maintained over six months after the intervention.

Acknowledgments

We thank the members of the rehabilitation team: Sophie Duriez, Mathieu Grosbois, Marjorie Lambinet, Gaëlle Tywoniuk, Valentine Opsomer, Florence Urbain, and Virginie Wauquier. We also thank Serge Simard (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada) for his assistance with the statistical analysis.

Funding

Sarah Gephine was supported by doctoral salary from the Fonds de Recherche du Québec–Santé (FRQS). The delivery of home-based PR was financially supported by Adair, Aeris Santé, Bastide, France Oxygène, Homeperf, LVL, Medopale, NorOx, Santélys, SOS Oxygène, Sysmed, VitalAire, and ARS Hauts-de-France. The funders played no role in the

design, conduct or reporting of this study. François Maltais holds a GSK COPD Research Chair at Laval University.

Conflict of interest statements

SG, PM and DS have no conflict of interest to disclose. JMG reports personal fees unrelated to the submitted work from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKlein, Novartis, Vitalaire, and CSL Behring, and that FormAction Santé received financial support for the home-based program from Adair, Aeris Santé, Bastide, France Oxygène, Homeperf, LVL Medical, Medopale, NorOx, Santély, Santeo, SOS Oxygène, Sysmed, VitalAire and the ARS Hauts de France. FM reports grants from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, and Grifols, personal fees from GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Grifols, and Novartis, and reports having a financial participation in Oxynov, a company which is developing an oxygen delivery system outside the submitted work. The funders played no role in the design, conduct or reporting of this study. The authors report no other potential conflicts of interest in this work.

7.9 References

1. Butcher SJ, Meshke JM, Sheppard MS. Reductions in functional balance, coordination, and mobility measures among patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2004;24(4): 274-280.
2. Fermont JM, Bolton CE, Fisk M, Mohan D, Macnee W, Cockcroft JR, et al. Risk assessment for hospital admission in patients with COPD; a multi-centre UK prospective observational study. *PLoS One.* 2020;15(2): e0228940.
3. Walsh JA, Barker RE, Kon SSC, Jones SE, Banya W, Nolan CM, et al. Gait speed and adverse outcomes following hospitalised exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2021.

4. Holland AE, Harrison SL, Brooks D. Multimorbidity, frailty and chronic obstructive pulmonary disease: Are the challenges for pulmonary rehabilitation in the name? *Chron Respir Dis*. 2016;13(4): 372-382.
5. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2018.
6. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Labey A, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11): 988-995.
7. Gephine S, Mucci P, Grosbois JM, Maltais F, Saey D. Physical Frailty in COPD Patients with Chronic Respiratory Failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16: 1381-1392.
8. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2): CD003793.
9. Yohannes AM, Junkes-Cunha M, Smith J, Vestbo J. Management of Dyspnea and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Critical Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(12): 1096 e1091-1096 e1017.
10. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136(5): 1269-1283.
11. Carone M, Patessio A, Ambrosino N, Baiardi P, Balbi B, Balzano G, et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure (CRF) due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The Maugeri Study. *Respir Med*. 2007;101(12): 2447-2453.
12. Sahin H, Varol Y, Naz I, Tuksavul F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Clin Respir J*. 2018;12(4): 1439-1446.

13. Grosbois JM, Le Rouzic O, Monge E, al. [Comparison of home-based and outpatient, hospital-based, pulmonary rehabilitation in patients with chronic respiratory diseases]. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(1):10-7.doi:10.1016/j.pneumo.2012.11.003
14. Hayton C, Clark A, Olive S, Browne P, Galey P, Knights E, et al. Barriers to pulmonary rehabilitation: characteristics that predict patient attendance and adherence. *Respir Med*. 2013;107(3): 401-407.
15. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(3): 188-192.
16. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, Sitja-Rabert M, Salva A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(4): 753-769 e753.
17. Kidd T, Mold F, Jones C, Ream E, Grosvenor W, Sund-Levander M, et al. What are the most effective interventions to improve physical performance in pre-frail and frail adults? A systematic review of randomised control trials. *BMC Geriatr*. 2019;19(1): 184.
18. Beauchamp MK, O'Hoski S, Goldstein RS, Brooks D. Effect of pulmonary rehabilitation on balance in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(9): 1460-1465.
19. Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Cullinan P, et al. The 4- metre gait speed in COPD: responsiveness and minimal clinically important difference. *Eur Respir J*. 2014;43(5): 1298-1305.
20. Mittal N, Raj R, Islam E, Nugent K. Pulmonary rehabilitation improves frailty and gait speed in some ambulatory patients with chronic lung diseases. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2015;3(12).
21. Brighton LJ, Evans CJ, Man WDC, Maddocks M. Improving Exercise-Based Interventions for People Living with Both COPD and Frailty: A Realist Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15: 841-855.

22. Coquart JB, Le Rouzic O, Racil G, Wallaert B, Grosbois JM. Real-life feasibility and effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease requiring medical equipment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12: 3549-3556.
23. Grosbois JM, Gicquello A, Langlois C, Le Rouzic O, Bart F, Wallaert B, et al. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10: 2037-2044.
24. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;152:1107-1136
25. Higashimoto Y, Yamagata T, Maeda K, Honda N, Sano A, Nishiyama O, et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(8): 934-941.
26. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2): M85-94.
27. Mesquita R, Wilke S, Smid DE, Janssen DJ, Franssen FM, Probst VS, et al. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2016;13(4): 344-352.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3): M146-156.
29. Grosbois JM, Riquier C, Chehere B, Coquart J, Behal H, Bart F, et al. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11: 657-663.
30. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7): 581-586.

31. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3): 648-654.
32. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1: 13.
33. Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet*. 1985;2(8469-70): 1425-1426.
34. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4): 345- 352.
35. Mulla ZD, Seo B, Kalamegham R, Nuwayhid BS. Multiple imputation for missing laboratory data: an example from infectious disease epidemiology. *Ann Epidemiol*. 2009;19(12): 908-914.
36. Vitacca M, Paneroni M, Braghiroli A, Balbi B, Aliani M, Guido P, et al. Exercise capacity and comorbidities in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4): 531-538.
37. Paneroni M, Ambrosino N, Simonelli C, Bertacchini L, Venturelli M, Vitacca M. Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Long-Term Oxygen Therapy: A Cross-Sectional Study. *Int J COPD*. 2019;14:15-23.
38. Fermont JM, Mohan D, Fisk M, Bolton CE, Macnee W, Cockcroft JR, et al. Short physical performance battery as a practical tool to assess mortality risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 2020.
39. Pichon R, Couturaud F, Mialon P, Le Ber-Moy C, Peran L, Lochon C, et al. Responsiveness and Minimally Important Difference of the 6-Minute Stepper Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2016;91(5): 367-373.
40. Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017;12: 873-896.

7.10 Tables

Table 1. Characteristics of the study participants

Characteristics	(n = 47)
Age, years	66.2 ± 6.6
Female, n (%)	15 (31.9)
BMI, kg/m ²	26.0 ± 5.8
Current smokers, n (%)	9 (19.1)
FEV ₁ , % predicted	34.0 ± 9.5
FEV ₁ /FVC, %	50.6 ± 10.0
GOLD stage, n (%)	
2	4 (8.5)
3	20 (42.5)
4	23 (48.9)
Exacerbation ≥ 2 in the last year, n (%)	30 (63.8)
mMRC dyspnea score	3.1 ± 0.8
CAT, score	20.6 ± 6.5
LTOT alone, n (%)	41 (87.2)
NIV alone, n (%)	5 (10.6)
LTOT + NIV, n (%)	22 (46.8)
Short-acting β ₂ -agonists, n (%)	31 (66.0)
Long-acting β ₂ -agonists, n (%)	10 (21.3)
Long-acting anticholinergic, n (%)	46 (97.9)
Bronchodilator with corticosteroids, n (%)	17 (36.2)
Inhaled corticosteroids, n (%)	26 (55.3)
Oral corticosteroids, n (%)	4 (8.5)
Charlson Index	3.0 ± 1.6
Nutritional supplements, n (%)	11 (23.4)

Note: Values are presented as mean ± SD or number (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GOLD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; LTOT, long-term oxygen therapy; NIV, non-invasive ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure.

Table 2. Effects of PR at 8 weeks (M2) and 8 months (M8) following study inclusion

Assessments	M0	M2		M8	
	score	score	Δ M2 - baseline Estimates (95% CI)	score	Δ M8 - baseline Estimates (95% CI)
4MGS, m/s	0.82 $\pm$ 0.16	0.95 $\pm$ 0.19	0.11 (0.06 to 0.16)	0.91 $\pm$ 0.16	0.08 (0.01 to 0.14)
5STS, seconds	12.7 $\pm$ 2.5	11.1 $\pm$ 2.7	-1.5 (-2.6 to -0.3)	10.7 $\pm$ 2.5	-1.9 (-2.8 to -0.9)
SPPB, total score	9.7 $\pm$ 1.4	10.8 $\pm$ 1.1	1.0 (0.6 to 1.4)	10.7 $\pm$ 1.4	0.8 (0.3 to 1.4)
TUG, seconds	9.1 $\pm$ 2.5	8.3 $\pm$ 2.0	-0.8 (-1.6 to -0.4)	8.0 $\pm$ 1.9	-1.2 (-1.8 to -0.6)
6MST, strokes	261 $\pm$ 128	293 $\pm$ 146	30 (-2 to 62)	312 $\pm$ 159	54 (17 to 91)
Handgrip strength, kg	29.3 $\pm$ 7.0	30.4 $\pm$ 8.0	1.5 (0.3 to 2.7)	31.3 $\pm$ 8.1	2.5 (1.4 to 3.7)
Anxiety, score	10.1 $\pm$ 4.0	9.4 $\pm$ 2.9	-0.6 (-2.1 to 0.8)	8.9 $\pm$ 3.7	-0.8 (-2.5 to 0.8)
Depressive symptoms, score	8.3 $\pm$ 3.2	7.0 $\pm$ 2.9	-1.3 (-2.6 to -0.1)	5.5 $\pm$ 3.8	-2.8 (-4.4 to -1.1)
CCQ					
Symptom	2.8 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 1.2	-0.5 (-0.9 to -0.2)	2.2 $\pm$ 1.1	-0.6 (-1.0 to -0.2)
Functional	3.1 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 0.9	-0.7 (-1. to -0.4)	2.2 $\pm$ 1.1	-0.9 (-1.2 to -0.5)
Mental	2.9 $\pm$ 1.8	2.5 $\pm$ 1.6	-0.3 (-0.8 to 0.2)	2.1 $\pm$ 1.3	-0.7 (-1.2 to -0.3)
Total score	2.9 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 0.9	-0.6 (-0.9 to -0.3)	2.1 $\pm$ 0.9	-0.7 (-1.0 to -0.4)
FAS, score	25.7 $\pm$ 6.2	22.6 $\pm$ 5.3	-3.3 (-5.1 to -1.5)	22.4 $\pm$ 5.6	-3.3 (-5.1 to -1.5)

Note: Values are presented as mean $\pm$ SD and estimates 95% CI. Abbreviations: 4MGS, 4-meter gait speed; 5STS, 5-sit-to-stand test; SPPB, Short Physical Performance Battery test; TUG, Timed-up and Go test; 6MST, 6-minute stepper test; CCQ, Clinical COPD questionnaire; FAS, Fatigue Assessment Scale

Table 3. Effects of PR at 8 weeks (M2) and 8 months (M8) following study inclusion according to frailty status at baseline

	ΔM2-baseline		ΔM8-baseline	
	Estimates 95% CI		Estimates 95% CI	
	Frail	Non-frail	Frail	Non-frail
4MGS, m/s	0.14 (0.07 to 0.22)	0.09 (0.02 to 0.15)	0.12 (0.04 to 0.21)	0.03 (-0.05 to 0.11)
5STS, seconds	-1.1 (-2.9 to 0.7)	-1.8 (-3.3 to -0.2)	-1.3 (-2.6 to 0.1)	-2.3 (-3.5 to -1.1)
SPPB, total score	1.2 (0.6 to 1.8)	0.8 (0.3 to 1.4)	1.1 (0.4 to 1.9)	0.7 (0.1 to 1.4)
TUG, seconds	-0.7 (-1.9 to 0.4)	-0.9 (-1.9 to 0.1)	-1.4 (-2.3 to -0.5)	-1.0 (-1.8 to -0.2)
6MST, strokes	31 (-19 to 81)	30 (-15 to 74)	38 (-18 to 93)	70 (18 to 121)
Handgrip strength, kg	2.0 (0.2 to 3.8)	1.0 (-0.6 to 2.7)	2.8 (1.1 to 4.5)	2.1 (0.5 to 3.6)
Anxiety, score	-2.6 (-4.6 to -0.5)	0.9 (-0.9 to 2.7)	-3.7 (-6.1 to -1.3)*	1.4 (-0.6 to 3.4)
Depressive symptoms, score	-3.1 (-5.0 to -1.2)*	0.1 (-1.5 to 1.8)	-5.2 (-7.6 to -2.7)*	-0.8 (-2.9 to 1.3)
CCQ				
Symptom	-0.9 (-1.4 to -0.4)	-0.3 (-0.9 to 0.3)	-0.5 (-1.3 to -0.1)	-0.6 (-1.0 to -0.2)
Functional	-1.0 (-1.4 to -0.5)	-0.6 (-1.0 to -0.1)	-1.0 (-1.3 to -0.4)	-0.8 (-1.1 to -0.2)
Mental	-0.6 (-0.9 to 0.3)	-0.1 (-0.8 to 0.4)	-0.9 (-1.2 to -0.4)	-0.6 (-1.1 to -0.2)
Total score	-0.8 (-1.3 to -0.3)	-0.4 (-0.8 to 0.0)	-0.9 (-1.4 to -0.4)	-0.6 (-1.0 to -0.1)

Note: Values are presented as mean and estimates 95% CI. Abbreviations: 4MGS, 4-meter gait speed; 5STS, 5-sit-to-stand test; SPPB, Short Physical Performance Battery test; TUG, Timed-up and Go test; 6MST, 6-minute stepper test; CCQ, Clinical COPD questionnaire; FAS, Fatigue Assessment Scale.

7.11 Figures

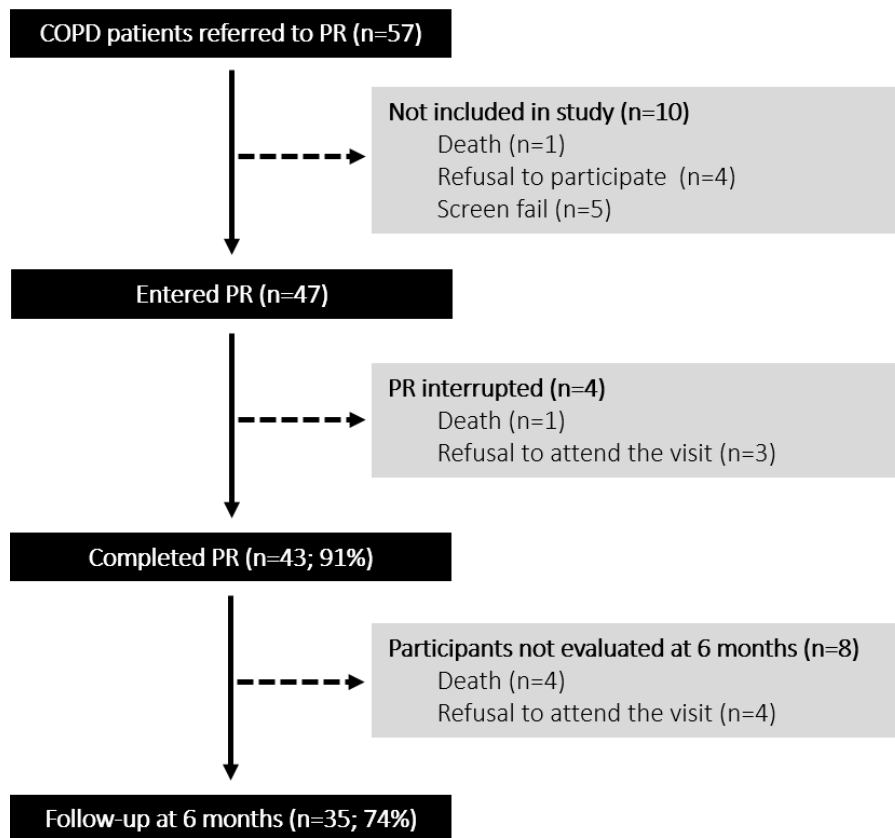


Figure 1. Flow chart showing the recruitment and follow-up of study participants.

PR, pulmonary rehabilitation

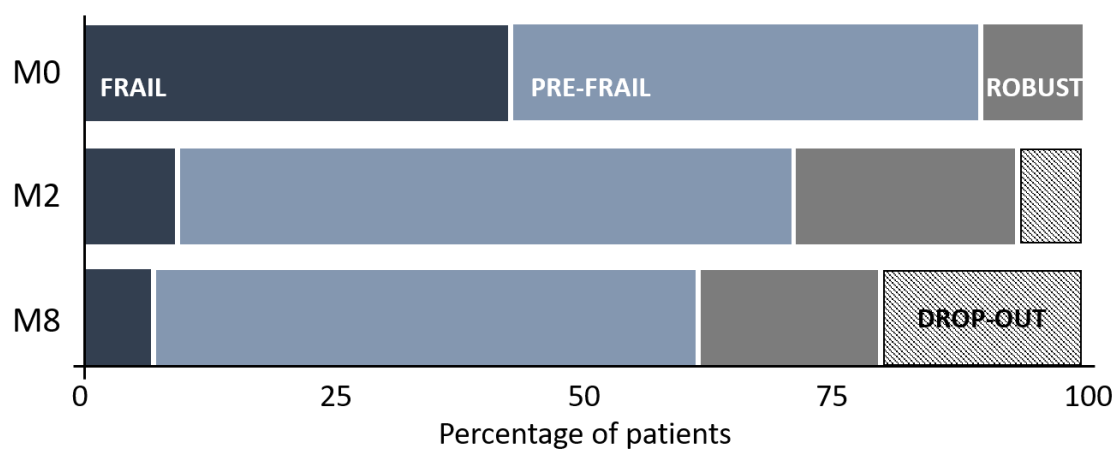


Figure 2. Distribution of the evolution of physical frailty at 8 weeks (M2) and 8 months (M8) following study inclusion.

Frailty was evaluated in 44 of the 47 included participants. Overall, home-based PR led to a shift from physical frailty towards a more robust state. Results from the multiple imputations procedure indicated that physical frailty was improved at M2 and M8 compared to baseline ($p < 0.001$).

Conclusion

1. Résumé des travaux de recherche

Le premier objectif de cette thèse était d'évaluer la contribution des différentes propriétés du quadriceps dans la réalisation du 1STS (**Chapitre III**) ; et d'évaluer les mécanismes limitants sa réalisation, incluant les limitations musculaires, cardiorespiratoires et symptomatiques, chez des patients atteints de MPOC sévère (**Chapitre IV et V**).

Le second objectif de cette thèse était de mieux documenter le tableau clinique caractéristique du syndrome de fragilité chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique (**Chapitre VI**) et d'évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile sur la tolérance à l'effort, la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité physique chez ces mêmes patients (**Chapitre VII**).

Les résultats des cinq études présentées dans la thèse ont été discutés dans chacun des articles scientifiques. Toutefois, cette section permet de résumer les conclusions qui émanent des différents articles scientifiques ainsi que certaines perspectives et certains questionnements qui ont été soulevés à la suite de ces travaux de recherche.

La force du quadriceps est-elle la propriété musculaire la plus impliquée dans les tests de terrain mesurant la tolérance à l'effort ?

La revue de littérature a mis en évidence que la force isométrique du quadriceps est la propriété musculaire la plus évaluée dans la MPOC, notamment en raison de ses propriétés diagnostics et de sa facilité d'évaluation [17, 96]. Toutefois, est-elle vraiment la propriété musculaire la plus impliquée dans la réalisation des tests de terrain ? En effet, quelques évidences chez les patients atteints de MPOC et chez les personnes âgées indiquaient que l'endurance ou la puissance du quadriceps contribuent davantage à la réalisation du TDM6 [185]. De ce constat est née la première étude de cette thèse (**Chapitre III**), dont le protocole de recherche incluait des mesures originales de l'endurance musculaire sur dynamomètre électronique mais aussi de la puissance du quadriceps par le biais d'un test fonctionnel (5STS).

Dans un premier temps, les résultats de l'étude indiquaient que la force, la puissance et l'endurance du quadriceps contribuent toutes de façon individuelle à la réalisation du TDM6 et du 1STS chez des patients atteints de MPOC légère à sévère. Toutefois, la puissance du quadriceps et notamment celle mesurée au cours du 5STS, était celle qui contribue le plus dans la performance de ces deux tests. Par ailleurs, une dichotomie entre les protocoles statiques (isométrique) et les protocoles dynamiques (isocinétique et isotonique) a permis de mettre en évidence que, comparativement aux mesures statiques de la force ou de l'endurance du quadriceps, les protocoles dynamiques contribuaient davantage à la performance au TDM6 ou au 1STS. Ce résultat était toutefois peu surprenant, puisque les deux tests fonctionnels engagent des contractions musculaires dynamiques au cours de leur réalisation.

Cette étude a mis en évidence plusieurs aspects pertinents pour les cliniciens œuvrant auprès des patients atteints de MPOC. Premièrement, même si l'ATS et l'ERS recommandent la mesure isométrique de la force, l'évaluation dynamique de la fonction musculaire devrait être davantage envisagée dans les milieux cliniques car elle semble être plus pertinente dans la réalisation des tests de terrain. Certes, l'endurance musculaire a été évaluée sur un dynamomètre électronique limitant son évaluation dans les milieux cliniques, néanmoins des protocoles plus simples utilisant un dynamomètre manuel sont également validés dans la MPOC [168]. Par ailleurs, bien que très peu évaluée notamment dans un contexte de réadaptation respiratoire, nos résultats confirment la pertinence de l'évaluation de la puissance du quadriceps chez des patients atteints de MPOC. L'évaluation de la puissance des membres inférieurs semble pouvoir être réalisée avec un outil très simple tel que le 5STS, qui est par ailleurs, facilement applicable au domicile des patients.

Les modèles de prédiction présentés dans le **Chapitre III** ne permettaient pas d'expliquer dans la même mesure la variance du TDM6 et la variance du 1STS. Les variables caractéristiques individuelles de base telles que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la dyspnée et le VEMS influencent la performance au TDM6 [161, 406] et, collectivement, elles expliquaient 50 % de sa variance. Par contre, ces mêmes variables n'expliquaient que 24 % de la variance du 1STS. Le 1STS n'étant utilisé que depuis seulement quelques années dans la MPOC, son utilité et sa signification ne sont pas aussi bien documentées que celles

du TDM6. D'autres études doivent être menées pour mieux comprendre la place du 1STS comme outil d'évaluation et de prédiction dans la MPOC.

Le 1STS test de capacité maximale à l'exercice, test de tolérance à l'effort ou test de capacité fonctionnelle ?

Cette question est une des problématiques centrales de la thèse et qui fait toujours objet de discussions puisque la littérature scientifique attribue au 1STS ces trois concepts à tour de rôle. Initialement, les tests de lever de chaise, incluant le 1STS étaient utilisés pour évaluer la capacité fonctionnelle des personnes âgées. Toutefois, en raison de ses consignes indiquant au participant de réaliser un maximum de lever de chaise en 60 secondes, le système cardiorespiratoire est fortement engagé au cours du 1STS comparativement aux autres tests de lever de chaise comme le 5STS par exemple. Une seule étude a rapporté les données cardiorespiratoires au cours du 1STS chez des patients atteints de MPOC modérée et suggéré qu'il était un exercice sous-maximal et que par conséquent, il n'évaluait pas la capacité maximale à l'exercice des patients atteints de MPOC [249]. Cependant, dans cette étude, la réponse cardiorespiratoire au 1STS n'était pas directement comparée à celle d'une épreuve d'effort maximale et il n'y avait pas de groupe témoin. L'étude présentée dans le **Chapitre IV** visait à mieux comprendre la contribution du système cardiorespiratoire dans la limitation de la performance au 1STS.

Dans un premier temps, les résultats ont indiqué que pour les patients atteints de MPOC, le 1STS est un exercice de haute intensité qui engendre de l'hyperinflation dynamique, une atteinte des réserves ventilatoire et un stress cardiorespiratoire important sur une très courte période. Cette courte période n'était par ailleurs, pas suffisante pour que les patients atteignent la maximalité de leur système respiratoire. En effet, la $\dot{V}O_2$ des patients continuait d'augmenter à la fin du 1STS (*overshoot* de $\dot{V}O_2$) de telle sorte que la $\dot{V}O_2$ pic atteinte en période de récupération était significativement plus élevée que la $\dot{V}O_{2max}$ obtenue au cours de l'EFX. Cette cinétique de récupération était différente de celle des sujets témoins. Par ailleurs, la cinétique de récupération de la SpO_2 était également retardée avec un pic de désaturation pouvant arriver jusqu'à 30 secondes après la fin du 1STS chez certains patients. Bien que la réponse du système respiratoire des patients semblait être maximale et qu'ils

présentaient des limitations cardiorespiratoires similaires à celles de l'EFX, il est difficile de valider le 1STS comme un test mesurant la capacité maximale à l'exercice. En effet, l'atteinte de la maximalité de la réponse cardiorespiratoire lors de la période de récupération questionne sur le caractère physiologique du 1STS. En aucun cas ces résultats indiquent que le 1STS est un test de terrain qui peut remplacer l'EFX pour évaluer la capacité maximale à l'exercice des patients atteints de MPOC sévère.

Cette étude est toutefois pertinente pour les cliniciens œuvrant auprès des patients atteints de MPOC. En effet, l'ensemble de nos résultats indiquent que le stress cardiorespiratoire engendré par le 1STS ne doit pas être sous-estimée chez les patients atteints de MPOC sévère. Le retard dans la récupération des paramètres physiologiques questionne même sur la sécurité de son utilisation en milieu clinique. Il en résulte que le 1STS devrait être administré dans un environnement sécuritaire et avec une surveillance étroite de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la SpO₂ et des symptômes de perception d'effort, y compris pendant la période de récupération. Par ailleurs, les résultats montrent que comme pour le TDM6, le concept de test de terrain ne fait pas toujours référence à des exercices sous-maximaux, notamment chez les patients atteints de MPOC sévère. La terminologie donnée au 1STS pourra donc varier en fonction de la population étudiée.

En conclusion, tout comme le TDM6, le 1STS est un test de terrain qui utilise une activité fonctionnelle et qui renseigne sur la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC. Le terme « *functional exercise capacity test* » utilisé par la littérature anglophone semble être le terme le plus approprié aujourd'hui pour caractériser le 1STS.

La dysfonction des muscles locomoteurs est-elle un facteur limitant la performance au 1STS ?

Au-delà des limitations cardiorespiratoires, la dysfonction musculaire et notamment les modifications des caractéristiques morphologiques et du métabolisme oxydatif amenant à une fatigue musculaire précoce des muscles locomoteurs, joue un rôle central dans la limitation de la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC [148, 153, 407]. Les études

présentées dans les **Chapitre IV et V** visaient à mieux comprendre l'implication du système musculaire dans la réalisation du 1STS.

Dans un premier temps (**Chapitre IV**), la mesure de la tension de secousse du quadriceps par stimulation magnétique du nerf fémoral a mis en évidence la présence de fatigue contractile à la suite du 1STS, chez 10 des 14 patients atteints de MPOC sévère et chez 5 des 12 sujets témoins. La proportion de patients atteints de MPOC qui présentaient de la fatigue contractile à la suite du 1STS était plus grande que ce qui a été observé chez les individus sains (71 % versus 42 %), ce qui a pu contribuer à la plus faible performance des patients. En accord avec ces résultats, la fatigue subjective (échelle de Borg) dans les jambes à la fin du 1STS, était deux fois plus élevée chez les patients par rapport aux sujets témoins.

Dans un second temps (**Chapitre V**), les changements d'oxygénation et des signaux électromyographiques du quadriceps ont été mesurés au cours du 1STS et pendant la phase de récupération post effort, chez les mêmes patients atteints de MPOC sévère, et les mêmes sujets témoins. Les résultats mécanistiques et physiologiques de cette étude sont riches et ont permis d'accroître le socle de connaissances concernant l'implication de la fonction musculaire dans la réalisation du 1STS chez les patients atteints de MPOC. Premièrement, le découpage cycle par cycle des signaux électromyographiques, a mis en évidence que les patients atteints de MPOC sévère développent une décélération progressive au cours du 1STS, qui conduit à un travail total inférieur à celui des sujets témoins. Cette décélération, uniquement observée chez les patients atteints de MPOC, peut être la résultante d'une sollicitation cardiorespiratoire trop importante (**Chapitre IV**) et/ou de l'apparition de fatigue musculaire. En outre, les signaux électromyographiques du quadriceps, et en particulier la diminution de la fréquence médiane observée au cours de la seconde moitié du 1STS, reflète une adaptation de l'envoi d'un potentiel d'action par le système nerveux central, suggérant l'apparition de fatigue musculaire chez les patients atteints de MPOC.

Toutefois, contrairement à ce qui avait été démontré dans la littérature [224, 225], les patients atteints de MPOC sévère ne présentaient pas d'altération dans les variations d'oxygénation et de désoxygénation du quadriceps au cours du 1STS. Les résultats suggéraient que le flux sanguin apporté au quadriceps et l'extraction en oxygène par ce même muscle, étaient similaires entre les patients atteints de MPOC sévère et les sujets témoins au cours du 1STS,

même lorsque les données étaient corrigées pour le travail réalisé. La brève durée de ce test, l'implication d'autres muscles locomoteurs dans sa réalisation (tibial antérieur, moyen fessier, ischio-jambier), ainsi que la bonne préservation de la fonction musculaire du quadriceps (pas de différence dans la CMV des patients versus les sujets témoins), pourraient expliquer ces résultats. Cependant, chez les patients atteints de MPOC sévère, les variations d'oxygénation du quadriceps au cours de la récupération post 1STS étaient caractérisées par un *overshoot* d'oxygénation possiblement provoquée par l'hyperémie observée, et par une augmentation de l'extraction de l'oxygène par le quadriceps, concomitante à l'*overshoot* de $\dot{V}O_2$ mis en évidence dans l'étude précédente. L'ensemble de ces éléments suggèrent donc une altération des mécanismes physiologiques mis en place au cours de la récupération d'un effort de haute intensité tel que le 1STS chez les patients atteints de MPOC.

En conclusion, il reste difficile de savoir qui du système cardiorespiratoire ou du système musculaire est davantage responsable de la limitation de la performance au 1STS. Au vu de l'important stress cardiorespiratoire mis en évidence au cours du 1STS, il est fort probable que les patients atteints de MPOC soient davantage limités par la dysfonction de leur système cardiorespiratoire ; néanmoins la présence de fatigue musculaire pendant le 1STS et après sa réalisation ainsi que l'*overshoot* d'oxygénation et de désoxygénation observé dans le quadriceps pendant la période de récupération, suggèrent que la dysfonction musculaire contribue également à la limitation du 1STS chez les patients atteints de MPOC sévère.

Des éléments complémentaires pouvant jouer un rôle dans la limitation de la tolérance à l'effort mériteraient d'être évalués au cours du 1STS. Par exemple, la mesure du débit cardiaque et de l'oxygénation d'un muscle respiratoire accessoire tel que le scalène ou le sterno-cléido-mastoïdien, permettrait de renseigner sur l'éventuelle compétition de redistribution du flux sanguin entre les muscles locomoteurs et les muscles respiratoires au cours du 1STS.

Les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique sont-ils plus à risque de développer un syndrome de fragilité ?

Le tableau clinique (dyspnée, activité physique quotidienne, force musculaire, qualité de vie) des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique est significativement dégradé par rapport aux patients présentant une forme moins sévère de la maladie [94, 125]. Par conséquent, c'est sans surprise que nous avons observé une plus grande proportion de patients fragiles dans le **Chapitre VI** (43 %), par rapport aux données disponibles chez les patients atteints de MPOC modérée à sévère (25 %) [291]. Les patients de cette étude étaient évalués à leur entrée dans un programme de réadaptation respiratoire réalisé à domicile. Au-delà du tableau clinique dégradé, un biais de recrutement pourrait également expliquer la plus grande proportion de patients fragiles. En effet, au moment de la prescription du programme de réadaptation respiratoire par le médecin, le patient avait le choix entre une réadaptation à domicile ou en centre hospitalier. Il est possible que les patients fragiles, ayant des difficultés de mobilité et une faible tolérance à l'effort, aient choisi préférentiellement la réadaptation à domicile.

De plus, il est important de souligner que sur les 44 participants, seulement quatre ne présentaient aucun critère de fragilité au début du programme, portant à plus de 90 % le taux de patients pré-fragiles et fragiles. Par ailleurs, les patients fragiles étaient davantage anxieux, dépressifs et fatigués et leur tolérance à l'effort, capacité fonctionnelle et activités physiques quotidiennes étaient diminuées par rapport à leurs homologues non-fragiles.

L'ensemble de ces résultats met en évidence le lourd fardeau clinique que porte les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique quand ils débutent une réadaptation respiratoire. Il devient donc urgent d'intégrer dans ces programmes une évaluation de la fragilité, ne serait-ce que dans cette population spécifique, afin d'individualiser l'intervention aux besoins spécifiques des patients.

Les tests de capacité fonctionnelle peuvent-ils détecter les patients atteints de MPOC à risque de fragilité ?

De récentes publications ont démontré la pertinence de la vitesse de marche, du SPPB et du TUG pour détecter les personnes âgées à risque de fragilité [274, 278, 279]. Dans l'étude présentée dans le **Chapitre VI**, les analyses statistiques et notamment les courbes ROC utilisées n'ont pas confirmé les précédents résultats chez les personnes âgées. En effet, avec une aire sous la courbe inférieure à 70, ni le SPPB ni le TUG ne semblaient être de bons outils pour détecter la fragilité physique chez les patients atteints de MPOC. Bien que les patients de l'étude présentaient une forme sévère de la maladie avec de l'insuffisance respiratoire chronique, leur capacité fonctionnelle n'était pas si altérée. Par exemple, la performance au TUG était en moyenne de moins de 10 secondes dans notre étude, comparativement à celle de Savva et al. [278], dans laquelle la performance moyenne des personnes âgées était de 12 secondes. La bonne préservation des capacités fonctionnelles pourrait expliquer pourquoi nos travaux ne confirment pas ceux de la littérature. Des études supplémentaires avec une plus grande taille d'échantillon permettant une stratification en fonction de la sévérité de l'atteinte fonctionnelle mais aussi en fonction de la sévérité de la MPOC, pourraient être pertinentes.

Par ailleurs, toujours dans l'objectif de mieux comprendre l'utilité des tests de capacité fonctionnelle, nous avons mis en évidence que, parmi les critères de fragilité physique, la vitesse de marche sur 4 mètres était le principal contributeur au score total. Une faible vitesse de marche était par ailleurs le seul critère de fragilité non retrouvé chez les patients non-fragiles. Toutefois, les courbes ROC n'ont pas pu être tracées car l'inclusion du test de marche de 4 mètres dans les critères de fragilité constitue un biais méthodologique. Néanmoins, les analyses *odd ratio* ont démontré qu'une vitesse de marche $\leq 0,8$ m/s multipliait par 10 la probabilité des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique d'être physiquement fragiles. Ces résultats confirment l'importance de la vitesse de marche comme marqueur du statut de fragilité dans cette population, et renforcent la pertinence de son évaluation dans les milieux cliniques.

La réadaptation respiratoire est-elle efficace pour améliorer la capacité fonctionnelle, la tolérance à l'effort et le syndrome de fragilité des patients atteints de MPOC sévère et d'insuffisance respiratoire chronique ?

Comme mentionné précédemment, dans les faits tous les patients atteints de MPOC, peu importe leur stade de sévérité, peuvent avoir accès à la réadaptation respiratoire. Toutefois, la réalité clinique est-elle que très peu d'études ont documenté l'efficacité de cette intervention chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique. Pourtant, les études disponibles démontraient des bénéfices sur la dyspnée, la qualité de vie et la tolérance à l'effort à la suite d'un programme de réadaptation respiratoire chez des patients sous oxygénothérapie de longue durée et/ou ventilation non-invasive au long cours [125, 392, 393]. L'étude 4 de cette thèse, rapportait que près de la moitié des patients atteints de MPOC sévère et d'insuffisance respiratoire chronique présentait un syndrome de fragilité physique à leur entrée dans le programme de réadaptation respiratoire à domicile, et que le tableau clinique de ces patients fragiles était caractérisé par une diminution de leurs capacités physiques. Ce tableau clinique altéré pourrait limiter la participation et l'efficacité de la réadaptation respiratoire. Par conséquent, l'étude présentée dans le **Chapitre VII** visait dans un premier temps à renseigner l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile chez les patients atteints de MPOC sévère et d'insuffisance respiratoire chronique.

Le principal résultat de cette étude interventionnelle prospective est que huit semaines de réadaptation respiratoire à domicile ont été efficaces pour améliorer la capacité fonctionnelle, le statut de fragilité, la qualité de vie et le score de fatigue des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique. Par ailleurs, cette étude complète celle de Maddocks et al [292] réalisée chez des patients atteints de MPOC modérée, et montre qu'à la suite de la réadaptation respiratoire, le syndrome de fragilité physique était amélioré chez près de 80 % des patients initialement fragiles. Ces patients initialement fragiles migraient dans la plupart des cas (61%) vers un statut pré-fragile ; néanmoins quelques patients (17%) migraient directement vers un statut robuste à la suite de l'intervention, démontrant la grande réversibilité du statut de fragilité et la possibilité d'intervention.

L'intervention à domicile n'a cependant pas permis l'amélioration à court terme de la tolérance à l'effort, mesurée avec le TS6. Des études récentes suggèrent que le

réentraînement à l'effort réalisé à domicile est moins efficace que celui réalisé dans les programmes de réadaptation hospitaliers pour améliorer la tolérance à l'effort des patients [320, 364]. L'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de confirmer ces précédentes observations, et bien que l'ensemble des participants ait reçu les mêmes consignes de base pour le réentraînement à l'effort, une seule séance par semaine était supervisée et les autres séances de la semaine réalisées en autonomie n'étaient pas consignées dans un cahier d'exercices, constituant une limitation à l'étude.

Le suivi des patients à leur domicile, six mois après la fin de l'intervention est une originalité de cette étude. Les résultats indiquaient que l'ensemble des améliorations observées à court terme étaient également maintenues sur le suivi à moyen terme (six mois après la fin de l'intervention). Le maintien des bénéfices à moyen et long terme est un résultat mitigé dans la littérature [381, 384, 385]. La réalisation de l'ensemble du programme de réadaptation respiratoire au domicile des patients, incluant les évaluations initiales et de suivi, est une autre originalité de cette étude, qui a pu favoriser le maintien des bénéfices à moyen terme observé dans notre étude.

En raison de l'importante proportion de patients initialement fragiles à l'entrée dans le programme, le deuxième objectif de l'étude était de renseigner l'évolution des différents paramètres étudiés chez les patients initialement fragiles et les patients non-initialement fragiles. À nouveau, nous avons confirmé les résultats de Maddocks et al [292], en montrant que le fait d'être physiquement fragiles n'empêchait pas les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique de tirer des bénéfices des huit semaines de réadaptation. En effet, les patients qui étaient physiquement fragiles avant l'intervention ont amélioré leur capacité fonctionnelle, leur force de préhension, leurs symptômes d'anxiété et de dépression, leur qualité de vie liée et leur fatigue générale à court et moyen terme après la réadaptation respiratoire. De plus, les bénéfices sur la qualité de vie, la fatigue générale et les symptômes d'anxiété et de dépression observés chez les patients fragiles, n'ont pas été observés chez les participants qui n'étaient pas initialement fragiles.

L'ensemble des résultats indique que les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique ne doivent pas être écartés des programmes de réadaptation respiratoire, car malgré leur tableau clinique dégradé, ils peuvent tirer des bénéfices de l'intervention et ainsi

améliorer leur autonomie fonctionnelle et qualité de vie. Il devient par ailleurs urgent d'évaluer le syndrome de fragilité physique dans cette population spécifique à leur entrée en réadaptation respiratoire, afin d'orienter les autres évaluations (la tolérance à l'effort n'est peut-être pas l'évaluation la plus appropriée pour les patients fragiles), et d'individualiser le réentraînement physique et l'accompagnement psycho-social.

2. Perspectives

Les résultats des travaux de cette thèse participent à l'intérêt croissant porté aux tests de terrain pour évaluer la tolérance à l'effort, mais aussi porté à la capacité fonctionnelle et au syndrome de fragilité physique chez les patients atteints de MPOC. La thèse porte une attention particulière sur le 1STS, dont l'utilisation est aujourd'hui fréquente chez les cliniciens œuvrant auprès de patients atteints de maladies chroniques. L'avancée technologique, mais aussi le contexte sanitaire de la COVID-19 suggèrent que les tests de terrain et les tests de capacité fonctionnelle et de fragilité physique seront des outils précieux pour la réadaptation respiratoire de demain. Des pistes de recherche émergeant des travaux présentés dans la thèse, de même que les perspectives cliniques qui en découlent seront abordées dans les paragraphes suivants.

1. Validation du test de stepper de six minutes comme outil de mesure de la tolérance à l'effort.

Les trois premières études de cette thèse ont participé à la construction d'un socle solide de connaissances pour l'utilisation clinique du 1STS. Ce même type d'évaluation devrait être reproduit pour les tests de terrain nouvellement développés afin de valider leur utilisation comme outils de mesure de la tolérance à l'effort dans la MPOC. C'est le cas par exemple du TS6, récemment bâti en France sur le même construit que le TDM6, et pour lequel les informations sur son utilisation sont parcellaires. Pourtant, à l'opposé du TDM6 qui nécessite un long couloir de marche, l'atout principal du TS6 est de pouvoir être réalisé dans un espace restreint et à faible coût. Toutefois sa validation en tant que mesure de la tolérance à l'effort

chez des patients MPOC ne repose que sur une étude évaluant les corrélations entre le nombre de pas (*step*) au TS6 et la $\dot{V}O_{2max}$ au cours d'une EFX sur ergocycle [247].

Pour favoriser son développement et son utilisation en clinique, les paramètres cardiorespiratoires au cours du TS6 et les facteurs limitants sa réalisation doivent être évalués selon le même procédé que celui présenté dans le **Chapitre IV**. La réponse physiologique au cours du TS6 devrait davantage s'apparenter à celle du TDM6 comparativement à celle d'une EFX, et par conséquent le TS6 devrait être validé comme un test de terrain mesurant la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC, sans que la maximalité du système cardiorespiratoire ne soit forcément atteinte au cours de sa réalisation.

2. Faisabilité et validité de l'évaluation de la tolérance à l'effort et de la capacité fonctionnelle en supervision à distance.

Et si la réadaptation respiratoire de demain se réalisait au domicile des patients avec une supervision à distance ? Ce type d'intervention appelé téléadaptation n'a pas attendu la pandémie de la COVID-19 pour faire son apparition dans la littérature scientifique. Les premières études de faisabilité sont néanmoins récentes (un peu moins de 10 ans) [408-410]. Les moyens utilisés pour dispenser un programme en téléadaptation sont vastes et peuvent aller d'un simple suivi téléphonique hebdomadaire à un suivi plus complexe avec des interactions et rétroactions sur des plateformes en ligne [411]. La téléadaptation est sécuritaire et permet une amélioration à court terme de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort, similaire à celle d'une réadaptation traditionnelle en centre hospitalier [411]. La téléadaptation n'a pas pour objectif de remplacer les interventions plus traditionnelles, toutefois elle peut être un outil supplémentaire pour diversifier l'offre de prise en charge et ouvrir l'accès aux patients isolés ou qui ne peuvent se déplacer dans un centre hospitalier.

Cependant, les visites d'évaluations au début et à la fin de la téléadaptation sont dans la majorité des cas réalisées dans les laboratoires de recherches ou dans les milieux hospitaliers, et dans de très rares cas au domicile du participant, mais avec une supervision directe d'un professionnel de la téléadaptation. Par conséquent comment évaluer le participant lorsque les centres de réadaptations sont fermés ou que les visites à domicile ne sont pas

envisageables ? Certains tests de terrain et de mesure de la capacité fonctionnelle présentés dans cette thèse pourraient être une alternative intéressante pour évaluer la tolérance à l'effort et les capacités fonctionnelles par le biais d'une supervision indirecte avec assistance vidéo. Pour cela, la faisabilité et la sécurité de ce type d'évaluation doivent être évaluées. Une étude simple de deux visites randomisées avec soit une supervision directe (le professionnel est au domicile du patient) soit une supervision indirecte (à distance avec une assistance vidéo) pourrait être mise en place et répondre à cette problématique de plus en plus pressante. Les tests de terrain et de capacité fonctionnelle (test de lever de chaise, test d'équilibre, test de marche sur une courte distance, test d'escalier) présentent l'avantage de ne nécessiter aucun outil spécifique. L'utilisation d'un saturomètre et d'une échelle de Borg serait, néanmoins indispensables pour évaluer le caractère sécuritaire de ces tests. Par ailleurs, ce type d'évaluation par supervision à distance pourrait également faciliter la réalisation de visites d'évaluations intermédiaires lors d'une longue période de suivi à la suite d'un programme de réadaptation respiratoire.

3. Intégrer la puissance musculaire dans les programmes de réadaptation respiratoire.

L'étude présentée dans le **Chapitre III** a mis en évidence l'importance de la puissance des muscles locomoteurs dans la réalisation des tests de terrain. Ce résultat, associé à ce qui est connu chez les personnes âgées, soit que la puissance musculaire est la fonction musculaire la plus impliquée dans la réalisation des activités physiques quotidiennes et dans le syndrome de fragilité physique [179, 358], indiquent qu'il est temps de s'intéresser davantage à cette propriété musculaire dans la MPOC.

La première étape serait de développer et de standardiser une évaluation de la puissance du quadriceps qui soit simple et réalisable en clinique. Plusieurs protocoles utilisant des bancs de musculation et des jauges de force existent déjà [412] mais ils n'ont cependant pas été validés chez les patients atteints de MPOC et sont rarement disponibles au domicile des patients. Pour cela, les tests de lever de chaise tels que le 5STS, semblent être une alternative intéressante. Bien que l'utilisation du 5STS pour mesurer la puissance des muscles

locomoteurs doit faire l'objet d'une validation dans la MPOC, elle pourrait permettre la généralisation de la mesure de la puissance musculaire dans les milieux cliniques.

Au-delà de son évaluation, ce sont les programmes de réentraînement et en particulier les exercices de renforcement musculaire, qui mériteraient d'intégrer l'amélioration de la puissance musculaire des membres locomoteurs dans les objectifs du programme de réadaptation respiratoire. Ce type de réentraînement pourrait être particulièrement bénéfique aux patients fragiles, comme l'ont démontré de récentes études réalisées chez les personnes âgées [358, 359, 413].

4. Valider l'efficacité de la réadaptation respiratoire chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique par un essai clinique randomisé.

Comme mentionné en introduction de la thèse et dans le **Chapitre VII**, bien que nettement moins documentée que pour les formes modérées de la maladie, la réadaptation respiratoire est faisable et efficace pour améliorer la qualité de vie, la dyspnée et la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique [392, 393]. Toutefois, le principal défi avec cette population à risque élevé de fragilité, est d'améliorer leur taux de participation et d'abandon dans les programmes de réadaptation respiratoire. La réadaptation respiratoire à domicile, incluant les évaluations initiales et de suivi, l'entraînement physique et l'éducation thérapeutique pourrait être une alternative intéressante pour améliorer la participation et l'adhérence des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique. Toutefois, à ce jour, les évidences de l'efficacité de ce type d'intervention n'ont pas été documentées dans la MPOC. Pour répondre à cette problématique, un essai clinique randomisé serait pertinent. L'étude serait composée de deux groupes de patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique : un groupe bénéficierait d'une intervention complètement réalisée à domicile (évaluations + programme) et l'autre groupe, dit contrôle, bénéficierait d'une réadaptation respiratoire en ambulatoire. Afin d'assurer une évaluation similaire dans les deux groupes, des outils de mesure de la fonction musculaire, de la tolérance à l'effort et de la capacité fonctionnelle réalisables à domicile devront être choisis. Plusieurs outils de mesure présentés dans cette thèse seront alors pertinents.

3. Conclusion générale

En somme, les trois premières études de cette thèse ont permis de contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques en ce qui concerne la contribution des différentes propriétés cliniques du quadriceps dans la réalisation des tests de terrain, ainsi que concernant les mécanismes limitants la réalisation du 1STS chez les patients atteints de MPOC sévère. En détails, les éléments pertinents sont les suivants :

- Parmi les différentes propriétés cliniques du quadriceps (force, puissance, endurance, fatigue), la puissance musculaire est celle qui contribue le plus dans la réalisation des tests de terrain tels que le TDM6 et le 1STS.
- Le 1STS est un test de terrain de haute intensité qui engendre de l'hyperinflation dynamique, une atteinte des réserves ventilatoire et un stress cardiorespiratoire quasi-maximal sur une très courte période. Le retard dans la récupération des paramètres cardiorespiratoire à la suite du 1STS, démontre la pertinence clinique de surveiller sa période de récupération.
- Au-delà des limitations cardiorespiratoires, la fatigue musculaire du quadriceps, mise en évidence au cours du 1STS (diminution de la fréquence médiane) et à la suite de sa réalisation (diminution de la tension de secousse maximale), peut également expliquer la limitation de la performance au 1STS chez les patients atteints de MPOC sévère comparativement aux sujets témoins.

Par la suite, les deux dernières études conduites chez des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique, ont contribué à l'avancement des connaissances scientifiques en ce qui concerne la proportion de patients présentant un syndrome de fragilité, et l'efficacité d'un programme de réadaptation respiratoire à domicile sur la capacité fonctionnelle et le syndrome de fragilité de ces patients. En détails, les éléments suivants ont été mis en lumière :

- Une grande proportion des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique présente un syndrome de fragilité physique à leur entrée dans un programme de réadaptation respiratoire. Ces patients fragiles sont caractérisés par des symptômes d'anxiété et de dépression plus élevés, ainsi qu'une activité physique quotidienne, une tolérance à l'effort et une capacité fonctionnelle diminuées par rapport à leurs homologues non-fragiles.
- La capacité fonctionnelle, le syndrome de fragilité physique et la qualité de vie des patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique sont améliorées à court et moyen terme par un programme de réadaptation respiratoire à domicile de huit semaines.
- La fragilité physique n'est pas un obstacle pour tirer bénéfice de la réadaptation respiratoire; au contraire, les patients qui étaient physiquement fragiles avant l'intervention ont amélioré leur capacité fonctionnelle, leur force de préhension, leurs symptômes d'anxiété et de dépression, leur qualité de vie et leur fatigue générale à court et moyen terme après le programme de réadaptation respiratoire.

En somme, cette thèse a mis en évidence l'utilité clinique des tests de terrain, tels que le 1STS, pour évaluer la tolérance à l'effort des patients atteints de MPOC sévère ; et l'importance d'évaluer la fragilité physique chez les patients atteints de MPOC et d'insuffisance respiratoire chronique afin de personnaliser l'approche de la réadaptation respiratoire et d'aider les patients à retrouver un état plus robuste après l'intervention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256-1276.
2. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(5): 993-1013.
3. Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(5): 1017-1025.
4. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, Burgos F, Gistau C, Foschino Barbaro MP, Celli B, O'Donnell DE, Agusti A. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; 72(2): 117-121.
5. GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. 2019.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *american journal respiratory critical care medicine* 1994; 152: 1107-1136.
7. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62(3): 237-241.
8. Pinto-Plata V, Cote C, Cabra LH, al. e. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. . *European Respiratory Journal* 2004; 23: 28-33.
9. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 544-549.
10. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R, Tal-Singer R, Kawata A, Merrill D, Rennard S, Consortium CBQ. The 6-Minute-Walk Distance Test as a

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(12): 1483-1493.

11. 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; 28(3): 523-532.

12. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Ciuchete A, Clement G, Matran R, Amouyel P, Edme JL, Dauchet L. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-1561.

13. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I, Global Health Epidemiology Reference G. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.

14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG, Team P. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-1881.

15. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743-800.

16. Organization WH. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. [cited 2020 31 december]; Available from:

17. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2): 629-634.

18. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134(4): 746-752.

19. Yohannes AM, Raue PJ, Kannelopoulos D, McGovern A, Sirey JA, Kiesses DN, Banerjee S, Seirup JK, Novitch RS, Alexopoulos GS. Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Severe COPD and Major Depression Admitted to a Rehabilitation Hospital. *Chest* 2016; 149(2): 467-473.
20. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR, Committee on Nonsmoking Copd E, Occupational Health A. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
21. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 3-10.
22. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 543-550.
23. Zhang Y, Wang L, Mutlu GM, Cai H. More to Explore: Further Definition of Risk Factors for COPD - Differential Gender Difference, Modest Elevation in PM2.5, and e-Cigarette Use. *Front Physiol* 2021; 12: 669152.
24. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, Rushton L, Cullinan P. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; 54(1).
25. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-421.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-2236.
27. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435-459.

28. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, Roberts CM. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 113-121.
29. Lange P, Celli B, Agusti A, Boje Jensen G, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-122.
30. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645-1648.
31. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2): 459-467.
32. Janson C, Nwaru BI, Wiklund F, Telg G, Ekstrom M. Management and Risk of Mortality in Patients Hospitalised Due to a First Severe COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2673-2682.
33. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160(17): 2653-2658.
34. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62(3): 198-199.
35. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 420-428.
36. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
37. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, Bouillon R, Decramer M. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 58(9): 752-756.
38. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 113-118.

39. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, Coxson HO, Cogswell S, Storness-Bliss C, Corry DB, Kheradmand F. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13(5): 567-569.
40. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 16-27.
41. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019; 74(5): 439-446.
42. Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 621-632.
43. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1207-1224.
44. Maury J, Gouzi F, De Rigala P, Herauda N, Pincemail J, Pomiès P, Mercier J, Préfaut C, Hayot M. Profil des marqueurs du stress oxydant systémique et implication dans la tolérance à l'effort des BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2014; 31(1): 40-41.
45. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S49-52.
46. Scano G, Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F. Respiratory muscle energetics during exercise in healthy subjects and patients with COPD. *Respir Med* 2006; 100(11): 1896-1906.
47. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 904-912.
48. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. . *Revue des maladies respiratoires* 2010; 27: 1254-1266.

49. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55(1 Pt 1): 1-7.
50. 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; 40(2): 343-366.
51. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, et al. Evaluation of CLtIPSEi. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
52. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciurba FC, Stoller JK, Thomashow BM, Turino GM. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med* 2009; 122(4): 348-355.
53. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med* 2000; 94(6): 589-596.
54. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, et al. American Thoracic Society Committee on D. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(4): 435-452.
55. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, Lansing R, Ekstrom M, Currow DC. Breathlessness despite optimal pathophysiological treatment: on the relevance of being chronic. *Eur Respir J* 2017; 50(3).
56. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; 4(3): 225-236.
57. Hanania NA, O'Donnell DE. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1127-1138.

58. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014; 9(1): e85540.
59. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020; 37(1): 41-60.
60. Beaumont M, Couturaud F, Jegou F, Pichon R, Le Ber C, et al. Validation of the French version of the London Chest Activity of Daily Living scale and the Dyspnea-12 questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1399-1405.
61. Stoeckel MC, Esser RW, Gamer M, Buchel C, von Leupoldt A. Brain Responses during the Anticipation of Dyspnea. *Neural Plast* 2016; 2016: 6434987.
62. Chabot F, Zysman M, Perrin J, Mercy M, Guillaumot A, Gomez E, Kheir A, Chaouat A. [Impact of COPD: from disability to exacerbations]. *Presse Med* 2014; 43(12 Pt 1): 1353-1358.
63. Ramon MA, Ter Riet G, Carsin AE, Gimeno-Santos E, Agusti A, et al. Group P-CS. The dyspnoea-inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur Respir J* 2018; 52(3).
64. Jones R, Muyinda H, Nyakoojo G, Kirenga B, Katagira W, Pooler J. Does pulmonary rehabilitation alter patients' experiences of living with chronic respiratory disease? A qualitative study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2375-2385.
65. Peters JB, Heijdra YF, Daudey L, Boer LM, Molema J, Dekhuijzen PN, Schermer TR, Vercoulen JH. Course of normal and abnormal fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and its relationship with domains of health status. *Patient Educ Couns* 2011; 85(2): 281-285.
66. Goertz YMJ, Spruit MA, Van 't Hul AJ, Peters JB, Van Herck M, et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619878128.

67. Small S, Lamb M. Fatigue in chronic illness: the experience of individuals with chronic obstructive pulmonary disease and with asthma. *J Adv Nurs* 1999; 30(2): 469-478.
68. Kouijzer M, Brusse-Keizer M, Bode C. COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective. *Respir Med* 2018; 141: 47-51.
69. Spruit MA, Vercoulen JH, Sprangers MAG, Wouters EFM, consortium FA. Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7): 542-544.
70. Baghai-Ravary R, Quint JK, Goldring JJ, Hurst JR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103(2): 216-223.
71. Paddison JS, Effing TW, Quinn S, Frith PA. Fatigue in COPD: association with functional status and hospitalisations. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 565-570.
72. Kapella MC, Larson JL, Patel MK, Covey MK, Berry JK. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2006; 55(1): 10-17.
73. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127(4): 1205-1211.
74. Ninot G. [Anxiety and depression in COPD: a review]. *Rev Mal Respir* 2011; 28(6): 739-748.
75. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care* 2013; 58(5): 858-866.
76. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 345-349.
77. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137(2): 341-347.

78. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(2): 80-86.
79. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, Hanania NA, Anxiety AWPo, Depression in C. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134(4 Suppl): 43S-56S.
80. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodriguez Carballeira M, Heredia JL, Garau J. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73(3): 311-317.
81. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2101-2107.
82. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. *Chest* 1985; 87(1): 35-38.
83. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 454-475.
84. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(8): 1575-1581.
85. Cavalheri V, Straker L, Gucciardi DF, Gardiner PA, Hill K. Changing physical activity and sedentary behaviour in people with COPD. *Respirology* 2016; 21(3): 419-426.
86. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-977.

87. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Benzo R, Andre D, Weisman I, Decramer M. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med* 2010; 104(7): 1005-1011.
88. Schneider LP, Furlanetto KC, Rodrigues A, Lopes JR, Hernandez NA, Pitta F. Sedentary Behaviour and Physical Inactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Two Sides of the Same Coin? *COPD* 2018; 15(5): 432-438.
89. Furlanetto KC, Donaria L, Schneider LP, Lopes JR, Ribeiro M, Fernandes KB, Hernandez NA, Pitta F. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care* 2017; 62(5): 579-587.
90. Mesquita R, Spina G, Pitta F, Donaire-Gonzalez D, Deering BM, et al. Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2017; 14(3): 256-269.
91. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129(3): 536-544.
92. Hartman JE, Boezen HM, de Greef MH, Ten Hacken NH. Physical and psychosocial factors associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(12): 2396-2402 e2397.
93. Mesquita R, Nakken N, Janssen DJ, van den Bogaart EH, Delbressine JM, Essers JM, Meijer K, van Vliet M, de Vries GJ, Muris JW, Pitta F, Wouters EF, Spruit MA. Activity levels and exercise motivation in COPD patients and their resident loved ones. *Chest* 2017.
94. Cani KC, Matte DL, Silva I, Gulart AA, Karloh M, Mayer AF. Impact of Home Oxygen Therapy on the Level of Physical Activities in Daily Life in Subjects With COPD. *Respir Care* 2019; 64(11): 1392-1400.
95. Paneroni M, Ambrosino N, Simonelli C, Bertacchini L, Venturelli M, Vitacca M. Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Long-Term Oxygen Therapy: A Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2815-2823.

96. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): e15-62.
97. Pepin V, Saey D, Laviolette L, Maltais F. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. *COPD* 2007; 4(3): 195-204.
98. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10(2): 417-423.
99. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 976-980.
100. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62(2): 115-120.
101. Noteboom B, Jenkins S, Maiorana A, Cecins N, Ng C, Hill K. Comorbidities and medication burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease attending pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014; 34(1): 75-79.
102. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(5): 647-662.
103. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-639.
104. Escamilla R. [COPD: beyond the respiratory system]. *Presse Med* 2014; 43(12 Pt 1): 1381-1386.
105. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 543-548.

106. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1371-1385.
107. Tzani P, Aiello M, Elia D, Boracchia L, Marangio E, Olivieri D, Clini E, Chetta A. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res* 2011; 12: 150.
108. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; 74(2): 262-271.
109. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(5): CD000165.
110. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, Knobil K. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-656.
111. Maltais F, O'Donnell D, Galdiz Iturri JB, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K, Zhao Y, Casaburi R. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753465818755091.
112. Sheikh Motahar Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, Saadat S, Shokoohi H, Chardoli M, Rahimi-Movaghar V. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial. *Respir Care* 2013; 58(11): 1873-1877.
113. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1): CD002733.
114. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, Merino M, Perez J, Lima J. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-195.
115. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, 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(8): e13-64.

116. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, et al. Committee AEPRW. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12): 1390-1413.
117. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2): CD003793.
118. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109(3): 207-212.
119. Jones SE, Barker RE, Nolan CM, Patel S, Maddocks M, Man WDC. Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 12): S1390-S1399.
120. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care* 2018; 63(6): 734-748.
121. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3): 391-398.
122. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222): 681-686.
123. Carone M, Antoniu S, Baiardi P, Digilio VS, Jones PW, Bertolotti G, Qu ESSG. Predictors of Mortality in Patients with COPD and Chronic Respiratory Failure: The Quality-of-Life Evaluation and Survival Study (QuESS): A Three-Year Study. *COPD* 2016; 13(2): 130-138.
124. Mazzarin C, Kovelis D, Biazim S, Pitta F, Valderramas S. Physical Inactivity, Functional Status and Exercise Capacity in COPD Patients Receiving Home-Based Oxygen Therapy. *COPD* 2018; 1-6.

125. Coquart JB, Le Rouzic O, Racil G, Wallaert B, Grosbois JM. Real-life feasibility and effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease requiring medical equipment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3549-3556.
126. Lacasse Y, Tan AM, Maltais F, Krishnan JA. Home Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(10): 1254-1264.
127. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA, Moxham J, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-1557.
128. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104.
129. Murphy PB, Hart N. Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When? *Arch Bronconeumol* 2018; 54(3): 149-154.
130. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, Branson RD, Celli B, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(4): e74-e87.
131. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(21): 2177-2186.
132. Nicolini A, Banfi P, Grecchi B, Lax A, Walterspacher S, Barlaschini C, Robert D. Non-invasive ventilation in the treatment of sleep-related breathing disorders: A review and update. *Rev Port Pneumol* 2014; 20(6): 324-335.
133. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis* 2018; 10(7): 4574-4587.

134. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease : update on causes and biological findings. *Journal of Thoracic Disease* 2015; 7: 418-438.
135. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, al. e. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014; 189(9): 1121-1137.
136. Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD* 2015; 12(4): 413-426.
137. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20(6): 353-360.
138. Barreiro E, Gea J. Epigenetics and muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res* 2015; 165(1): 61-73.
139. Rausch-Osthoff AK, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9(1): 37.
140. Bernabeu-Mora R, Gimenez-Gimenez LM, Montilla-Herrador J, Garcia-Guillamon G, Garcia-Vidal JA, Medina-Mirapeix F. Determinants of each domain of the Short Physical Performance Battery in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2539-2544.
141. 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; 198(2): 175-186.
142. Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, Maltais F. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124(1): 83-89.

143. Doucet M, Dube A, Joannis DR, Debigare R, Michaud A, Pare ME, Vaillancourt R, Frechette E, Maltais F. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD. *Thorax* 2010; 65(11): 963-970.
144. Vilaro J, Rabinovich R, Gonzalez-deSuso JM, Troosters T, Rodriguez D, Barbera JA, Roca J. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88(1): 39-46.
145. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10): 1467-1474.
146. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, Simard C. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18(6): 432-437.
147. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(2): 280-285.
148. Saey D, Michaud A, Couillard A, al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1109-1115.
149. Amann M, Calbet JA. Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol (1985)* 2008; 104(3): 861-870.
150. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 288-293.
151. van den Borst B, Slot IG, Hellwig VA, Vosse BA, Kelders MC, Barreiro E, Schols AM, Gosker HR. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 114(9): 1319-1328.

152. Maltais F. [Loco-motor muscles in chronic respiratory diseases: the example of COPD]. *Rev Mal Respir* 2005; 22(1 Pt 2): 2S53-61.
153. Gagnon P, Lemire BB, Dube A, Saey D, Porlier A, Croteau M, Provencher S, Debigare R, Maltais F. Preserved function and reduced angiogenesis potential of the quadriceps in patients with mild COPD. *Respir Res* 2014; 15: 4.
154. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, Desmeules M, Belanger M, LeBlanc P. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol (1985)* 1998; 84(5): 1573-1580.
155. Bui KL, Nyberg A, Rabinovich R, Saey D, Maltais F. The Relevance of Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review For Clinicians. *Clin Chest Med* 2019; 40(2): 367-383.
156. American College of Sports M. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, Philadelphia, 2014.
157. Taylor NA, Sanders RH, Howick EI, Stanley SN. Static and dynamic assessment of the Biodex dynamometer. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1991; 62(3): 180-188.
158. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(1): 11-24.
159. Gagnon P, Maltais F, Bouyer L, Ribeiro F, Coats V, Brouillard C, Noel M, Rousseau-Gagnon M, Saey D. Distal leg muscle function in patients with COPD. *COPD* 2013; 10(2): 235-242.
160. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, Zampogna E, Azzola A, Chetta A, Spanevello A. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2423-2430.

161. McNamara RJ, Houben-Wilke S, Franssen FME, Smid DE, Vanfleteren L, Groenen MTJ, Uszko-Lencer N, Wouters EFM, Alison JA, Spruit MA. Determinants of functional, peak and endurance exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2018; 138: 81-87.
162. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis* 2017; 14(1): 85-99.
163. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 52s-63s.
164. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older P, the Extended Group for E. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2018.
165. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Polkey MI, Man WD. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015; 70(3): 213-218.
166. Bachasson D, Villiot-Danger E, Verges S, Hayot M, Perez T, Chambellan A, Wuyam B. [Maximal isometric voluntary quadriceps strength assessment in COPD]. *Rev Mal Respir* 2014; 31(8): 765-770.
167. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R* 2011; 3(5): 472-479.
168. Beaumont M, Kerautret G, Peran L, Pichon R, Le Ber C, Cabillic M. [Reproducibility of strength and endurance measurements of the quadriceps in patients with COPD]. *Rev Mal Respir* 2017; 34(9): 1000-1006.
169. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 2018; 154(1): 21-40.

170. Ribeiro F, Lepine PA, Garceau-Bolduc C, Coats V, Allard E, Maltais F, Saey D. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: A comparison of angular velocities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1163-1172.
171. Vieira L, Bottaro M, Celes R, Viegas CA, e Silva CA. Isokinetic muscle evaluation of quadriceps in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol* 2010; 16(5): 717-736.
172. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport* 2009; 12(2): 310-316.
173. Butcher SJ, Pikaluk BJ, Chura RL, Walkner MJ, Farthing JP, Marciniuk DD. Associations between isokinetic muscle strength, high-level functional performance, and physiological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 537-542.
174. Marklund S, Bui KL, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1825-1838.
175. Sapega AA, Drillings G. The definition and assessment of muscular power. *J Orthop Sports Phys Ther* 1983; 5(1): 7-9.
176. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Associations of the Stair Climb Power Test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Phys Ther* 2010; 90(12): 1774-1782.
177. Glenn JM, Gray M, Binns A. Relationship of Sit-to-Stand Lower-Body Power With Functional Fitness Measures Among Older Adults With and Without Sarcopenia. *J Geriatr Phys Ther* 2017; 40(1): 42-50.
178. Hernandez M, Zambom-Ferraresi F, Cebollero P, Hueto J, Cascante JA, Anton MM. The Relationships Between Muscle Power and Physical Activity in Older Men With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Aging Phys Act* 2017; 25(3): 360-366.

179. Reid KF, Fielding RA. Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sport Sci Rev* 2012; 40(1): 4-12.
180. Casas-Herrero A, Cadore EL, Zambom-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, Martinez-Ramirez A, Gomez M, Rodriguez-Manas L, Marcellan T, de Gordo AR, Marques MC, Izquierdo M. Functional capacity, muscle fat infiltration, power output, and cognitive impairment in institutionalized frail oldest old. *Rejuvenation Res* 2013; 16(5): 396-403.
181. Bui KL, Maia N, Saey D, Dechman G, Maltais F, Camp PG, Mathur S. Reliability of quadriceps muscle power and explosive force, and relationship to physical function in people with chronic obstructive pulmonary disease: an observational prospective multicenter study. *Physiother Theory Pract* 2019: 1-9.
182. Izquierdo M, Ibanez J, Gorostiaga E, Garrues M, Zuniga A, Anton A, Larrion JL, Hakkinen K. Maximal strength and power characteristics in isometric and dynamic actions of the upper and lower extremities in middle-aged and older men. *Acta Physiol Scand* 1999; 167(1): 57-68.
183. Webber SC, Porter MM. Reliability of ankle isometric, isotonic, and isokinetic strength and power testing in older women. *Phys Ther* 2010; 90(8): 1165-1175.
184. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, Brooks D, Mathur S. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: a systematic review. *Chest* 2015; 147(3): 673-684.
185. Nyberg A, Tornberg A, Wadell K, Saey D. Correlation between Limb Muscle Endurance, Strength, and Functional Capacity in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiotherapy Canada* 2016; 68(1): 46-63.
186. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, Brooks D, Mathur S. Is quadriceps endurance reduced in COPD?: a systematic review. *Chest* 2015; 147(3): 673-684.
187. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, Maltais F. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4): 425-430.

188. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 1725-1789.
189. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003; 123(4): 1104-1111.
190. Amann M, Regan MS, Kobitany M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF, Dempsey JA. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(1): R314-324.
191. Oliveira MF, Zelt JT, Jones JH, Hirai DM, O'Donnell DE, Verges S, Neder JA. Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Front Physiol* 2014; 5: 514.
192. Gagnon P, Bussieres JS, Ribeiro F, Gagnon SL, Saey D, Gagne N, Provencher S, Maltais F. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(7): 606-615.
193. Killian K, Leblanc P, Martin D, al. e. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 935-940.
194. Pepin V, Saey D, Whittom F, LeBlanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(12): 1517-1522.
195. Marquis N, Debigare R, Bouyer L, Saey D, al. Physiology of Walking in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American College of Sports Medicine* 2009.
196. Saey D, Cote CH, Mador MJ, Laviolette L, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F. Assessment of muscle fatigue during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2006; 34(1): 62-71.

197. Gosselin N, Matecki S, Poulain M, Ramonatxo M, Ceugniet F, Prefaut C, Varray A. Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2003; 27(2): 170-179.
198. Miranda EF, Malaguti C, Marchetti PH, Dal Corso S. Upper and lower limb muscles in patients with COPD: similarities in muscle efficiency but differences in fatigue resistance. *Respir Care* 2014; 59(1): 62-69.
199. Karlsson S, Gerdle B. Mean frequency and signal amplitude of the surface EMG of the quadriceps muscles increase with increasing torque--a study using the continuous wavelet transform. *J Electromyogr Kinesiol* 2001; 11(2): 131-140.
200. Gonzalez-Izal M, Malanda A, Gorostiaga E, Izquierdo M. Electromyographic models to assess muscle fatigue. *J Electromyogr Kinesiol* 2012; 22(4): 501-512.
201. Han TR, Shin HI, Kim IS. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85(7):593-599.
202. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996; 19(5): 549-555.
203. Organization WH. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health ICF. *International Classification* 2002; 1149: 1-22.
204. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. , 2004.
205. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 211-277.
206. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, Prefontaine D, Baltzan MA, Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J* 2015; 22(4): 225-229.

207. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 770-777.
208. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006; 3(4): 219-232.
209. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A, Paden HA, O'Donnell DE, Investigators. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(9): 1351-1361.
210. Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, Martel S, Maltais F. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012; 106(12): 1695-1705.
211. Silva CS, Nogueira FR, Porto EF, Gazzotti MR, Nascimento OA, Camelier A, Jardim JR. Dynamic hyperinflation during activities of daily living in COPD patients. *Chron Respir Dis* 2015; 12(3): 189-196.
212. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, Lopez-Collazo E, Alvarez-Sala R. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(6): 506-512.
213. Ozgur ES, Nayci SA, Ozge C, Tasdelen B. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care* 2012; 57(9): 1452-1459.
214. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, Ribeiro F, Saey D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 187-201.
215. Zhao L, Peng L, Wu B, Bu X, Wang C. Effects of dynamic hyperinflation on exercise capacity and quality of life in stable COPD patients. *Clin Respir J* 2016; 10(5): 579-588.

216. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 199-208.
217. Barbera JA, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ussetti P, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with lung structure. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 520-525.
218. Williams TJ, Patterson GA, McClean PA, Zamel N, Maurer JR. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 101-105.
219. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 130(1): 3-20.
220. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, Dempsey JA. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol (1985)* 1997; 82(5): 1573-1583.
221. Iepsen UW, Munch GW, Rugbjerg M, Ryrso CK, Secher NH, Hellsten Y, Lange P, Pedersen BK, Thaning P, Mortensen SP. Leg blood flow is impaired during small muscle mass exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol (1985)* 2017; 123(3): 624-631.
222. Vogiatzis I, Louvaris Z, Wagner PD. Respiratory and locomotor muscle blood flow during exercise in health and chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol* 2020; 105(12): 1990-1996.
223. Louvaris Z, Vogiatzis I, Aliverti A, Habazettl H, Wagner H, Wagner P, Zakynthinos S. Blood flow does not redistribute from respiratory to leg muscles during exercise breathing heliox or oxygen in COPD. *J Appl Physiol (1985)* 2014; 117(3): 267-276.
224. Nyberg A, Saey D, Martin M, Maltais F. Cardiorespiratory and muscle oxygenation responses to low-load/high-repetition resistance exercises in COPD and healthy controls. *J Appl Physiol (1985)* 2018; 124(4): 877-887.

225. Ribeiro F, Oueslati F, Saey D, Lepine PA, Chambah S, Coats V, Maltais F. Cardiorespiratory and Muscle Oxygenation Responses to Isokinetic Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(5): 841-849.
226. Layec G, Haseler LJ, Richardson RS. The effect of higher ATP cost of contraction on the metabolic response to graded exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)* 2012; 112(6): 1041-1048.
227. Gifford JR, Trinity JD, Layec G, Garten RS, Park SY, Rossman MJ, Larsen S, Dela F, Richardson RS. Quadriceps exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the potential role of altered skeletal muscle mitochondrial respiration. *J Appl Physiol (1985)* 2015; 119(8): 882-888.
228. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 429-460.
229. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28(154).
230. Aguilaniu B, Wallaert B. [From interpretation of cardiopulmonary exercise testing to medical decision]. *Rev Mal Respir* 2013; 30(6): 498-515.
231. Stringer W, Marciniuk D. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *COPD* 2018; 15(6): 621-631.
232. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev* 2016; 25(141): 333-347.
233. Moore E, Palmer T, Newson R, Majeed A, Quint JK, Soljak MA. Pulmonary Rehabilitation as a Mechanism to Reduce Hospitalizations for Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2016; 150(4): 837-859.

234. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1428-1446.
235. A. T. S. CoPSfCPFL. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-117.
236. Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, Dordelly LJ, Nekach H, Celli BR. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 571-578.
237. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. 2014; pp. 1447-1478.
238. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 564-569.
239. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, Prefaut C. 6-Minute Walk Testing Is More Sensitive Than Maximal Incremental Cycle Testing for Detecting Oxygen Desaturation in Patients With COPD. *Chest* 2003; 123(5): 1401.
240. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, 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(6): 1447-1478.
241. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, Vanfleteren LE, Franssen FM, Smeenk FW, Vogiatzis I, Wouters EF, Spruit MA, Network CR. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 97.

242. Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, Lindberg E, Janson C. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101(5): 1037-1040.
243. Ringbaek T, Martinez G, Brondum E, Thogersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30(6): 409-414.
244. Pichon R, Couturaud F, Mialon P, Le Ber-Moy C, Peran L, Lochon C, Nowak E, Beaumont M. Responsiveness and Minimally Important Difference of the 6-Minute Stepper Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2016; 91(5): 367-373.
245. Bonnevie T, Gravier FE, Leboullenger M, Medrinal C, Viacroze C, Cuvelier A, Muir JF, Tardif C, Debeaumont D. Six-minute Stepper Test to Set Pulmonary Rehabilitation Intensity in Patients with COPD - A Retrospective Study. *COPD* 2017; 14(3): 293-297.
246. Fabre C, Chehere B, Bart F, Mucci P, Wallaert B, Grosbois JM. Relationships between heart rate target determined in different exercise testing in COPD patients to prescribed with individualized exercise training. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1483-1489.
247. Grosbois JM, Riquier C, Chehere B, Coquart J, Behal H, Bart F, Wallaert B, Chenivresse C. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 657-663.
248. Vaidya T, Chambellan A, de Bisschop C. Sit-to-stand tests for COPD: A literature review. *Respir Med* 2017; 128: 70-77.
249. Crook S, Busching G, Schultz K, Lehbert N, Jelusic D, Keusch S, Wittmann M, Schuler M, Radtke T, Frey M, Turk A, Puhan MA, Frei A. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 49(3).
250. Reyhler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Oukel H, Liistro G, Chambellan A, Beaumont M. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to

measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J* 2018; 12(3): 1247-1256.

251. Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M, Oukseil H, Jean V, Dessables F, Chambellan A. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *International Journal of COPD* 2016; 11: 2609-2616.

252. Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. *Ann Saudi Med* 2007; 27(2): 94-100.

253. Canuto F, Rocco C, de Andrade D, al. Neurophysiological comparison between the Sit-to-Stand test with the 6-Minute Walk test in individuals with COPD. 2010; 50(1): 47-53.

254. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF). 2001.

255. Bui KL NA, Maltais F, Saey D. Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 1: Clinical Relevance and Links to the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Annals of the American Thoracic Society* 2017; 778-784.

256. Beauchamp MK, Hill K, Goldstein RS, Janaudis-Ferreira T, Brooks D. Impairments in balance discriminate fallers from non-fallers in COPD. *Respir Med* 2009; 103(12): 1885-1891.

257. Reynaud V, Muti D, Pereira B, Greil A, Caillaud D, Richard R, Coudeyre E, Costes F. A TUG Value Longer Than 11 s Predicts Fall Risk at 6-Month in Individuals with COPD. *J Clin Med* 2019; 8(10).

258. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herran E, Garcia-Guillamon G, Gimenez-Gimenez LM, Sanchez-Nieto JM. The Short Physical Performance Battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2619-2626.

259. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1315-1320.
260. Mohan D, Benson VS, Allinder M, Galwey N, Bolton CE, et al. Consortium E. Short Physical Performance Battery: What Does Each Sub-Test Measure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; 7(1): 13-25.
261. Bui K, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Part 2: Measurement Properties. *Ann Am Thorac Soc* 2017.
262. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, Cullinan P, Polkey MI, Man WD. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(2): 333-340.
263. Jones SE, Kon SS, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, Polkey MI, Man WD. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax* 2013; 68(11): 1015-1020.
264. McLay R, Kirkwood RN, Kuspinar A, Richardson J, Wald J, Raghavan N, Ellerton C, Pugsley S, Beauchamp MK. Validity of balance and mobility screening tests for assessing fall risk in COPD. *Chron Respir Dis* 2020; 17: 1479973120922538.
265. Hill CJ, Denehy L, Holland AE, McDonald CF. Measurement of functional activity in chronic obstructive pulmonary disease: the grocery shelving task. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28(6): 402-409.
266. Liwsrisakun C, Pothirat C, Chaiwong W, Techatawepisarn T, Limsukon A, et al. Diagnostic ability of the Timed Up & Go test for balance impairment prediction in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2020; 12(5): 2406-2414.
267. Mesquita R, Wilke S, Smid DE, Janssen DJ, Franssen FM, Probst VS, Wouters EF, Muris JW, Pitta F, Spruit MA. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2016; 13(4): 344-352.

268. Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Cullinan P, Polkey MI, Man WD. The 4-metre gait speed in COPD: responsiveness and minimal clinically important difference. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1298-1305.
269. Larsson P, Borge CR, Nygren-Bonnier M, Lerdal A, Edvardsen A. An evaluation of the short physical performance battery following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Res Notes* 2018; 11(1): 348.
270. Nolan CM, Kon SSC, Patel S, Jones SE, Barker RE, Polkey MI, Maddocks M, Man WD. Gait speed and pedestrian crossings in COPD. *Thorax* 2018; 73(2): 191-192.
271. Fermont JM, Mohan D, Fisk M, Bolton CE, Macnee W, et al. Short physical performance battery as a practical tool to assess mortality risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2020.
272. Crutsen MRC, Keene SJ, Nakken D, Groenen MT, van Kuijk SMJ, Franssen FME, Wouters EFM, Spruit MA. Physical, Psychological, and Social Factors Associated with Exacerbation-Related Hospitalization in Patients with COPD. *J Clin Med* 2020; 9(3).
273. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(10): 881-889.
274. Schoon Y, Bongers K, Van Kempen J, Melis R, Olde Rikkert M. Gait speed as a test for monitoring frailty in community-dwelling older people has the highest diagnostic value compared to step length and chair rise time. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 50(6): 693-701.
275. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *J Geriatr Phys Ther* 2013; 36(1): 24-30.
276. DePew ZS, Karpman C, Novotny PJ, Benzo RP. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respir Care* 2013; 58(12): 2113-2119.

277. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herran E, Oliveira-Sousa SL, Sanchez-Martinez MP, Escolar-Reina P. The accuracy with which the 5 times sit-to-stand test, versus gait speed, can identify poor exercise tolerance in patients with COPD: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(35): e4740.
278. Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(4): 441-446.
279. Perracini MR, Mello M, de Oliveira Maximo R, Bilton TL, Ferriolli E, Lustosa LP, da Silva Alexandre T. Diagnostic Accuracy of the Short Physical Performance Battery for Detecting Frailty in Older People. *Phys Ther* 2020; 100(1): 90-98.
280. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, Hubbard RE, Tal-Singer R, Cockcroft JR, Shale DJ. Frailty: A global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis* 2018: 1479972317752763.
281. Charbek E, Espiritu JR, Nayak R, Morley JE. Editorial: Frailty, Comorbidity, and COPD. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(8): 876-879.
282. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(8): 1487-1492.
283. Kwak D, YThompson L. Frailty: Past, present, and future? *Sports Medicine and Health Science* 2020.
284. Galizia G, Cacciatore F, Testa G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A, Raucci C, Gargiulo G, Ferrara N, Rengo F, Abete P. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23(2): 118-125.
285. Crocker TF, Brown L, Clegg A, Farley K, Franklin M, Simpkins S, Young J. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 2019; 28(8): 2041-2056.

286. Ni Mhaolain AM, Fan CW, Romero-Ortuno R, Cogan L, Cunningham C, Kenny RA, Lawlor B. Frailty, depression, and anxiety in later life. *Int Psychogeriatr* 2012; 24(8): 1265-1274.
287. Ageing CCoH. Topic focus: frailty and intrinsic capacity. 2016 [cited 2021; Available from:
288. Angulo J, El Assar M, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med* 2016; 50: 1-32.
289. Limpawattana P, Putraveephong S, Inthasuwan P, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Chindaprasirt J. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1193-1198.
290. Bernabeu-Mora R, Garcia-Guillamon G, Valera-Novella E, Gimenez-Gimenez LM, Escolar-Reina P, Medina-Mirapeix F. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11(10): 383-392.
291. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 2018.
292. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Labey A, Polkey MI, Man WD. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71(11): 988-995.
293. Ter Beek L, van der Vaart H, Wempe JB, Krijnen WP, Roodenburg JLN, van der Schans CP, Jager-Wittenaar H. Coexistence of malnutrition, frailty, physical frailty and disability in patients with COPD starting a pulmonary rehabilitation program. *Clin Nutr* 2020; 39(8): 2557-2563.
294. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Tiemeier H, Joos GF, Hofman A, Ikram MA, Franco OH, Brusselle GG, Stricker BH. Risk

of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(5): 689-695.

295. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012; 125(1): 79-86.

296. Valenza MC, Torres-Sanchez I, Cabrera-Martos I, Rodriguez-Torres J, Gonzalez-Jimenez E, Munoz-Casabon T. Physical Activity as a Predictor of Absence of Frailty in Subjects With Stable COPD and COPD Exacerbation. *Respir Care* 2016; 61(2): 212-219.

297. Holland AE, Harrison SL, Brooks D. Multimorbidity, frailty and chronic obstructive pulmonary disease: Are the challenges for pulmonary rehabilitation in the name? *Chron Respir Dis* 2016; 13(4): 372-382.

298. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 392-397.

299. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research G. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-156.

300. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; 353(9148): 205-206.

301. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(3): 271-281.

302. Mitnitski AB, Rutenberg AD, Farrell S, Rockwood K. Aging, frailty and complex networks. *Biogerontology* 2017; 18(4): 433-446.

303. Rockwood K. Conceptual Models of Frailty: Accumulation of Deficits. *Can J Cardiol* 2016; 32(9): 1046-1050.

304. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001; 1: 323-336.

305. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(5): 451 e451-451 e411.
306. Morris C, Mitchell JW, Moorey H, Younan HC, Tadros G, Turner AM. Memory, attention and fluency deficits in COPD may be a specific form of cognitive impairment. *ERJ Open Res* 2019; 5(2).
307. Ouellette DR, Lavoie KL. Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 639-650.
308. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; 144(1): 119-127.
309. Ranzini L, Schiavi M, Pierobon A, Granata N, Giardini A. From Mild Cognitive Impairment (MCI) to Dementia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Clinical Practice and Disease Management: A Mini-Review. *Front Psychol* 2020; 11: 337.
310. Grone O, Garcia-Barbero M, Services WHOEOfIHC. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for Integrated Health Care Services. *Int J Integr Care* 2001; 1: e21.
311. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(5): e12-e29.
312. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, ZuWallack RL, Roberts CM, et al. Rehabilitation ERS, Chronic C, Physiotherapists Scientific G, American Association of C, Pulmonary R, Assembly ATSPR, the ERSCAt. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1326-1337.
313. Brooks D, Sottana R, Bell B, Hanna M, Laframboise L, Selvanayagarajah S, Goldstein R. Characterization of pulmonary rehabilitation programs in Canada in 2005. *Can Respir J* 2007; 14(2): 87-92.

314. Camp PG, Hernandez P, Bourbeau J, Kirkham A, Debigare R, Stickland MK, Goodridge D, Marciniuk DD, Road JD, Bhutani M, Dechman G. Pulmonary rehabilitation in Canada: A report from the Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly. *Can Respir J* 2015; 22(3): 147-152.
315. Jebrak G, Initiatives B. [COPD routine management in France: are guidelines used in clinical practice?]. *Rev Mal Respir* 2010; 27(1): 11-18.
316. Galera O, Grimal G, Bajon D, Darolles Y. [Barriers to referral to pulmonary rehabilitation in COPD patients from the perspective of general practitioners]. *Rev Pneumol Clin* 2017; 73(3): 115-119.
317. Wuytack F, Devane D, Stovold E, McDonnell M, Casey M, McDonnell TJ, Gillespie P, Raymakers A, Lacasse Y, McCarthy B. Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2018; 23(3): 272-283.
318. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, et al. Lung Foundation A, the Thoracic Society of A, New Z. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22(4): 800-819.
319. Brennan D, Tindall L, Theodoros D, Brown J, Campbell M, Christiana D, Smith D, Cason J, Lee A. A blueprint for telerehabilitation guidelines. *Int J Telerehabil* 2010; 2(2): 31-34.
320. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, Patel S, Barker R, Walsh JA, Wynne S, Man W. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; 74(10): 996-998.
321. Lundell S, Holmner A, Rehn B, Nyberg A, Wadell K. Telehealthcare in COPD: a systematic review and meta-analysis on physical outcomes and dyspnea. *Respir Med* 2015; 109(1): 11-26.
322. Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron Respir Dis* 2011; 8(2): 89-99.

323. Oates GR, Niranjani SJ, Ott C, Scarinci IC, Schumann C, Parekh T, Dransfield MT. Adherence to Pulmonary Rehabilitation in COPD: a qualitative exploration of patient perspectives on barriers and facilitators. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39(5): 344-349.
324. Harris D, Hayter M, Allender S. Improving the uptake of pulmonary rehabilitation in patients with COPD: qualitative study of experiences and attitudes. *Br J Gen Pract* 2008; 58(555): 703-710.
325. Ouksel H. [Role of therapeutic education for patients with COPD participating in respiratory rehabilitation programs]. *Rev Pneumol Clin* 2017; 73(6): 309-315.
326. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 442-447.
327. Coquart JB, Grosbois JM, Olivier C, Bart F, Castres I, Wallaert B. Home-based neuromuscular electrical stimulation improves exercise tolerance and health-related quality of life in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1189-1197.
328. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, Brooks D. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Thorax* 2010; 65(2): 157-164.
329. Iepsen UW, Jorgensen KJ, Ringbaek T, Hansen H, Skrubbeltrang C, Lange P. A combination of resistance and endurance training increases leg muscle strength in COPD: An evidence-based recommendation based on systematic review with meta-analyses. *Chron Respir Dis* 2015; 12(2): 132-145.
330. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2007; 53(4): 229-237.
331. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Cox NS, Moore R, Nicolson C, O'Halloran P, Lahham A, Gillies R, McDonald CF. Home-based rehabilitation for COPD

using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; 72(1): 57-65.

332. Probst VS, Troosters T, Pitta F, Decramer M, Gosselink R. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1110-1118.

333. Sillen MJ, Wouters EF, Franssen FM, Meijer K, Stakenborg KH, Spruit MA. Oxygen uptake, ventilation, and symptoms during low-frequency versus high-frequency NMES in COPD: a pilot study. *Lung* 2011; 189(1): 21-26.

334. Vivodtzev I, Debigare R, Gagnon P, Mainguy V, Saey D, Dube A, Pare ME, Belanger M, Maltais F. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest* 2012; 141(3): 716-725.

335. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Levy P, Wuyam B. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006; 129(6): 1540-1548.

336. Jones S, Man WD, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A, Maddocks M. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD009419.

337. Maddocks M, Nolan CM, Man WD, Polkey MI, Hart N, Gao W, Rafferty GF, Moxham J, Higginson IJ. Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(1): 27-36.

338. Gendron LM, Nyberg A, Saey D, Maltais F, Lacasse Y. Active mind-body movement therapies as an adjunct to or in comparison with pulmonary rehabilitation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD012290.

339. Guo C, Xiang G, Xie L, Liu Z, Zhang X, Wu Q, Li S, Wu Y. Effects of Tai Chi training on the physical and mental health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2020; 12(3): 504-521.

340. Reychler G, Poncin W, Montigny S, Luts A, Caty G, Pieters T. Efficacy of yoga, tai chi and qi gong on the main symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med Res* 2019; 75: 13-25.
341. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
342. Kaptein AA, Fischer MJ, Scharloo M. Self-management in patients with COPD: theoretical context, content, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 907-917.
343. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monninkhof EM, van der Palen J, Frith PA, Effing T. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3): CD002990.
344. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Frith PA, Zwerink M, Monninkhof EM, van der Palen J, Effing TW. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD011682.
345. Puhan MA, Lareau SC. Evidence-based outcomes from pulmonary rehabilitation in the chronic obstructive pulmonary disease patient. *Clin Chest Med* 2014; 35(2): 295-301.
346. Kon SS, Canavan JL, Man WD. Pulmonary rehabilitation and acute exacerbations of COPD. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(5): 523-531; quiz 531.
347. Sahin H, Varol Y, Naz I, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. The effect of pulmonary rehabilitation on COPD exacerbation frequency per year. *Clin Respir J* 2018; 12(1): 165-174.
348. Moore E, Newson R, Joshi M, Palmer T, Rothnie KJ, Singh S, Majeed A, Soljak M, Quint JK. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Exacerbation Number and Severity in People With COPD: An Historical Cohort Study Using Electronic Health Records. *Chest* 2017; 152(6): 1188-1202.

349. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005305.
350. Vonbank K, Strasser B, Mondrzyk J, Marzluf BA, Richter B, Losch S, Nell H, Petkov V, Haber P. Strength training increases maximum working capacity in patients with COPD--randomized clinical trial comparing three training modalities. *Respir Med* 2012; 106(4): 557-563.
351. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1489-1497.
352. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136(5): 1269-1283.
353. Nyberg A, Carvalho J, Bui KL, Saey D, Maltais F. Adaptations in limb muscle function following pulmonary rehabilitation in patients with COPD - a review. *Rev Port Pneumol (2006)* 2016; 22(6): 342-350.
354. Zambom-Ferraresi F, Cebollero P, Gorostiaga EM, Hernandez M, Hueto J, Cascante J, Rezusta L, Val L, Anton MM. Effects of Combined Resistance and Endurance Training Versus Resistance Training Alone on Strength, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients With COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015; 35(6): 446-453.
355. Nyberg A, Martin M, Saey D, Milad N, Patoine D, Morissette MC, Auger D, Stal P, Maltais F. Effects of Low-Load/High-Repetition Resistance Training on Exercise Capacity, Health Status, and Limb Muscle Adaptation in Patients With Severe COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2021; 159(5): 1821-1832.
356. Nyberg A, Lindstrom B, Rickenlund A, Wadell K. Low-load/high-repetition elastic band resistance training in patients with COPD: a randomized, controlled, multicenter trial. *Clin Respir J* 2015; 9(3): 278-288.

357. Alison JA, McKeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal exercise equipment effective? *J Thorac Dis* 2014; 6(11): 1606-1614.
358. Cadore EL, Izquierdo M. Muscle Power Training: A Hallmark for Muscle Function Retaining in Frail Clinical Setting. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(3): 190-192.
359. Losa-Reyna J, Baltasar-Fernandez I, Alcazar J, Navarro-Cruz R, Garcia-Garcia FJ, Alegre LM, Alfaro-Acha A. Effect of a short multicomponent exercise intervention focused on muscle power in frail and pre frail elderly: A pilot trial. *Exp Gerontol* 2019; 115: 114-121.
360. Izquierdo M, Cadore EL. Muscle power training in the institutionalized frail: a new approach to counteracting functional declines and very late-life disability. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(7): 1385-1390.
361. Ramponi S, Tzani P, Aiello M, Marangio E, Clini E, Chetta A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. *Respiration* 2013; 86(1): 17-24.
362. Troosters T, Gosselink R, Janssens W, Decramer M. Exercise training and pulmonary rehabilitation: new insights and remaining challenges. *Eur Respir Rev* 2010; 19(115): 24-29.
363. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD003793.
364. Candemir I, Ergun P, Kaymaz D, Demir N, McCurdy SA. Comparison of unsupervised home-based pulmonary rehabilitation versus supervised hospital outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(12): 1195-1203.
365. 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; 192(8): 924-933.

366. Blondeel A, Demeyer H, Janssens W, Troosters T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation. *COPD* 2018; 15(6): 632-639.
367. Troosters T, Blondeel A, Rodrigues FM, Janssens W, Demeyer H. Strategies to Increase Physical Activity in Chronic Respiratory Diseases. *Clin Chest Med* 2019; 40(2): 397-404.
368. Mesquita R, Meijer K, Pitta F, Azcuna H, Goertz YMJ, Essers JMN, Wouters EFM, Spruit MA. Changes in physical activity and sedentary behaviour following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med* 2017; 126: 122-129.
369. Saunders TJ, Dechman G, Hernandez P, Spence JC, Rhodes RE, McGannon K, Mundle S, Ferguson C, Bourbeau J, Maltais F, Marciniuk DD, Camp PG, Blanchard C. Distinct Trajectories of Physical Activity Among Patients with COPD During and After Pulmonary Rehabilitation. *COPD* 2015; 12(5): 539-545.
370. Cruz J, Brooks D, Marques A. Walk2Bactive: A randomised controlled trial of a physical activity-focused behavioural intervention beyond pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2016; 13(1): 57-66.
371. Varas AB, Cordoba S, Rodriguez-Andonaegui I, Rueda MR, Garcia-Juez S, Vilaro J. Effectiveness of a community-based exercise training programme to increase physical activity level in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Physiother Res Int* 2018; 23(4): e1740.
372. Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-Garcia A, Balcells E, Benet M, et al. Long-term efficacy and effectiveness of a behavioural and community-based exercise intervention (Urban Training) to increase physical activity in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 52(4).
373. Beauchamp MK, O'Hoski S, Goldstein RS, Brooks D. Effect of pulmonary rehabilitation on balance in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(9): 1460-1465.
374. Delbressine JM, Vaes AW, Goertz YM, Sillen MJ, Kawagoshi A, Meijer K, Janssen DJA, Spruit MA. Effects of Exercise-Based Interventions on Fall Risk and Balance in

Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020; 40(3): 152-163.

375. Chuatrakoon B, Ngai SPC, Sungkarat S, Uthaikhup S. Balance Impairment and Effectiveness of Exercise Intervention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101(9): 1590-1602.

376. Johnston KN, Potter AJ, Phillips A. Measurement Properties of Short Lower Extremity Functional Exercise Tests in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review. *Phys Ther* 2017; 97(9): 926-943.

377. Mittal N, Raj R, Islam E, Nugent K. Pulmonary rehabilitation improves frailty and gait speed in some ambulatory patients with chronic lung diseases. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2015; 3(12).

378. Brighton LJ, Bristowe K, Bayly J, Ogden M, Farquhar M, Evans CJ, Man WDC, Maddocks M. Experiences of Pulmonary Rehabilitation in People Living with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Frailty. A Qualitative Interview Study. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(10): 1213-1221.

379. Brighton LJ, Evans CJ, Man WDC, Maddocks M. Improving Exercise-Based Interventions for People Living with Both COPD and Frailty: A Realist Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 841-855.

380. Cadore EL, Rodriguez-Manas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res* 2013; 16(2): 105-114.

381. Ochmann U, Jorres RA, Nowak D. Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation: a state-of-the-art review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012; 32(3): 117-126.

382. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC, Rodriguez-Trigo G, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(5): 622-629.

383. Blervaque L, Prefaut C, Forthim H, Maffre F, Bourrelier M, et al. Efficacy of a long-term pulmonary rehabilitation maintenance program for COPD patients in a real-life setting: a 5-year cohort study. *Respir Res* 2021; 22(1): 79.
384. Yohannes AM, Dryden S, Casaburi R, Hanania NA. Long-Term Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: A 2-Year Follow-Up Study. *Chest* 2021; 159(3): 967-974.
385. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(6): 880-888.
386. Egan C, Deering BM, Blake C, Fullen BM, McCormack NM, Spruit MA, Costello RW. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012; 106(12): 1671-1679.
387. Grosbois JM, Gicquello A, Langlois C, Le Rouzic O, Bart F, Wallaert B, Chenivesse C. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2037-2044.
388. Gephine S, Le Rouzic O, Machuron F, Wallaert B, Chenivesse C, Saey D, Maltais F, Mucci P, Grosbois JM. Long-Term Effectiveness of a Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Older People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2505-2514.
389. Imamura S, Inagaki T, Terada J, Nagashima K, Katsura H, Tatsumi K. Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation with home-based or low frequent maintenance programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020; 9(5): 2606-2615.
390. Zanaboni P, Hoaas H, Aaroen Lien L, Hjalmarssen A, Wootton R. Long-term exercise maintenance in COPD via telerehabilitation: a two-year pilot study. *J Telemed Telecare* 2017; 23(1): 74-82.

391. Hayton C, Clark A, Olive S, Browne P, Galey P, Knights E, Staunton L, Jones A, Coombes E, Wilson AM. Barriers to pulmonary rehabilitation: characteristics that predict patient attendance and adherence. *Respir Med* 2013; 107(3): 401-407.
392. Carone M, Patessio A, Ambrosino N, Baiardi P, Balbi B, et al. A. Efficacy of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure (CRF) due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The Maugeri Study. *Respir Med* 2007; 101(12): 2447-2453.
393. Sahin H, Varol Y, Naz I, Tuksavul F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Clin Respir J* 2018; 12(4): 1439-1446.
394. Frykholm E, Gephine S, Saey D, van Hees H, Lemson A, Klijn P, Maltais F, Nyberg A. Inter-day test-retest reliability and feasibility of isokinetic, isometric, and isotonic measurements to assess quadriceps endurance in people with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter study. *Chron Respir Dis* 2019; 16: 1479973118816497.
395. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, Alfaro-Acha A, Rodriguez-Manas L, Ara I, Garcia-Garcia FJ, Alegre LM. The sit-to-stand muscle power test: An easy, inexpensive and portable procedure to assess muscle power in older people. *Exp Gerontol* 2018; 112: 38-43.
396. Radtke T, Hebestreit H, Puhan MA, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis - Insights into cardiorespiratory responses. *J Cyst Fibros* 2017; 16(6): 744-751.
397. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kanehisa H, Kawakami Y, Fukunaga T. Sit-to-stand test to evaluate knee extensor muscle size and strength in the elderly: a novel approach. *J Physiol Anthropol* 2009; 28(3): 123-128.
398. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(1): 102-108.
399. Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1109-1115.

400. Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 2002; 25(3): 438-444.
401. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000; 10(5): 361-374.
402. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29(4): 463-487.
403. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res* 2016; 16: 25-33.
404. Quaresima V, Lepanto R, Ferrari M. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 43(1): 1-13.
405. Farzam P, Starkweather Z, Franceschini MA. Validation of a novel wearable, wireless technology to estimate oxygen levels and lactate threshold power in the exercising muscle. *Physiol Rep* 2018; 6(7): e13664.
406. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V, Celli BR, Tal-Singer R, Wouters EF, Evaluation of CLIPSE. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104(6): 849-857.
407. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Belanger M, Breton MJ, Jobin J. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55(10): 848-853.
408. Holland AE, Hill CJ, Rochford P, Fiore J, Berlowitz DJ, McDonald CF. Telerehabilitation for people with chronic obstructive pulmonary disease: feasibility of a simple, real time model of supervised exercise training. *J Telemed Telecare* 2013; 19(4): 222-226.

409. Marquis N, Larivee P, Saey D, Dubois MF, Tousignant M. In-Home Pulmonary Telerehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pre-experimental Study on Effectiveness, Satisfaction, and Adherence. *Telemed J E Health* 2015; 21(11): 870-879.
410. Paneroni M, Colombo F, Papalia A, Colitta A, Borghi G, Saleri M, Cabiaglia A, Azzalini E, Vitacca M. Is Telerehabilitation a Safe and Viable Option for Patients with COPD? A Feasibility Study. *COPD* 2015; 12(2): 217-225.
411. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, Alison JA, O'Halloran P, Macdonald H, Holland AE. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1: CD013040.
412. Alcazar J, Guadalupe-Grau A, Garcia-Garcia FJ, Ara I, Alegre LM. Skeletal Muscle Power Measurement in Older People: A Systematic Review of Testing Protocols and Adverse Events. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73(7): 914-924.
413. Cadore EL, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, Gomez M, Rodriguez-Manas L, Izquierdo M. Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output, and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *Age (Dordr)* 2014; 36(2): 773-785.
414. Clark BC, Manini TM (2008) Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 829–834.
415. Alexandre F, Heraud N, Olivier N, Varray A. Cortical implication in lower voluntary muscle force production in non-hypoxemic COPD patients. *Plos One* 2014; 9(6): e100961