



Université Clermont Auvergne

École Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie et Environnement

Faculté de Médecine

*Unité de Nutrition Humaine, UMR 1019,
Equipe Alimentation et Santé Musculo-Squelettique, CRNH Auvergne*

Faisabilité et bénéfices fonctionnels d'un entraînement en endurance des muscles respiratoires ou à l'exercice, réalisé à domicile avant chirurgie de résection pulmonaire

Hélène LAURENT

Spécialité : Génétique, Physiologie, Pathologie, Nutrition, Microbiologie, Santé, Innovation

Thèse soutenue le 29/06/2020 pour l'obtention du titre de Docteur

Directeurs : Pr. Frédéric COSTES, PU-PH, Université Clermont Auvergne

Pr. Marc FILAIRE, PU-PH, Université Clermont Auvergne

Rapporteurs : Pr. Claudine FABRE, PU, Université Lille

Pr. Olivier TIFFET, PU-PH, Université Saint-Etienne

Membres : Madame Estelle VILLIOT-DANGER, Masseur-Kinésithérapeute

Madame Sylvie AUBRETON, Masseur-Kinésithérapeute

Pr. Maurice HAYOT, PU-PH, Université Montpellier

Résumé

Rationnel : Chez les patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer bronchopulmonaire, l'entraînement pré-opératoire a pour principal objectif de permettre d'opérer les patients initialement non opérables et d'améliorer leur capacité maximale à l'exercice, afin de les aider à faire face au stress physiologique secondaire à la chirurgie. L'adhésion, la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de ces programmes réalisés sur une courte période sont démontrées. En effet, l'entraînement pré-opératoire permet d'augmenter la consommation en oxygène au pic de l'exercice ($VO_{2\text{pic}}$) en moyenne d'environ $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Pourtant, en raison des difficultés d'accessibilité aux programmes de réhabilitation respiratoire et du risque de retard de la chirurgie, ces programmes restent insuffisamment développés. Dans ce contexte, ces programmes réalisés au domicile du patient pourraient être une alternative intéressante.

Objectif : Nous avons réalisé deux études randomisées contrôlées qui avaient pour objectif d'évaluer l'adhésion à un programme d'entraînement pré-opératoire et de mesurer son effet sur la fonction pulmonaire, l'endurance des muscles respiratoires, la capacité maximale à l'exercice, la Distance de Marche parcourue en 6 minutes (D.M.6), la bioimpédancemétrie, la force maximale du quadriceps, la durée de séjour hospitalier et la morbi-mortalité.

Méthodes : Sur une durée de 3 semaines et au domicile du patient, le Groupe Réentraîné (GR) réalisait soit un Entraînement pré-opératoire en Endurance des Muscles Respiratoires (E.E.M.R) (étude 1), soit un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité (étude 2), surajouté à la kinésithérapie respiratoire standard. Le Groupe Contrôle ne réalisait que la kinésithérapie respiratoire standard. Les critères de jugement étaient l'adhésion, la fonction pulmonaire, l'endurance des muscles respiratoires, la capacité maximale à l'exercice, la D.M.6, la masse maigre, la force maximale du quadriceps, la durée de séjour hospitalier, les complications post-opératoires et la mortalité à 90 jours. Les évaluations étaient réalisées de manière similaire avant et après le programme alloué.

Résultats : La faisabilité et l'adhésion sont bonnes pour des programmes d'entraînement pré-opératoire d'une durée courte. Nous confirmons la sécurité de ces programmes réalisés au domicile des patients. Dans l'étude 1 à la fin du test d'endurance en hyperventilation isocapnique, nous montrons une augmentation significative de la ventilation minute ($+15 \pm 16 \text{ vs. } -2 \pm 17 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0,004$) et du temps endurant ($+229 \pm 199 \text{ vs. } -5 \pm 371 \text{ sec}$, $p = 0,001$) dans le GR. Dans l'étude 2, nous notons une augmentation significative de la pression expiratoire maximale ($+19 \pm 23 \text{ vs. } -6 \pm 24 \%$, $p = 0,014$) et de la puissance maximale aérobie ($+12 \pm 11 \text{ vs. } 0 \pm 10 \text{ W}$, $p = 0,006$) dans le GR. La $VO_{2\text{pic}}$ ($+1,0 \pm 1,1 \text{ vs. } 0,0 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $p = 0,061$) tend à augmenter dans le GR. Également dans l'étude 1, le nombre de complications post-opératoires pulmonaires (2 vs. 10, $p = 0,037$) diminue significativement dans le GR.

Conclusion : Ces programmes d'entraînement pré-opératoire de courte durée devraient être développés dans la pratique quotidienne, afin de permettre leur mise en place rapide par des professionnels expérimentés. En effet, ces programmes d'entraînement spécifiques pourraient permettre de pallier aux difficultés d'accessibilité et d'adhésion aux programmes de réhabilitation pré-opératoire ; et d'apporter des bénéfices significatifs sur la capacité maximale à l'exercice avant une chirurgie de résection pulmonaire pour cancer et sur la morbi-mortalité post-opératoire, comparativement à la kinésithérapie respiratoire standard.

Mots-clés

Adhésion, efficacité, entraînement, morbi-mortalité, résection pulmonaire

Abstract

Background: Preoperative training in patients eligible for pulmonary resection for non-small cell lung cancer aim primarily to enable patients not operable initially to be operated and to improve their maximum exercise capacity, in order to help them cope with physiological stress secondary to surgery. The adherence, the feasibility, the safety and the effectiveness of these programs carried out over a short period are demonstrated. Indeed, preoperative training increases oxygen consumption at peak of exercise ($VO_{2\text{peak}}$) on average around $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. However, due to the difficulties of accessibility to pulmonary rehabilitation programs and the risk of delaying the surgery, these programs remain insufficiently developed. In this context, these training programs carried out at the patient's home could be an interesting alternative.

Aim: We performed two randomised controlled trials that aimed to assess the adherence to a preoperative training program and to measure its effect on lung function, respiratory muscle endurance, maximum exercise capacity, 6-Minute Walking Distance (6MWD), bioimpedanceometry, maximum quadriceps strength, length of hospital stay and postoperative course.

Methods: Over a period of 3 weeks and at the patient's home, the Training Group (TG) performed either a preoperative Respiratory Muscle Endurance Training (RMET) (study 1), or a preoperative high intensity intermittent training (study 2), added to standard chest physiotherapy. The Control Group only performed standard chest physiotherapy. The outcomes were adherence, pulmonary function, respiratory muscle endurance, maximum exercise capacity, 6MWD, fat-free mass, maximum quadriceps strength, length of hospital stay, postoperative complications and 90 day-mortality. The evaluations were performed in a similar way before and after the allocated program.

Results: The feasibility and the adherence are good for short duration preoperative training programs. We confirm the safety of these programs performed at patients' home. In study 1 at the end of the isocapnic hyperventilation endurance test, we show a significant increase in minute ventilation ($+15 \pm 16 \text{ vs. } -2 \pm 17 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, $p=0.004$) and endurance time ($+229 \pm 199 \text{ vs. } -5 \pm 371 \text{ sec}$, $p=0.001$) in TG. In study 2, we note a significant increase in maximum expiratory pressure ($+19 \pm 23 \text{ vs. } -6 \pm 24\%$, $p=0.014$) and peakwork rate ($+12 \pm 11 \text{ vs. } 0 \pm 10 \text{ W}$, $p=0.006$) in TG. $VO_{2\text{peak}}$ ($+1.0 \pm 1.1 \text{ vs. } 0.0 \pm 1.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $p=0.061$) tends to increase in TG. Equally in study 1, the number of postoperative pulmonary complications (2 vs. 10, $p=0.037$) decreases significantly in TG.

Conclusion: These short duration preoperative training programs should be developed in daily practice, to allow their rapid implementation by experienced professionals. Indeed, these specific training programs could make it possible to overcome the difficulties of accessibility and adherence to the preoperative rehabilitation programs; and to bring significant benefits on maximum exercise capacity before resection surgery for lung cancer and on postoperative course, compared to standard chest physiotherapy.

Key-words

Adherence, effectiveness, lung resection, postoperative course, training

Table des matières

| | |
|--|----|
| Préambule | 7 |
| Remerciements | 8 |
| Index | 11 |
| Introduction | 13 |
| Revue de la littérature | 15 |
| 1. Cancer broncho-pulmonaire | 15 |
| 1.1. Épidémiologie | 15 |
| 1.2. Diagnostic et bilan d'extension | 16 |
| 1.3. Principes du traitement du cancer bronchique non à petites cellules en 2020 | 17 |
| 1.4. Evaluation pré-opératoire | 18 |
| 1.5. Chirurgie | 22 |
| 1.5.1. Principe | 22 |
| 1.5.2. Complications post-opératoires | 23 |
| 1.5.3. Mortalité | 24 |
| 1.5.4. Synthèse | 24 |
| 1.6. Facteurs de risque de complications post-opératoires ou de mortalité | 25 |
| 1.6.1. Fonction pulmonaire | 26 |
| 1.6.2. Fonction cardiaque | 28 |
| 1.6.3. Capacité fonctionnelle | 28 |
| 1.6.4. Synthèse | 31 |
| 1.7. Altérations post-opératoires | 32 |
| 1.7.1. Fonction pulmonaire | 32 |
| 1.7.2. Capacité fonctionnelle | 35 |
| 1.7.3. Synthèse | 38 |
| 2. Réhabilitation du patient éligible à une résection pour cancer broncho-pulmonaire | 38 |
| 2.1. Objectifs de la réhabilitation | 39 |
| 2.2. Populations concernées et lieu de la réhabilitation | 39 |
| 2.3. Programmes de réhabilitation | 40 |
| 2.4. Faisabilité et adhésion | 41 |
| 2.5. Sécurité | 42 |
| 2.6. Effet de la réhabilitation | 43 |
| 2.6.1. Bénéfices fonctionnels | 43 |
| 2.6.2. Complications post-opératoires et mortalité | 46 |
| 2.6.3. Durée de séjour | 48 |
| 2.6.4. Coûts de prise en charge | 49 |
| 2.7. Synthèse | 49 |

| | |
|---|-----|
| Travail expérimental | 51 |
| 1. Etude 1 relative à l'entraînement pré-opératoire en endurance des muscles respiratoires | 51 |
| 2. Etude 2 relative à l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité | 63 |
| 2.1. Rationnel | 63 |
| 2.2. Méthodes | 65 |
| 2.2.1. Lieu et type de l'étude | 65 |
| 2.2.2. Ethique, randomisation et allocation | 65 |
| 2.2.3. Participants | 66 |
| 2.2.4. Intervention | 67 |
| 2.2.5. Schéma de l'étude | 69 |
| 2.2.6. Critères de jugement | 70 |
| 2.2.7. Statistiques | 72 |
| 2.3. Résultats | 74 |
| 2.3.1. Caractéristiques de la population | 74 |
| 2.3.2. Evaluation fonctionnelle initiale (E1) | 77 |
| 2.3.3. Contenu du programme d'entraînement | 79 |
| 2.3.4. Faisabilité et adhésion | 80 |
| 2.3.5. Sécurité | 81 |
| 2.3.6. Evaluation fonctionnelle finale (E2) | 81 |
| 2.3.7. Synthèse des résultats | 84 |
| Discussion | 86 |
| Conclusion | 97 |
| Références bibliographiques | 99 |
| Liste des annexes | 114 |
| Annexe 1 : Tableau de synthèse bibliographique pour les études relatives à la réhabilitation du patient éligible à une résection pour cancer broncho-pulmonaire | 115 |
| Annexe 2 : Article du protocole de l'étude 2 relative à l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité | 139 |
| Liste des tableaux | 147 |
| Liste des figures | 148 |
| Curriculum vitae | 149 |
| Publications, communications et posters | 151 |
| Publications et communications avec comité de relecture durant la thèse | 152 |

Préambule

Mon doctorat d'université s'est déroulé dans le cadre de la formation continue qualifiante du C.H.U. de Clermont-Ferrand. Sur la durée de celui-ci, j'ai intégré l'Unité de Nutrition Humaine, UMR 1019, Equipe Alimentation et Santé Musculo-Squelettique du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Auvergne. Deux travaux de recherche clinique composent ce manuscrit de thèse de science sur la thématique de l'entraînement pré-opératoire de courte durée réalisé au domicile du patient éligible à une résection pulmonaire pour cancer bronchopulmonaire : l'étude 1 relative à l'entraînement en endurance des muscles respiratoires et l'étude 2 relative à l'entraînement intermittent à haute intensité. Mon travail a consisté à coordonner ces études, à réaliser l'évaluation des patients lors de certains examens pré-opératoires, à participer aux recueils des données et à leurs saisies, à réaliser l'analyse des résultats, et à publier les résultats définitifs ou le protocole de ces projets de recherche clinique.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles du C.H.U. de Clermont-Ferrand, le service de Chirurgie Thoracique et Endocrinienne du Centre Jean Perrin Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Auvergne et le service de Médecine Physique et Réadaptation du C.H.U. de Clermont-Ferrand.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement ceux sans qui ce travail universitaire et cette riche expérience professionnelle et personnelle, n'auraient été possibles :

- **Mes directeurs de thèse, Monsieur le Professeur Costes et Monsieur le Professeur Filaire**

Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir permis de réaliser ce cursus doctoral et de m'avoir encadrée pendant ces quatre années ardues. Je vous remercie également d'avoir partagé vos connaissances et vos passions, pour ces disciplines exigeantes que sont la physiologie de l'exercice, la chirurgie pulmonaire et la recherche clinique. Je vous remercie enfin de votre bienveillance.

- **Les rapporteur(s)**

Madame la Professeure Fabre et Monsieur le Professeur Tiffet, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de rapporter ce travail.

- **Les membres du jury**

Madame Villiot-Danger, Madame Aubreton et Monsieur le Professeur Hayot, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part au jury de soutenance.

- **Monsieur le Professeur Richard et Monsieur le Professeur Boirie**

Je vous remercie pour votre accueil et votre disponibilité. J'ai pleinement conscience de la difficulté de répondre à toutes les sollicitations.

- Mon chef de service, Monsieur le Professeur Coudeyre

Je vous remercie de m'avoir permis d'œuvrer aux avancements de la recherche clinique et d'avoir soutenu mon projet professionnel au sein du service de Médecine Physique et Réadaptation.

- Ces cliniciens expérimentés, ces enseignants chercheurs et ces relecteurs

Léonard, Pascal, Kasra et tous ceux avec qui j'ai eu le privilège de travailler, je vous remercie sincèrement pour vos critiques et vos avis qui ont permis la construction de mon sens clinique et de mon esprit scientifique.

- Aux membres des Directions de la Recherche Clinique et des Innovations

Emilie, Margaux, Fabrice, Bruno et Arnaud, je vous remercie pour votre aide précieuse.

- Monsieur le Professeur Flore

Je vous remercie vivement pour votre participation à l'étude relative à l'entraînement préopératoire intermittent à haute intensité réalisé au domicile des patients.

- La société Elivie

- Valérie et Sylvie

Je vous remercie pour ces discussions, ces confrontations d'idées, et ces échanges professionnels et amicaux. Ceux-ci ont participé à la prise de recul nécessaire sur mon travail.

- Mes collègues du service de Médecine Physique et Réadaptation et du service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles du C.H.U. de Clermont-Ferrand

Nadine, Agnès, Françoise et Franck, je vous remercie d'avoir fait naître cette envie d'explorer la kinésithérapie respiratoire et d'avoir partagé avec moi le goût du travail hospitalier. Aurélie, Sandrine et les techniciens, je vous remercie pour votre soutien discret et efficace.

- Les patients

Ma gratitude va bien évidemment aux patients qui nous ont fait confiance, malgré la difficulté de leur parcours de soins.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué à ce travail et m'ont sollicitée pour ces projets de soins et ces projets de recherche ou d'enseignement. Quelle aventure complexe, compliquée parfois ; mais toujours en fin de compte du plaisir !

Un grand merci à mes parents, ma sœur, ma famille et mes proches pour leur soutien inconditionnel. Peut-être la fin ou bien le début d'une nouvelle épopée ?

Index

ACCP : American College of Chest Physicians
ASA : American Society of Anesthesiologists
ATS : American Thoracic Society
B.P.C.O. : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
C.B.N.P.C. : Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules
C.B.P.C. : Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules
CPT : Capacité Pulmonaire Totale
CV : Capacité Vitale
CVF : Capacité Vitale Forcée
DEP : Débit Expiratoire de Pointe
 $D[A-a]O_2$: Différence Alvéolo-artérielle en oxygène
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone
 $DLCO_{ppo}$: capacité de diffusion du monoxyde de carbone post-opératoire prédictive
D.M.6 : Distance de Marche parcourue en 6 minutes
E1 : évaluation initiale
E2 : évaluation finale
E.E.M.R. : Entraînement en Endurance des Muscles Respiratoires
EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire
ERS : European Respiratory Society
E.V.A. : Echelle Visuelle Analogique
FC : Fréquence Cardiaque
FCM : Fréquence Cardiaque Maximale
FR : Fréquence Respiratoire
GC : Groupe Contrôle
GR : Groupe Réentraîné
I.M.C. : Indice de Masse Corporelle
I.R.M. : Imagerie par Résonnance Magnétique
KCO : coefficient de transfert du monoxyde de carbone
L.I.D. : Lobectomie Inférieure Droite
L.I.G. : Lobectomie Inférieure Gauche
L.S.D. : Lobectomie Supérieure Droite
L.S.G. : Lobectomie Supérieure Gauche
MRC : Medical Research Council
NS : Non Significatif
O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé
 $PaCO_2$: pression artérielle en dioxyde de carbone
 PaO_2 : pression artérielle en oxygène
Pdi : pression trans-diaphragmatique
PEM : Pression Expiratoire Maximale
pH : potentiel hydrogène
PIM : Pression Inspiratoire Maximale
PMA : Puissance Maximale Aérobie
R.R. : Risque Relatif

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SpO₂ : saturation pulsée en oxygène
SNIP : pression nasale inspiratoire maximale
T.E.P. : Tomographie à Emission de Positrons
T.M.6 : Test de Marche de 6 minutes
TNM : Tumor Node Metastasis
VE : ventilation minute
VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde
VEMS/CV : rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale
VEMS/CVF : rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale Forcée
VEMS_{ppo} : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde post-opératoire prédit
VE/VCO₂ : équivalent respiratoire en dioxyde de carbone
VMM : Ventilation Maximale Minute
VO_{2max} : consommation maximale en oxygène
VO_{2pic} : consommation en oxygène au pic de l'exercice
VO_{2picppo} : VO_{2pic} post-opératoire prédicté
VO_{2seuil} : consommation en oxygène au seuil aérobie
VR : Volume Résiduel
VR/CPT : rapport Volume Résiduel / Capacité Pulmonaire Totale
VRI : Volume de Réserve Inspiratoire
Vt : volume courant
W : Watt

Introduction

Tant du point de vue de l'opérabilité, que du point de vue de la morbi-mortalité post-opératoire, l'entraînement pré-opératoire tient une place grandissante dans la prise en charge du patient éligible à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire. D'après les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS), la réhabilitation respiratoire est définie telle « une intervention globale, adaptée au patient et basée sur une évaluation de celui-ci, qui inclut sans s'y limiter l'entraînement physique, l'éducation et un changement de comportement, destinée à améliorer la condition physique et psychologique des personnes atteintes de maladies respiratoires et à promouvoir l'adhésion à long terme aux comportements améliorant la santé » [1]. La réhabilitation pré-opératoire a pour objectif d'améliorer la capacité maximale à l'exercice d'un individu avant la chirurgie, afin de lui permettre de supporter le stress physiologique secondaire à l'opération [2]. Celle-ci s'appuie grandement sur les fondamentaux de la réhabilitation respiratoire développés dans les recommandations de l'ATS et de l'ERS [1]. Elle tire aussi des enseignements de la réhabilitation des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (B.P.C.O.) ou d'autres pathologies respiratoires chroniques obstructives ou restrictives [3–6]. La réhabilitation pré-opératoire du patient éligible à une résection pulmonaire pour cancer doit également se réaliser en lien avec la mise en place des séances de kinésithérapie respiratoire standard [7–11].

La littérature scientifique montre la faisabilité et la sécurité de ces programmes d'entraînement pré-opératoire [12–14]. Leur efficacité reste néanmoins à confirmer dans des études randomisées contrôlées plus puissantes incluant un nombre plus élevé de patients [12–

15]. Néanmoins, l'enjeu actuel reste double puisqu'il s'agit : de faciliter l'accès et d'améliorer l'adhésion à ces programmes d'entraînement destinés aux patients atteints de cancer broncho-pulmonaire, dans la période contrainte par le bilan d'opérabilité et le délai requis pour réaliser la chirurgie [2].

Ainsi, la réalisation de ces programmes d'entraînement pré-opératoire au domicile du patient éligible à une résection pulmonaire pour cancer pourrait être une alternative intéressante pour améliorer la capacité maximale à l'exercice avant la chirurgie et réduire la morbi-mortalité post-opératoire.

Revue de la littérature

1. Cancer broncho-pulmonaire

1.1. Epidémiologie

Les facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire identifiés sont le tabagisme, les carcinogènes environnementaux ou professionnels et certaines maladies pulmonaires [16]. Dans le monde, 80 % des cas de cancer du poumon sont associés au tabagisme, toutefois sa proportion chez les non-fumeurs est de l'ordre de 10 à 20 % selon les pays [16,17]. En France, un tiers des décès par cancer est attribuable au tabac [16]. Seul un sevrage tabagique complet et suffisamment précoce est efficace, la réduction du tabagisme ne diminuant que modestement le risque de développer un cancer [16].

En France pour l'année 2012, le cancer broncho-pulmonaire est en raison de son incidence le 2nd et le 3^{ème} cancer, respectivement chez l'homme et chez la femme [17]. En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France est de 31 231 et 15 132, respectivement chez l'homme et chez la femme [16]. Il représente la 1^{ère} et la 2^{nde} cause de décès par cancer, respectivement chez l'homme et chez la femme [16,17]. Le nombre de décès s'élève à 22 761 et 10 356, respectivement chez l'homme et chez la femme [16]. L'incidence et la mortalité augmentent de façon importante chez la femme, alors qu'elles diminuent chez l'homme [16,17].

La survie à 5 ans est de 16 % chez l'homme et de 20 % chez la femme [16]. L'amélioration de la survie reste modeste malgré les progrès des techniques anesthésiques, de ventilation artificielle et chirurgicales [16]. Le cancer du poumon présente un pronostic très péjoratif, avec un taux de survie à 5 ans de 60 % pour les stades I, de 40 % pour les stades II et de 10 à 20 % pour les stades III. Les adénocarcinomes représentent le type histologique le plus fréquent dans les deux sexes [16,17]. La survie se dégrade selon le stade, cependant celle-ci est plus élevée à un stade identique pour les adénocarcinomes que pour les épidermoïdes [17]. Les stades I et II ont un taux de survie à 5 ans de 47 et 62 %, respectivement pour les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes [17]. Alors que les stades IV ont un taux de survie à 3 ans de 2 et 7 %, respectivement pour les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes [17].

1.2. Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire est histologique. Toutefois, des signes d'appel cliniques locorégionaux et à distance existent. La fibroscopie bronchique et d'autres techniques de prélèvement (ponction, thoracoscopie ou médiastinoscopie) permettent de réaliser un examen histologique. Le diagnostic est réalisé selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) [18]. Les Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (C.B.N.P.C.) représentent plus de 80 % des cancers bronchiques et se distinguent des Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules (C.B.P.C.) ne permettant pas en principe d'option chirurgicale. Les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules sont regroupés sous le terme de C.B.N.P.C. et offrent une option thérapeutique chirurgicale. Parmi les C.B.N.P.C., 70 % sont de stade III ou IV au

moment du diagnostic et sont de mauvais pronostic. Le diagnostic tardif du C.B.N.P.C. implique que seuls 20 à 25 % des patients sont opérables au moment du diagnostic, alors que le stade carcinologique au moment du diagnostic est un facteur pronostic majeur [16,17,19]. Un bilan d'extension tumoral, ganglionnaire et à distance, est réalisé à l'aide de la Tomographie à Emission de Positrons (T.E.P.), de la tomodensitométrie, de la fibroscopie et parfois de l'Imagerie par Résonnance Magnétique (I.R.M.). Le staging obéit à la classification TNM (Tumor Node Metastasis) mise à jour dans sa 8^{ème} édition [20,21]. Le développement ces dernières décennies des techniques diagnostiques et de staging telles la T.E.P., l'I.R.M., l'échographie endobronchique et la navigation endobronchique, ont permis une évolution du bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire. [22]

1.3. Principe du traitement du cancer bronchique non à petites cellules en 2020

Chez les patients fonctionnellement opérables, la chirurgie à visée curatrice est requise pour les C.B.N.P.C. de stade précoce ; c'est-à-dire de stade I et II, pour certains stades III résécables et très rarement chez certains stades IV oligo-métastatiques résécables. La chirurgie est proposée comme unique traitement pour les stades I et IIA. Pour les patients opérés et de stade plus avancé, un traitement multidisciplinaire est nécessaire associant la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, éventuellement associée à la radiothérapie. Actuellement, l'immunothérapie est en cours d'évaluation chez des patients chirurgicaux. Pour les patients de stade précoce non opérables un traitement local par radiothérapie, voire par radiofréquence peut être proposé. Pour les patients non opérables de stade plus avancé, un traitement systémique par chimiothérapie, par inhibiteur de la tyrosine kinase ou par

immunothérapie est requis et dépend de la présence ou non de métastase(s) (stade IV), du profil moléculaire des tumeurs et du degré d'expression de certains check-points immunitaires. [23–25]

1.4. Evaluation pré-opératoire

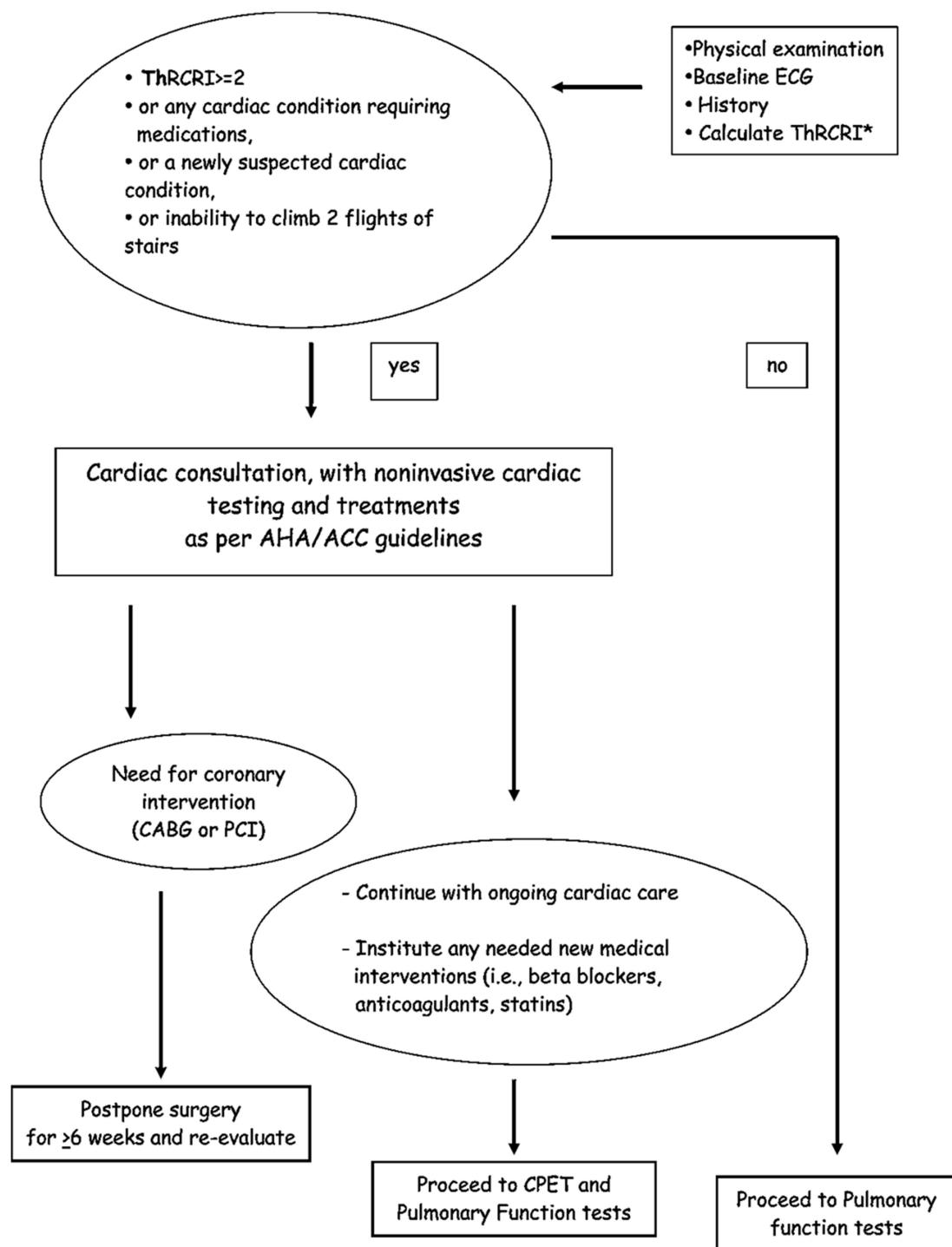
Les patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer à faible risque cardiaque ou présentant un traitement cardiaque optimisé peuvent être opérés après une évaluation de la fonction pulmonaire (*Figure 1*) [26]. L'utilisation des scores de risque cardiaque intégrés aux algorithmes décisionnels est recommandée pour sélectionner les patients nécessitant une évaluation cardiaque spécialisée, avant la chirurgie de résection pulmonaire [26]. Le score de risque révisé doit maintenant être utilisé. Les patients présentant soit, un score de risque révisé supérieur à 1,5, toute affection cardiaque nécessitant des médicaments, un état cardiaque précaire, une tolérance à l'exercice limitée (incapacité de monter deux étages d'escalier) doivent être référés pour une consultation cardiaque. Les tests non invasifs (électrocardiogramme et épreuve fonctionnelle d'exercice) et traitements médicamenteux (béta-bloquants, anti-coagulants et statines) sont à envisager chez ces patients au risque cardiaque réel [26].

La fonction pulmonaire et la capacité maximale à l'exercice sont évaluées à l'aide de l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR) et de l'épreuve fonctionnelle d'exercice (*Figure 2*). L'évaluation de la capacité maximale à l'exercice est indiquée chez les patients candidats à une résection pulmonaire pour cancer dont le Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS) ou la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) est inférieur(e) à 80 % de leur valeur prédictive [19]. Les recommandations de l'American College

of Chest Physicians (ACCP) indiquent de mesurer le VEMS et la DLCO chez tous les candidats à une résection pulmonaire et de calculer les valeurs du VEMS et de la DLCO post-opératoires prédictes (VEMS_{ppo} et DCLO_{ppo}) à l'aide de la règle des 19^{èmes} ou de la scintigraphie de perfusion [26]. Si le VEMS_{ppo} et la DCLO_{ppo} sont supérieurs à 60 % de leur valeur prédictée, aucun test supplémentaire n'est requis (faible risque) [26]. Si le VEMS_{ppo} ou la DCLO_{ppo} est compris entre 30 et 60 % de sa valeur prédictée, il est recommandé de réaliser un test de terrain (test d'escaliers ou test des navettes) [26]. Si le VEMS_{ppo} ou la DCLO_{ppo} est inférieur à 30 % de sa valeur prédictée, il est recommandé de réaliser une épreuve fonctionnelle d'exercice avec une mesure de la consommation en oxygène au pic de l'exercice ($\text{VO}_{2\text{pic}}$) [26].

Les algorithmes publiés par Brunelli pour aider à la décision concernant l'évaluation et les choix thérapeutiques sont présentés dans la *Figure 1* et la *Figure 2* [26] et servent en pratique courante. Chez les patients à haut risque (VEMS_{ppo} ou DCLO_{ppo} inférieur à 30 % de leur valeur prédictée et $\text{VO}_{2\text{pic}}$ inférieure à $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou à 35 % de sa valeur prédictée), la réhabilitation pré- et post-opératoire est recommandée [26]. Ainsi, une évaluation pré-opératoire attentive est utile pour identifier les sujets qui présentent un risque accru et pour choisir les meilleures options thérapeutiques dans le cadre d'un traitement pour cancer broncho-pulmonaire [26,27]. Cette évaluation doit être réalisée en prenant en compte le fait que la chirurgie est le traitement principal et le plus efficace pour un cancer broncho-pulmonaire diagnostiqué à un stade précoce [26].

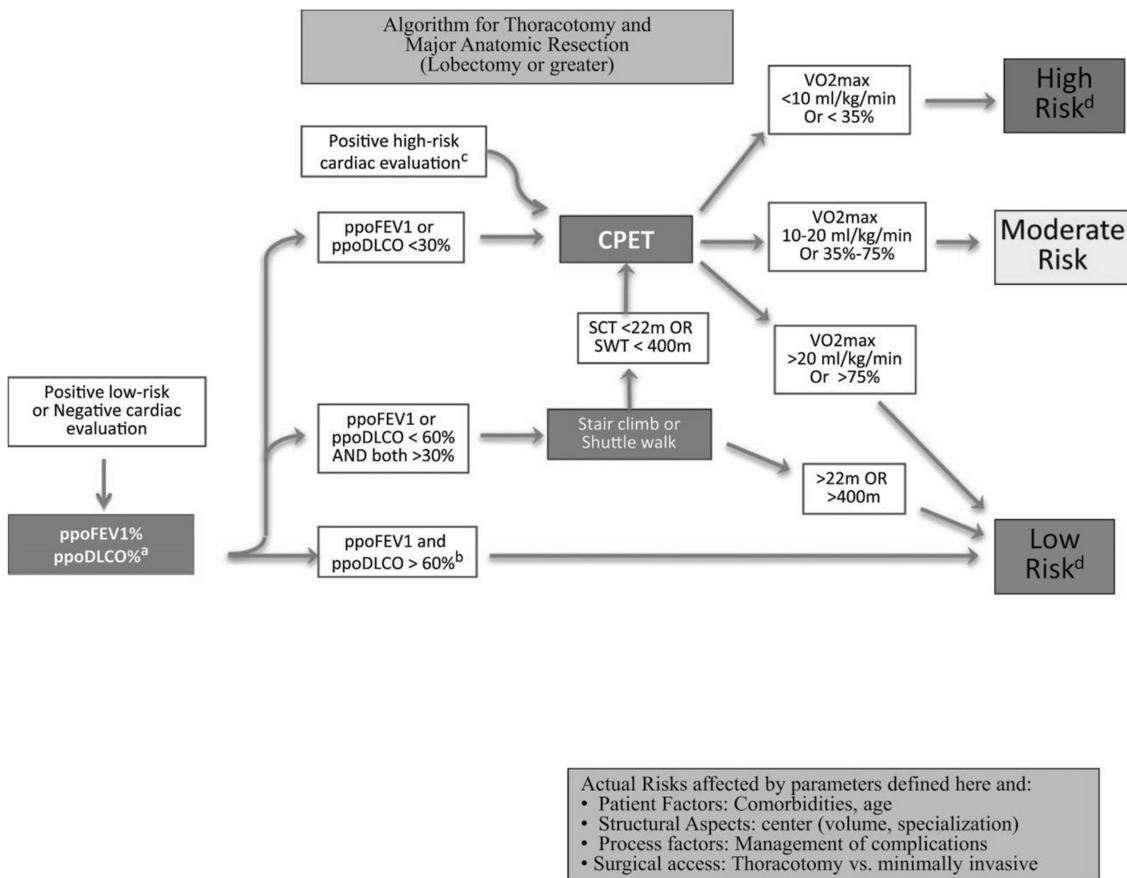
Figure 1 : Algorithme d'évaluation cardiaque avant une résection pulmonaire chez les patients atteints de cancer du poumon (d'après référence [26])



*ThRCRI (Thoracic revised Cardiac Risk Index). Ref 50

- Pneumonectomy: 1.5 points
- Previous ischemic heart disease: 1.5 points
- Previous stroke or TIA: 1.5 points
- Creatinine > 2mg/dl : 1 point

Figure 2 : Algorithme d'évaluation du risque opératoire avant chirurgie de résection pulmonaire (d'après référence [26])



Enfin, les seuils permettant d'évaluer le risque de morbi-mortalité sont identifiés (Figure 3) [19,26,28]. Un VEMS_{ppo} au-dessus de 700-1000 ml ou supérieur à 30-40 % de sa valeur prédictée est un seuil sécuritaire pour envisager une résection pulmonaire [28]. Une DLCO_{ppo} supérieure à 40 % de sa valeur prédictée est un seuil sécuritaire pour envisager une résection pulmonaire [28]. Une VO_{2pic} supérieure à $15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ est un seuil sécuritaire pour envisager une résection pulmonaire [28,29]. Une VO_{2pic} post-opératoire prédictive (VO_{2picppo}) supérieure à $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (soit 75 % de la valeur prédictée) (risque faible) et de 10 à $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (soit 35 à 75 % de la valeur prédictée) (risque modéré) sont les critères d'opérabilité, respectivement pour une pneumonectomie et une résection partielle [19,30].

Alors qu'une $VO_{2\text{picppo}}$ inférieure à $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (soit 35 % de sa valeur prédictée) (risque élevé) contre-indique tout type de résection [19,30].

Figure 3 : Seuils conventionnels pour la tolérance d'une résection pulmonaire anatomique pour cancer broncho-pulmonaire de stade précoce (d'après référence [28])

| TABLE 1. TRADITIONAL CRITERIA FOR TOLERANCE OF ANATOMIC SURGICAL RESECTION OF EARLY-STAGE NON-SMALL LUNG CANCER | |
|--|-----------------------------|
| Criterion | Value |
| Preoperative FEV ₁ | >1.5 L or >80% of predicted |
| Preoperative DL _{CO} | >80% of predicted |
| VO ₂ maximum | >15 ml/kg/min |
| Predicted postoperative FEV ₁ | >40% of predicted |
| Predicted postoperative DL _{CO} | >40% of predicted |

Definition of abbreviations: DL_{CO} = carbon monoxide diffusing capacity; VO₂ maximum = maximal oxygen uptake.

1.5. Chirurgie

1.5.1. Principe

Les types de résections anatomiques sont représentés par la pneumonectomie, la lobectomie et la segmentectomie. Les curages lymphatiques sont éventuellement associés au geste d'exérèse pulmonaire. La chirurgie est élargie pour les stades T4. L'abord chirurgical est réalisé par thoracotomie, par thoracoscopie ou à l'aide d'un robot. [31,32]

1.5.2. Complications post-opératoires

L'incidence des complications post-opératoires après une chirurgie thoracique (19-59 %) est supérieure à celle observée après une chirurgie abdominale haute (16-17 %) ou une chirurgie abdominale basse (0-5 %) [33-37]. La complication post-opératoire survient le plus fréquemment au 3^{ème} jour post-opératoire [38].

Les taux de complications post-opératoires globales, pulmonaires, chirurgicales, cardiaques et infectieuses après une lobectomie sont respectivement de 34, 15, 12, 6 et 4 % [39]. Les complications post-opératoires pulmonaires sont au premier rang des complications post-opératoires, avant les complications post-opératoires cardio-vasculaires [30,40]. La détresse respiratoire, l'atélectasie et la pneumonie sont les plus fréquentes des complications post-opératoires pulmonaires avec une incidence de 13 % [34,40,41]. Les complications post-opératoires cardio-vasculaires sont de conséquences moins graves que les complications post-opératoires pulmonaires [30].

La chirurgie thoracique est associée à une incidence des complications post-opératoires cardio-pulmonaires sévères (détresse respiratoire nécessitant de la ventilation invasive ou non invasive, arythmie cardiaque symptomatique traitée, pneumonie, embolie pulmonaire et atélectasie nécessitant une fibroscopie) de 15 % [42]. L'incidence des complications post-opératoires cardiaques majeures (ischémie myocardique, œdème pulmonaire, fibrillation ventriculaire ou arrêt cardiaque, trouble de conduction et mort d'origine cardiaque) est d'environ 2 à 3 % après une résection pulmonaire [26].

1.5.3. Mortalité

Après une résection pulmonaire, la mortalité est de 2 à 6 % [30,36,37,42]. Si les études s'intéressent majoritairement à la mortalité à 30 jours, celles-ci doivent maintenant recueillir la mortalité à 90 jours qui va jusqu'à doubler, notamment après une pneumonectomie [37]. La mortalité à 90 jours et à 180 jours est respectivement de 5 et 7 % [43]. La mortalité varie selon la résection réalisée, de 2 à 4 % après une lobectomie ou une bilobectomie, de 2 à 11 % après une sleeve lobectomy ou une résection lobaire étendue, et de 4 à 8 % après une pneumonectomie [26,33,37,39,42,44].

1.5.4. Synthèse

Ni la définition des complications post-opératoires, ni leur classification ne font l'objet de recommandations professionnelles [45]. Aucune étude n'aborde la standardisation de la morbi-mortalité post-opératoire après une chirurgie de résection pour cancer bronchopulmonaire [36]. Certains auteurs ne recueillent que les complications post-opératoires pulmonaires. Les échelles existantes (Brooks-Brunn Score, Gosselink Score et Melbourne Group Scale) sont rarement utilisées en pratique courante [34,46]. La classification Clavien-Dindo évaluant la sévérité des complications post-opératoires permet de classer celles-ci en fonction des traitements supplémentaires qu'elles requièrent et de leur répercussion clinique pour le patient [45].

L'incidence des complications post-opératoires varie selon les études. Toutefois, même si leur incidence a diminué grâce aux progrès des techniques chirurgicales et anesthésiques, celle-ci reste considérable. Leur fatalité n'a que peu diminué [47]. Les 4 premiers jours post-opératoires constituent la période la plus critique [48].

Les complications post-opératoires pulmonaires contribuent à 84 % des décès après une chirurgie de résection pulmonaire [33,34,49]. La mortalité à 90 jours, à 1 an et à 5 ans augmente en cas de complications post-opératoires pulmonaires [40]. En effet, le risque de décès est 6 fois plus élevé en cas de complications post-opératoires pulmonaires et 4 fois plus élevé en cas de réadmission [46]. Les patients présentant une complication post-opératoire pulmonaire ont une durée de séjour hospitalier, un taux d'admission en réanimation et un taux de mortalité hospitalière significativement plus élevés [38]. La présence d'une complication post-opératoire entraîne ainsi un allongement de la durée de séjour hospitalier de 3 à 7 jours [30]. Enfin, la survenue d'une complication post-opératoire pulmonaire augmente le coût de prise en charge [40].

1.6. Facteurs de risque de complications post-opératoires ou de mortalité

Les facteurs de risque de complications post-opératoires identifiés sont l'âge (≥ 75 ans), l'indice de masse corporelle (I.M.C. $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$), le tabagisme, la B.P.C.O., l'anémie pré-opératoire, le type de chirurgie, l'anesthésie générale, la durée de l'anesthésie et la stratégie de ventilation per-opératoire [29,33,40].

Concernant les complications post-opératoires pulmonaires ou infectieuses, les facteurs de risque retrouvés sont l'âge (≥ 75 ans), le sexe masculin, l'I.M.C. ($\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$), le statut nutritionnel, le tabagisme, la B.P.C.O., la colonisation bronchique, les inhalations répétées, les troubles de déglutition dans la période post-opératoire précoce et le temps opératoire [37,49,50].

Les facteurs de risque de mortalité hospitalière, à 1 mois et à 3 mois sont l'âge, le sexe masculin, l'I.M.C. ($< 18,5 \text{ kg.m}^{-2}$), le statut nutritionnel, une perte de poids dans les 3 mois précédents le diagnostic, le tabagisme, le score de performance (O.M.S.), le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA), les comorbidités (maladies cardio-vasculaires, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, artériopathie des membres inférieurs, hypertension artérielle pulmonaire) ou leur nombre, le type de résection pulmonaire, la durée de l'intervention chirurgicale, le stade oncologique (stades IIIB et IV) et le carcinome à grandes cellules [37,43,51,52].

1.6.1. Fonction pulmonaire

L'abaissement du VEMS et de la DLCO sont des facteurs de risque de complications post-opératoires pulmonaires ou infectieuses et des facteurs de risque de mortalité, notamment à 30 jours [37,53,54]. Les recommandations de l'ACCP [26] indiquent que le risque de complications post-opératoires augmente de 10 % pour chaque diminution de 5 % des valeurs du VEMS_{ppo} et de la DCLO_{ppo} . Un VEMS_{ppo} et une DCLO_{ppo} supérieurs à 60 % de leur valeurs prédictes indiquent un faible risque de complications post-opératoires cardio-pulmonaires et de décès après une résection pulmonaire, également chez les patients pneumonectomisés [26]. A contrario, un VEMS_{ppo} ou une DCLO_{ppo} inférieurs à 30 % de leur valeurs prédictes indiquent un risque élevé de complications post-opératoires cardio-pulmonaires et de décès chez les résections partielles [26]. La DLCO exprimée en pourcentage de sa valeur prédictée a une meilleure corrélation avec la mortalité post-opératoire, que le VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur prédictée [26].

Le VEMS est un facteur de risque indépendant de morbidité respiratoire et de complications cardio-vasculaires [26]. Un VEMS inférieur à 30 % de sa valeur prédictée est

associé à un taux de morbidité respiratoire de 43 %, alors qu'un VEMS supérieur à 60 % de sa valeur prédictive est associé à un taux de morbidité respiratoire de 12 % [26]. Le meilleur seuil prédictif de complications respiratoires pour le VEMS est établi à 60 % de sa valeur prédictive [26]. Un VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur prédictive abaissé prédit également la mortalité [43].

La DLCO est un facteur prédictif indépendant de complications post-opératoires pulmonaires [53]. Une DLCO inférieure à 60 % de sa valeur prédictive est associée à un taux de morbidité respiratoire de 40 % et un taux de mortalité de 25 % [26].

L'hypoxémie pré-opératoire [saturation artérielle en oxygène (SaO_2) < 90 %] est associée à un risque majoré de complications post-opératoires [26]. L'hypercapnie [pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) > 45 mmHg] est associée à des difficultés respiratoires post-opératoires majeures et contre-indique la résection pulmonaire [26]. La pression artérielle en oxygène (PaO_2) et la Différence Alvéolo-artérielle en oxygène ($\text{D}[A-a]\text{O}_2$) post-opératoires sont prédites par le VEMS_{ppo} pour les patients lobectomisés, et par le volume courant (Vt) et la fréquence respiratoire (FR) pour les patients pneumonectomisés [55]. La PaO_2 et la $\text{D}[A-a]\text{O}_2$ pré-opératoires permettent également de prédire le développement d'une détresse respiratoire due à une complication pulmonaire [55].

Les patients dont la force des muscles respiratoires est supérieure ou égale à 75 % de sa valeur prédictive présentent un taux de complications post-opératoires pulmonaires ou de mortalité de 10 % contre 55% pour ceux dont celle-ci est inférieure à 75 % de sa valeur prédictive [56]. La différence entre les groupes est significative et le risque relatif (R.R.) est de 5,5 [56]. La Pression Inspiratoire Maximale (PIM) et la Pression Expiratoire Maximale (PEM) des patients présentant des complications post-opératoires pulmonaires sont significativement inférieures avant et après un entraînement des muscles respiratoires, comparativement à celles des patients ne présentant pas de complication post-opératoire

pulmonaire [57]. La PIM et la PEM n'augmentent globalement pas après l'entraînement chez les patients présentant des complications post-opératoires pulmonaires [57]. Toutefois, un sous-groupe de patients présentant une PIM et une PEM abaissées avant l'entraînement, augmente sa PIM et sa PEM après l'entraînement et évite les complications post-opératoires pulmonaires [57].

1.6.2. Fonction cardiaque

L'étude de la valeur prédictive de la fonction cardiaque utilise le Thoracic Revised Cardiac Risk Index, adapté à la population atteinte de cancer broncho-pulmonaire [58–61]. Les facteurs de risque de complications post-opératoires cardiaques indépendants sont identifiés : les antécédents de cardiopathie ischémique, les antécédents d'insuffisance cardiaque congestive et les antécédents de maladie cérébro-vasculaire [62]. La présence d'une cardiopathie ischémique est retrouvée comme le facteur de risque prévalent de complications post-opératoires cardiaques [63]. Les patients à haut risque cardio-vasculaire ont un taux de complications post-opératoires cardiaques 3 fois plus élevé, comparativement aux patients au risque cardio-vasculaire plus faible [63].

1.6.3. Capacité fonctionnelle

Fonction aérobie

Chez la femme asymptomatique, chaque augmentation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ de $3,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$

¹ est associée à une réduction significative du risque de décès de 17 % [64]. Chez l'homme

asymptomatique, chaque augmentation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ de $3,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ est associée à une réduction significative du risque de décès de 12 % [65]. Ces études [64,65] montrent également que la $\text{VO}_{2\text{max}}$ est un facteur prédictif de mortalité robuste.

Chez le sujet atteint d'un cancer broncho-pulmonaire, la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est le meilleur facteur prédictif de complications cardio-respiratoires [26,42]. Chaque augmentation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ de $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ est associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues de 4 % [66]. Cette étude confirme que la capacité maximale à l'exercice est un facteur prédictif de mortalité robuste dans la population atteinte d'un cancer broncho-pulmonaire [66]. Même si cela reste à confirmer, une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ inférieure à $14 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ permet d'identifier les patients au risque de mauvais pronostic de survie [66].

Les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à 65 % de sa valeur prédictée ont un risque de complications post-opératoires significativement plus élevé [67]. Le risque de complications post-opératoires chez les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est supérieure à 75 % de sa valeur prédictée est de 10 %, alors que chez les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à 40 % de sa valeur prédictée le risque est de 90 % [26].

Les patients sans complication post-opératoire pulmonaire ont une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ significativement supérieure à celle des patients avec complications post-opératoires pulmonaires [54]. En effet, les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à $12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ présentent un risque de complications post-opératoires pulmonaires 8 fois supérieur, comparativement aux patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est supérieure à $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ [68]. Les seuils de $\text{VO}_{2\text{pic}}$ pour prédire les complications post-opératoires pulmonaires sont établis à $12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et à 40 % de sa valeur prédictée [68].

Les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à 65 % de sa valeur théorique ont un risque de mortalité significativement plus élevé [67]. Les seuils de $\text{VO}_{2\text{pic}}$ pour prédire la mortalité sont établis à $12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et 50 % de sa valeur prédictée [68]. Celle-ci est significativement

augmentée (13 fois supérieure) chez les patients opérés pour cancer broncho-pulmonaire dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à $12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, comparativement aux patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est supérieure à $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ [68]. Dans une autre étude, les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est entre 14 et $17 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et les patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est supérieure à $17 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ont des taux de mortalité toutes causes confondues réduits de 21 et 24 % respectivement, comparativement aux patients dont la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est inférieure à $14 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ [66].

Les patients sans complication post-opératoire pulmonaire présentent une Puissance Maximale Aérobie (PMA) significativement supérieure, comparativement aux patients qui développent des complications post-opératoires pulmonaires [54].

Le rapport VE/VCO_2 (équivalent respiratoire en dioxyde de carbone) est également un facteur prédictif de complications post-opératoires ou de complications post-opératoires pulmonaires, et un facteur prédictif indépendant de mortalité [35,42]. Les patients présentant un rapport VE/VCO_2 supérieur à 35 ont un taux de complications post-opératoires pulmonaires et un taux de mortalité significativement augmenté (respectivement 3 et 12 fois), comparativement aux patients présentant un rapport VE/VCO_2 inférieur à 35 [35]. Toutefois, une autre étude ne confirme pas ce résultat [69].

Test de marche de six minutes

Chez les patients opérés pour cancer broncho-pulmonaire, une Distance de Marche parcourue en 6 minutes (D.M.6) supérieure à 400 m équivalant à une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ supérieure à $15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, indique un risque diminué de complications post-opératoires [37].

Une D.M.6 égale à 525 m soit 92 % de sa valeur prédictive, est significativement associée à une meilleure survie globale [70]. La survie à 5 ans des patients parcourant moins de 400 m lors du Test de Marche de 6 minutes (T.M.6) est significativement diminuée, comparativement aux patients parcourant plus de 400 m [71].

Dans une population de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire de stade avancé non opérable chaque augmentation de 50 mètres de la D.M.6 est associée à une diminution du risque de mortalité de 13 % [72].

Force musculaire périphérique

A notre connaissance, aucune étude n'évalue la valeur prédictive de la force musculaire périphérique des membres supérieurs ou des membres inférieurs chez les patients opérés pour cancer broncho-pulmonaire. Toutefois, l'association entre la masse musculaire et la survie est maintenant bien connue chez les patients atteints de B.P.C.O., maladie qui constitue une comorbidité respiratoire fréquente dans la population de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire [73]. De plus dans une population de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire de stade I, ceux qui présentent une surface musculaire para-vertébrale thoracique (T12) diminuée ont une survie globale significativement diminuée [74]. Dans une population de patients présentant un cancer broncho-pulmonaire de stade avancé, une association positive entre la diminution de la surface musculaire para-vertébrale lombaire (L3) et la mortalité est suggérée [75].

1.6.4. Synthèse

Les facteurs prédictifs de complications post-opératoires et de mortalité sont aujourd'hui bien identifiés [48]. Il convient d'agir avant la chirurgie sur la part modifiable de ces facteurs de risque pour améliorer la fonction pulmonaire et la capacité maximale à l'exercice des candidats à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire [76].

Les patients au risque accru de morbi-mortalité post-opératoire doivent faire l'objet d'une attention particulière [48,77,78].

1.7. Altérations post-opératoires

1.7.1. Fonction pulmonaire

Au 1^{er} jour et à la 1^{ère} semaine post-opératoire respectivement, des diminutions de la Capacité Vitale (CV) à 45 et 68 % et du VEMS à 53 et 73 % de leurs valeurs pré-opératoires sont rapportées [79]. Au 5^{ème} jour post-opératoire, une diminution de la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) et de la CV de l'ordre de 50 % est observée [80]. Les volumes mobilisables sont réduits de façon très nette, notamment le Volume de Réserve Inspiratoire (VRI) dont la valeur n'atteint que 40 % de sa valeur pré-opératoire [80]. Au 9^{ème} jour post-opératoire, la Capacité Vitale Forcée (CVF), le VEMS et la Ventilation Maximale Minute (VMM) sont significativement diminués et atteignent 60 % de leurs valeurs pré-opératoires [81]. A la 2^{ème} semaine post-opératoire, des diminutions significatives de la CVF et du VEMS sont relevées [82]. Les rapports VEMS/CV (rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale) et VR/CPT (rapport Volume Résiduel / Capacité Pulmonaire Totale) sont stables et témoignent du déficit ventilatoire restrictif dominant [79,80].

Au 26^{ème} jour post-opératoire, la CVF, le VEMS et la VMM augmentent significativement et sont respectivement à 70 % de leurs valeurs pré-opératoires [81]. Au 2^{ème} mois post-opératoire, une diminution de la CV à 76 % de sa valeur pré-opératoire et du VEMS à 82 % de sa valeur pré-opératoire est montrée [79]. Au 3^{ème} mois post-opératoire, la

CV et le VEMS sont significativement diminués, comparativement à leurs valeurs pré-opératoires [83]. Au 4^{ème} mois post-opératoire, le mode ventilatoire est stabilisé et la récupération du VEMS suit l'évolution des volumes mobilisables [80]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, la CV et le VEMS sont significativement diminués, comparativement à leurs valeurs pré-opératoires [83]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, la CVF et le VEMS rapportés à la surface corporelle sont mesurés respectivement à 82 et 84 % de leur valeur pré-opératoire [84]. Au 12^{ème} mois post-opératoire, la CVF et le VEMS rapportés à la surface corporelle sont mesurés respectivement à 83 et 82 % de leur valeur pré-opératoire [84].

Sur le long terme, le syndrome restrictif post-opératoire est partiellement compensé chez les patients lobectomisés, mais non chez les patients pneumonectomisés [80]. Les patients lobectomisés présentent une perte de fonction pulmonaire définitive de 10 %, alors que les patients pneumonectomisés présentent une perte de fonction pulmonaire définitive de 30 % [85]. A la 2^{ème} semaine post-opératoire, respectivement chez les patients lobectomisés et chez les patients pneumonectomisés, la CVF diminue significativement de 16 et 47 % et le VEMS diminue significativement de 19 et 47 % [82]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, chez les patients lobectomisés, la CV et le VEMS diminuent définitivement de 12 et 11 % respectivement ; alors que chez les patients pneumonectomisés, la CV et le VEMS diminuent définitivement de 41 et 36 % [83]. Une autre étude montre qu'au 6^{ème} mois post-opératoire, chez les patients lobectomisés, la CVF et le VEMS diminuent significativement de 4 et 8 % respectivement ; alors que chez les patients pneumonectomisés, la CVF et le VEMS diminuent significativement de 35 et 32 % respectivement [82]. Une autre étude montre qu'au 6^{ème} mois post-opératoire, les patients lobectomisés présentent un VEMS diminué de 9 à 11 % de sa valeur pré-opératoire, alors que les patients pneumonectomisés présentent un VEMS diminué de 34 à 41 % de sa valeur pré-opératoire [26]. Pour un autre auteur au 6^{ème} mois post-opératoire, les patients lobectomisés présentent une diminution de la CVF, du VEMS, de la

CPT et de la DLCO de 7, 9, 10 et 4 % respectivement, comparativement à leurs valeurs pré-opératoires [85]. Le coefficient de transfert du monoxyde de carbone (KCO) ne varie pas [85]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, les patients pneumonectomisés présentent une diminution de la CVF, du VEMS, de la CPT et de la DLCO de 36, 34, 33 et 28 % respectivement, comparativement à leurs valeurs pré-opératoires [85].

Au 7^{ème} et au 14^{ème} jour post-opératoire, la CVF n'est pas significativement supérieure dans le groupe opéré par vidéo-thoracoscopie, comparativement au groupe opéré par thoracotomie [86]. Le VEMS n'est pas significativement supérieur dans le groupe opéré par vidéo-thoracoscopie, comparativement au groupe opéré par thoracotomie [86].

Une thoracotomie avec résection pulmonaire perturbe de façon importante le raccourcissement diaphragmatique [87]. Après une thoracotomie postéro-latérale, au 2^{ème}, au 4^{ème} et au 30^{ème} jour post-opératoire respectivement, la PIM est mesurée à 51, 50 et 77 % de sa valeur pré-opératoire, et la PEM à 62, 75 et 87 % de sa valeur pré-opératoire [88]. Entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour post-opératoire, la PIM et la PEM chutent de 30 et 32 % respectivement [89]. Au 41^{ème} jour post-opératoire, la récupération peut être complète pour la PIM mais reste partielle pour la PEM [89]. La pression trans-diaphragmatique (Pdi) est significativement réduite après la chirurgie, alors que la PIM n'est pas significativement réduite, comparativement à leurs valeurs pré-opératoires [90]. Ceci suggère que la fonction diaphragmatique est altérée de façon prédominante et qu'un mécanisme de compensation met en jeu les muscles respiratoires accessoires [90]. A la 1^{ère}, 2^{ème} et 4^{ème} semaine post-opératoire, une autre étude montre que la PIM et la PEM diminuent significativement [91]. A la 1^{ère}, 2^{ème}, 4^{ème} et 12^{ème} semaine post-opératoire après une thoracotomie postéro-larérale, la PIM est respectivement mesurée à 59, 77, 88 et 88 % de sa valeur pré-opératoire [91]. A la 1^{ère} et à la 2^{ème} semaine post-opératoire dans le groupe opéré par vidéo-thoracoscopie, la PIM est significativement supérieure, comparativement à celle du groupe opéré par thoracotomie

postéro-latérale [91]. A la 1^{ère}, 2^{ème}, 4^{ème} et 12^{ème} semaine post-opératoire après une thoracotomie postéro-larérale, la PEM est respectivement mesurée à 60, 78, 86 et 93 % de sa valeur pré-opératoire [91]. A la 1^{ère} et à la 2^{ème} semaine post-opératoire dans le groupe opéré par vidéo-thoracoscopie, la PEM est significativement supérieure, comparativement à celle du groupe opéré par thoracotomie postéro-latérale [91].

1.7.2. Capacité fonctionnelle

Fonction aérobie

Comparativement à des sujets sains, les patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ (15 ± 3 vs. $24\pm7 \text{ ml}.\text{min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$), une PMA (75 ± 25 vs. $127\pm51 \text{ Watts (W)}$), une Fréquence Cardiaque Maximale (FCM) (129 ± 18 vs. $149\pm12 \text{ bat}.\text{min}^{-1}$), un rapport ventilation minute maximale / Ventilation Maximale Minute ($\text{VE}_{\text{max}}/\text{VMM}$) (69 ± 16 vs. $51\pm12 \text{ \%}$) et un pouls en oxygène (8 ± 3 vs. $11\pm4 \text{ ml}.\text{bat}^{-1}$) significativement inférieurs [92]. La limite inférieure de la normalité pour la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ et la PMA sont de $1,17 \text{ l}.\text{min}^{-1}$ et 77 W [92]. De plus, 71 et 48 % des patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont respectivement une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ ou une PMA moindres que la limite inférieure de la normalité [92].

Au 9^{ème} jour post-opératoire, la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ et la FCM sont diminuées significativement de 28 et 9 % respectivement, et augmentent significativement au 26^{ème} jour post-opératoire [81]. Dans le groupe entraîné, la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ diminue significativement après la chirurgie, toutefois 60 jours après celle-ci la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est supérieure à sa valeur pré-opératoire [93].

Au 3^{ème} et 6^{ème} mois post-opératoire, la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ et la PMA sont significativement diminuées, comparativement à leur valeur pré-opératoire [83]. Au 3^{ème} mois post-opératoire chez les patients lobectomisés et chez les patients pneumonectomisés, le pourcentage de FCM

atteint et le pouls en oxygène sont significativement diminués [83]. Au 6^{ème} et au 12^{ème} mois post-opératoire, la VO_{2pic} rapportée à la surface corporelle est mesurée respectivement à 90 et à 97 % de sa valeur pré-opératoire [84].

A la 2^{ème} semaine post-opératoire, la consommation en oxygène au seuil aérobie (VO_{2seuil}) est mesurée à 91 % de sa valeur pré-opératoire et regagne sa valeur pré-opératoire au 12^{ème} mois post-opératoire [84].

Au 3^{ème} mois post-opératoire, les patients lobectomisés ont une pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires significativement augmentées, et un débit cardiaque et un volume d'éjection systolique significativement diminués [83].

Au 6^{ème} mois post-opératoire, les patients lobectomisés ne présentent pas de diminution de la VO_{2pic}, alors que les patients pneumonectomisés présentent une VO_{2pic} diminuée de 20 % [85]. Dans une autre étude au 6^{ème} mois post-opératoire, les patients lobectomisés présentent une diminution de la VO_{2pic} de 13 %, alors que les patients pneumonectomisés présentent une diminution de la VO_{2pic} de 28 % [83].

Au 6^{ème} mois post-opératoire, la capacité à l'exercice est limitée chez 53 % des patients lobectomisés par la fatigue musculaire des membres inférieurs, alors que celle-ci est limitée chez 50 % des patients pneumonectomisés par la dyspnée [26]. Une autre étude confirme que l'arrêt de l'exercice est lié à la fatigue musculaire chez les patients lobectomisés et à la dyspnée chez les patients pneumonectomisés [83].

Au 9^{ème} jour post-opératoire, la FR augmente significativement, alors que le V_t et la ventilation minute (VE) diminuent significativement [81]. Au 26^{ème} jour post-opératoire, la FR, le V_t et la VE augmentent significativement [81]. Ces résultats montrent que la limitation à l'exercice après une résection pour cancer broncho-pulmonaire a pour origine la limitation ventilatoire secondaire à la chirurgie [81].

Test de marche de six minutes

Comparativement à des sujets sains, les patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont une D.M.6 significativement diminuée (494 ± 77 vs. 649 ± 61 m) [92]. Lors du T.M.6, la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) et la Fréquence Cardiaque (FC) sont diminuées, alors que la dyspnée et la fatigue sont augmentées [92]. La limite inférieure de la normalité pour la D.M.6 est de 496 m [92]. De plus, 45 % des patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont une D.M.6 moindre que la limite inférieure de la normalité [92].

A la 2^{ème} semaine post-opératoire, la D.M.6 est significativement diminuée de 8 % [82]. A la fin du T.M.6, la SpO_2 est significativement diminuée, alors que la dyspnée et la fatigue sont significativement augmentées [82]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, la D.M.6 retrouve sa valeur pré-opératoire, toutefois à la fin du T.M.6 la SpO_2 reste significativement diminuée [82].

Au 1^{er} mois post-opératoire en cas de chirurgie vidéo-assistée, la D.M.6 n'est pas différente comparativement à sa valeur pré-opératoire [94].

Force musculaire périphérique

Comparativement à des sujets sains, les patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont une force musculaire mesurée au handgrip significativement diminuée (28 ± 7 vs. 34 ± 10 kg) [92]. La limite inférieure de normalité est de 22 kg [92]. De plus, 23 % des patients traités pour cancer broncho-pulmonaire ont une force musculaire mesurée au handgrip moindre que la limite inférieure de la normalité [92]. Un autre auteur montre que 19 % des patients présentent une masse musculaire inférieure au seuil définissant la sarcopénie [95].

1.7.3. Synthèse

La fonction pulmonaire est significativement altérée dans la phase post-opératoire immédiate. Chez les patients lobectomisés, celle-ci reste notablement diminuée jusqu'au 3^{ème} mois post-opératoire, atteignant à ce stade sa valeur prédictive calculée à l'aide du nombre de segments réséqués. Chez les patients pneumonectomisés, la fonction pulmonaire est dès la phase post-opératoire immédiate définitivement altérée. La force des muscles respiratoires est altérée dans la phase post-opératoire immédiate, toutefois sa récupération est relativement complète.

Cette restriction ventilatoire majeure secondaire à la chirurgie de résection pulmonaire explique la limitation post-opératoire de la capacité maximale à l'exercice.

2. Réhabilitation du patient éligible à une résection pour cancer broncho-pulmonaire

Les études relatives à la réhabilitation du patient éligible à une résection pour cancer broncho-pulmonaire sont présentées dans l'*Annexe 1*. Les termes entraînement pré-opératoire, réentraînement pré-opératoire et exercice pré-opératoire désignent le même concept spécifique de la préparation physique avant la chirurgie. La préhabilitation correspond à l'association de ces programmes d'entraînement physique avec une prise en charge nutritionnelle, un sevrage tabagique et une prise en charge psychologique.

2.1. Objectifs de la réhabilitation

La réhabilitation a pour objectifs de :

- Rendre opérable le patient initialement non opérable
- Améliorer la capacité maximale à l'exercice avant la chirurgie
- Limiter les altérations post-opératoires consécutives à la résection pulmonaire
- Prévenir l'apparition de séquelles post-opératoires
- Diminuer la dyspnée
- Diminuer la fatigue
- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer la récupération post-opératoire
- Diminuer les complications post-opératoires
- Diminuer la mortalité post-opératoire
- Diminuer la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital
- Diminuer les coûts de prise en charge

2.2. Populations concernées et lieu de la réhabilitation

Les effectifs inclus sont le plus souvent de taille limitée (*Annexe 1*). La réhabilitation est proposée à des populations hétérogènes, mais concerne majoritairement des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire à un stade peu avancé (stade I à IIIA). Certains auteurs sélectionnent spécifiquement des patients présentant un risque de morbidité post-

opératoire plus élevé, en utilisant les critères d'inclusion suivant : B.P.C.O., fonction pulmonaire altérée, capacité maximale à l'exercice altérée, âge (> 70 ans) et I.M.C. (> 30 kg.m^{-2}). Une des études a inclus une population recevant une chimiothérapie néo-adjuvante [96]. Une autre étude inclut des patients non opérables [97]. Le type d'abord chirurgical et le type de résection pulmonaire varient selon les études et ne sont pas homogènes. Deux études ont inclus exclusivement des patients opérés par chirurgie vidéo-assistée [98,99]. A notre connaissance, seul Coats [100] propose un programme d'entraînement réalisé exclusivement au domicile.

2.3. Programmes de réhabilitation

Certains programmes de réhabilitation proposés aux candidats à une résection pour cancer broncho-pulmonaire continuent après la chirurgie [57,101–108]. Les programmes de réhabilitation sont souvent insuffisamment décrits pour permettre leur reproduction et sont fréquemment multimodaux. Les modalités d'entraînement sont représentées par : l'entraînement aérobie (continu ou intermittent, marche et montée d'escaliers), le renforcement musculaire (membres inférieurs, membres supérieurs, tronc et ceinture abdominale), les étirements musculaires, l'entraînement en force des muscles respiratoires, la spirométrie incitative et la kinésithérapie respiratoire. Morano [109] propose en complément un travail d'équilibre. L'éducation thérapeutique, la relaxation, la gestion des activités quotidiennes, la prise en charge nutritionnelle et le sevrage tabagique sont parfois proposés. Nomori et Weiner [57,108] proposent seulement un entraînement en force des muscles respiratoires associé ou non à la spirométrie incitative.

La durée du programme est de 7 jours à 6 semaines le plus souvent [99,110–113], et peut aller jusqu'à 8 semaines pour l'étude de Tarumi [96] incluant des patients sous chimiothérapie. Le nombre de séances varie de 2 à 7 par semaine. Les séances durent de 20 minutes à 3 heures.

Dans le programme proposé au domicile par Coats [100], les patients réalisaient sur une durée de 4 semaines, 3 à 5 fois par semaine un entraînement pré-opératoire. Celui-ci incluait un travail aérobie avec un cycloergomètre, d'une durée de 30 minutes à une intensité de 60-80 % de la PMA ; et un travail en résistance des membres inférieurs, des membres supérieurs et des muscles abdominaux à raison de 10 répétitions de chaque mouvement, puis 2 séries de 15 répétitions [100].

Une même équipe réalisant 3 études [114–116] mettait en place un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité. Bhatia [116] proposait 2-3 séances par semaine, avec 2 séries de 10 minutes de sprints de 15 secondes à 100 % de la PMA entrecoupés de 15 secondes de récupération passive. Dans l'étude de Karenovics [115], les patients réalisaient 3 séances par semaine, avec 2 séries de 10 minutes de sprints de 15 secondes à la PMA entrecoupés de 15 secondes de récupération. Enfin, dans son étude Licker [114] proposait 2-3 séances par semaine, avec 2 séries de 10 minutes de sprints de 15 secondes à 80-100 % de la PMA entrecoupés de 15 secondes de récupération.

2.4. Faisabilité et adhésion

Les revues de littérature montrent que la faisabilité des programmes d'entraînement pré-opératoire est satisfaisante, y compris au domicile et pour des patients sous chimiothérapie [117–120].

Les taux d'adhésion ou taux de réalisation sont variables. Un certain nombre d'auteurs montrent que tous les patients terminent leur programme d'entraînement, alors que la supervision du programme d'exercice n'est pas toujours décrite [101,113,121–123]. Pour Benzo [122], le taux de recrutement est très bas, car les patients ne souhaitent pas repousser la date de la chirurgie. Jones et Peddle [124–126], qui ne donnent pas de définition du taux d'adhésion, rapportent des taux de 72 à 88 %. Sommer [105] note une adhésion difficile au programme d'entraînement, en raison du délai court jusqu'à la chirurgie qui était de 8 jours.

Pour Coats [100], le taux de recrutement pour un programme d'entraînement pré-opératoire réalisé au domicile est de 50 % et une majorité des patients terminent leur programme (81 %). Le taux d'adhésion est de 100 % (tous les patients réalisent au moins 75 % des séances d'entraînement demandées) [100]. Le taux de réalisation (nombre de séances réalisées sur le nombre de séances demandées) est de 125 et 83 %, respectivement pour le travail aérobie et pour le renforcement musculaire [100]. Toutefois, cet auteur [100] qualifie la supervision du programme d'exercice de minimale.

Selon Bhatia, Karenovics et Licker [114–116], le taux de réalisation pour un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité est de 87 %.

2.5. Sécurité

Les revues de littérature montrent que ces programmes d'entraînement pré-opératoire sont sûrs, y compris au domicile et pour des patients sous chimiothérapie [117–120].

La littérature rapporte une bonne tolérance à ces interventions, et des effets indésirables mineurs et réversibles. Plusieurs auteurs ne rapportent pas d'effet indésirable [105,107,122]. Toutefois, Jones [124,125] note des événements indésirables liés à l'exercice

(11 et 10 % respectivement), représentés par des chutes de tension artérielle systolique se normalisant après l'arrêt de l'exercice et ne mettant pas en jeu la survie du patient.

Coats [100] ne note pas d'effet indésirable au décours d'un programme d'entraînement réalisé au domicile du patient.

Bhatia et Licker [114,116] montrent qu'aucun effet indésirable ne survient lors d'un entraînement intermittent à haute intensité.

2.6. Effet de la réhabilitation

2.6.1. Bénéfices fonctionnels

La revue Cochrane de Cavalheri [14] montre une augmentation significative de la CVF après un entraînement pré-opératoire (+3 % de la théorique). De même, la méta-analyse de Sebio [12] montre une augmentation significative de la CVF (+0,38 l) et du VEMS (+0,27 l) après un entraînement pré-opératoire.

L'effet de l'entraînement pré-opératoire sur la capacité maximale à l'exercice des patients éligibles à une résection pour cancer broncho-pulmonaire n'est pas abordé dans les méta-analyses ou les revues de littérature systématiques.

Toutefois, les méta-analyses de Cavalheri [14] et de Ni [127] montrent une augmentation significative de la D.M.6 (+18 et +40 m, respectivement) après un entraînement pré-opératoire.

La dyspnée, la fatigue, la masse maigre et la force musculaire ne font pas partie des paramètres retenus dans les méta-analyses ou dans les revues de littérature.

Fonction pulmonaire

Une amélioration significative des paramètres de la fonction pulmonaire [CV, CVF, VEMS, VEMS/CVF, Débit Expiratoire de Pointe (DEP), DLCO, PIM, PEM, gaz du sang et SpO₂] est notée dans certaines études après un entraînement pré-opératoire [57,97,101,102,106–110,112,113,128,129]. Morano [109] montre une augmentation significative de la PIM (+28 cmH₂O) et de la PEM (+13 cmH₂O) après un programme de réhabilitation comprenant un entraînement en force des muscles inspiratoires. Nomori [57] montre une augmentation significative de la PIM (+36 cmH₂O) et de la PEM (+17 cmH₂O) après un programme d’entraînement en force des muscles respiratoires. Ces deux auteurs [57,109] indiquent que la fonction pulmonaire ne varie pas dans le groupe contrôle. Weiner [108] rapporte une augmentation significative de la PIM après un entraînement des muscles inspiratoires, associé à de la spirométrie incitative. Pehlivan [110] note une augmentation significative de la SaO₂ post-opératoire dans le groupe entraîné, néanmoins il ne note pas d’effet ni sur la PaO₂, ni sur la PaCO₂ post-opératoires. Chez des patients sous chimiothérapie, Tarumi [96] indique une augmentation significative du VEMS et de la CVF après une réhabilitation. Cependant, d’autres études ne retrouvent pas de variation significative des paramètres de la fonction pulmonaire [57,93,99,102,109–113,121,124,130].

Coats [100] n’observe pas d’effet sur la fonction pulmonaire après un programme d’entraînement réalisé au domicile.

Karenovics [115] ne note pas d’effet sur le VEMS et sur la CVF dans le groupe entraîné à haute intensité intermittente, comparativement au groupe contrôle.

Capacité fonctionnelle

Fonction aérobie

Une augmentation significative de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ (de +1,6 à +6,3 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), de la PMA (de +8 à +14 W) et de la $\text{VO}_{2\text{seuil}}$ (de +3,3 à +3,7 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) est montrée après un programme d'entraînement pré-opératoire [69,93,113,121,124,125,128,130]. Divisi [113] retrouve une augmentation significative du pouls en oxygène (+3,2 $\text{ml} \cdot \text{bat}^{-1}$) et de la VE_{max} (+11 $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) après une réhabilitation. Morano [123] observe une amélioration significative du test pour les membres supérieurs (unsupported upper limb exercise test) (+0,45 kg) et du test d'endurance (+295 sec) après une réhabilitation. Stefanelli [93] note que la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ ne varie pas dans le groupe contrôle.

Coats [100] note une augmentation significative de la durée du test à puissance constante (+157 sec) après un programme d'entraînement réalisé au domicile, mais n'observe pas de variation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ (+1,7 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) et de la PMA (+8 W).

Bhatia, Karenovics et Licker [114–116] notent une augmentation significative de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ (+2,9 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) et de la PMA (+8 W) dans le groupe entraîné à haute intensité intermittente, comparativement au groupe contrôle. Bhatia [116] note que l'augmentation de la PMA est moindre chez les patients avec une PMA initiale plus élevée. Licker [114] relève que la $\text{VO}_{2\text{seuil}}$ ne varie pas après ce programme d'exercice et que la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ diminue significativement dans le groupe contrôle avant la chirurgie.

Test de marche de six minutes

Une augmentation significative de la D.M.6 (de +20 à +170 m) est démontrée après une réhabilitation dans la plupart des études [97,99,101,102,106,107,109,111–113,124,125], sauf une étude [123]. Pehlivian [110] relève une augmentation significative de la durée (+22 sec), de la distance (+377 m) et de la vitesse (+0,93 $\text{km} \cdot \text{h}^{-1}$) de marche après un programme d'exercice pré-opératoire.

Coats [100] note une augmentation significative de la D.M.6 (+28 m), après un programme d'entraînement réalisé au domicile.

Bhatia et Licker [114,116] observent une augmentation significative de la D.M.6 (+66 m) dans le groupe entraîné à haute intensité intermittente, comparativement au groupe contrôle.

Dyspnée et fatigue

Mujovic, Pehlivan et Vagvolgyi [97,102,106,107] notent un effet significatif de la réhabilitation sur la dyspnée au repos mesurée avec l'échelle de Borg (-1,0) ou l'Echelle Visuelle Analogique (E.V.A.) (-1,0) ; sur la dyspnée lors du T.M.6 mesurée avec l'échelle de Borg (-1,1) ou l'échelle E.V.A. (-1,3) ; et sur la dyspnée mesurée avec l'échelle Medical Research Council (MRC) (-0,3). Néanmoins, certains auteurs ne rapportent pas d'effet sur la dyspnée [93,99,110,112,124].

Jones et Lai [99,112,124] n'observent pas d'effet de l'entraînement pré-opératoire sur la fatigue.

Force musculaire

Selon Coats [100], la force du deltoïde, du triceps sural et des ischios-jambiers augmente significativement après un programme d'entraînement réalisé au domicile. Toutefois, la force musculaire mesurée lors du hand-grip, du biceps et du quadriceps ne varie pas dans cette étude [100]. Dans deux études, Vagvolgyi [106,107] note une augmentation significative de la force mesurée lors du hand grip.

2.6.2. Complications post-opératoires et mortalité

La méta-analyse de Sebio [12] montre une diminution significative du taux de complications post-opératoires après un entraînement pré-opératoire (R.R. = 0,45). La revue

Cochrane de Cavalheri [14] et la méta-analyse de Sebio [12] indiquent une diminution significative du taux de complications post-opératoires pulmonaires après un entraînement pré-opératoire (R.R. = 0,33 et R.R. = 0,55; respectivement).

Certaines études notent une diminution significative des complications post-opératoires après un entraînement pré-opératoire [98,110,131], alors que d'autres études ne montrent pas d'effet [103,129]. Pour Harada [129], les complications post-opératoires ne diminuent significativement que dans le groupe de patients au risque le plus élevé (Charlson Comorbidity Index ≥ 2 et Physiologic Ability and Surgical Stress score > 3). Une diminution significative des complications post-opératoires pulmonaires après un programme d'exercice pré-opératoire est relevée dans quelques études [109,111,112], alors qu'aucun n'effet n'est rapporté par d'autres études [101,103,104,122]. Gao [131] note un taux d'infection pulmonaire significativement diminué dans le groupe entraîné, comparativement au groupe contrôle. Karenovics et Licker [114,115] montrent que les complications post-opératoires pulmonaires diminuent significativement dans le groupe entraîné à haute intensité intermittente, comparativement au groupe contrôle. Licker [114] note une incidence des atélectasies significativement diminuée après l'entraînement. Toutefois, il indique que le score de morbidité (complications post-opératoires et mortalité à 30 jours) n'est pas différent entre les groupes [114]. Boujibar [98] et Lai [99,111] étudient l'effet de l'entraînement sur la sévérité des complications post-opératoires. Pour Boujibar [98], le nombre de complications post-opératoires de sévérité mineure est significativement plus élevé dans le groupe entraîné, comparativement au groupe contrôle. Alors que pour Lai [99], le nombre de complications post-opératoires pulmonaires de sévérité majeure est significativement inférieur dans le groupe entraîné, comparativement au groupe contrôle. Toutefois dans une autre étude, Lai [111] ne note pas de différence entre les groupes pour la sévérité des complications post-

opératoires. Selon Benzo [122], la durée de drainage prolongé est significativement plus courte dans le groupe entraîné, comparativement au groupe contrôle.

La mortalité n'est pas abordée dans les méta-analyses ou revues de littérature systématiques.

Il semble qu'aucune étude ne note un effet significatif de la réhabilitation sur la mortalité. Bradley et Mujovic [101,103] indiquent que la mortalité ne diffère pas entre les groupes après une réhabilitation pré-opératoire, poursuivi immédiatement ou non après la chirurgie. Pelhivan [110] ne rapporte pas de mortalité après un programme d'entraînement pré-opératoire. Weiner [108] ne note pas de mortalité après un programme associant un entraînement en force des muscles inspiratoires et de la spirométrie incitative.

2.6.3. Durée de séjour

La revue Cochrane de Cavalheri et la méta-analyse de Sebio [12,14] notent une diminution significative de la durée de séjour hospitalier (-4 et -5 jours, respectivement) après un entraînement pré-opératoire.

La durée de séjour hospitalier diminue significativement après un entraînement pré-opératoire pour certains auteurs [99,104,109–112,131]. Toutefois, aucun effet n'est rapporté par d'autres études [98,101,102,122]. Après un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité, Licker [114] ne note pas d'effet ni sur la durée de séjour hospitalier ni sur le taux d'admission en réanimation. Morano [109] n'observe pas d'effet sur la durée de séjour en réanimation après une réhabilitation. Bradley [101] ne note pas d'effet sur le taux de réadmission après un programme associant une réhabilitation pré-opératoire et une réhabilitation post-opératoire.

2.6.4. Coûts de prise en charge

Le coût de prise en charge n'est pas abordé dans les méta-analyses ou les revues de littérature systématiques.

Pour Gao [131], le coût hospitalier n'est pas différent entre les groupes. Lai [99,112] note cependant une diminution significative des dépenses liées à l'hospitalisation et du coût total, ainsi qu'une diminution significative des dépenses liées à la consommation de médicaments dans le groupe entraîné. Enfin, Bradley [101] indique que même si il représente un coût supplémentaire, le programme d'entraînement pré-opératoire permet de dégager des économies.

2.7. Synthèse

Chez le patient candidat à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire, la faisabilité et la sécurité de la réhabilitation pré-opératoire sont démontrées, y compris lorsque celle-ci est réalisée au domicile du patient [12–14,100,118,127,132,133]. L'adhésion à ces prises en charge est globalement satisfaisante. Même de courte durée, un entraînement pré-opératoire améliore significativement la capacité maximale à l'exercice avant la chirurgie et la morbi-mortalité post-opératoire [12–14,127,132,133]. Pour Pehlivan, cette prise en charge permet d'opérer 60 % des patients non opérables initialement [97].

La revue Cochrane de Cavalheri [14] et la revue de littérature de Mainini [134] soulignent l'hétérogénéité entre les études et la nécessité de réaliser des études randomisées contrôlées de plus forte puissance. Les études à venir doivent cibler des programmes

d'entraînement centrés sur le patient lui-même et déterminer l'influence des comorbidités sur les résultats obtenus après l'entraînement. De plus, la durée et les modalités d'entraînement doivent être décrites plus précisément et comparées entre elles. Les études futures doivent s'intéresser aux effets à long terme de ces programmes d'entraînement pré-opératoire [135].

Dans les trois études randomisées contrôlées étudiant l'effet de l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité [114–116], la supériorité de cette intervention n'est pas démontrée, comparativement à l'entraînement continu. Toutefois, ces études montrent une amélioration significative de la capacité maximale à l'exercice et deux d'entre elles notent une diminution significative des complications post-opératoires pulmonaires dans le groupe entraîné. De plus, cette modalité semble intéressante chez des patients rencontrant des difficultés d'adaptation et d'adhésion à l'entraînement continu.

La réhabilitation réalisée au domicile du patient doit être spécifiquement évaluée, afin de rendre ces programmes d'entraînement plus accessibles, d'améliorer l'adhésion des patients à ceux-ci, et potentiellement d'améliorer la capacité maximale à l'exercice avant la chirurgie et de réduire la morbi-mortalité post-opératoire.

Travail expérimental

1. Etude 1 relative à l'entraînement pré-opératoire en endurance des muscles respiratoires

Le travail respiratoire augmente d'environ 93 % au 3^{ème} jour d'une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire [90]. Cette sursollicitation de la musculature respiratoire pendant la période post-opératoire immédiate expose celle-ci à un risque accru de fatigue, pouvant conduire à la défaillance de la pompe respiratoire. De plus, l'incidence des complications post-opératoires notamment pulmonaires et la mortalité restent élevées [34,36,39,40,45].

L'objectif de cette étude randomisée contrôlée était d'évaluer chez des patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer l'effet sur l'endurance des muscles respiratoires et les complications post-opératoires d'un programme pré-opératoire d'Entraînement en Endurance des Muscles Respiratoires (E.E.M.R.) réalisé au domicile du patient.

Pendant 3 semaines, le Groupe Réentraîné (GR) réalisait un programme pré-opératoire d'E.E.M.R. surajoutée à la kinésithérapie respiratoire standard, tandis que le Groupe Contrôle (GC) ne réalisait que cette dernière. Le GR réalisait 12 séances d'E.E.M.R. consistant en une hyperventilation isocapnique réalisée à l'aide du dispositif Spirotiger® (Idiag, Fehrltorf, Suisse). Le programme d'E.E.M.R. était adapté à partir de protocoles d'entraînement décrits

précédemment qui utilisaient ce dispositif [136–139]. Pour standardiser l'hyperventilation isocapnique, la CV et la VMM étaient mesurées lors de l'EFR. Le volume du sac de réinhalation correspondait à 50 % de la CV. Après 3 séances d'apprentissage, l'entraînement démarrait à 30 % de la VMM. Le patient réalisait une séance d'E.E.M.R. de 30 minutes par jour, 2 jours consécutifs et se reposait 1 jour. La FR était augmentée à chaque séance d'un cycle par minute, si la séance précédente durait 30 minutes. L'E.E.M.R. était supervisé une fois par semaine par le même kinésithérapeute. Le patient remplissait un carnet d'entraînement. Standardisée au moyen de la prescription, la kinésithérapie respiratoire usuelle consistait en 12 séances de 30 minutes, 5 jours par semaine, pendant 3 semaines et incluait les techniques de désencombrement bronchique, de respiration profonde et d'assouplissement thoracique [7–11].

Le critère de jugement principal était la variation de l'endurance des muscles respiratoires. Les critères de jugement secondaires étaient la fonction pulmonaire, la capacité maximale à l'exercice, les complications post-opératoires et la mortalité. Les évaluations initiale et finale étaient réalisées de manière similaire.

L'analyse statistique était réalisée en intention de traiter. Les tests de la fonction pulmonaire, le test d'endurance en hyperventilation isocapnique et la capacité maximale à l'exercice étaient analysés avec une analyse de covariance (ANCOVA) en prenant en compte les valeurs de base. Le nombre de complications post-opératoires était analysé avec un test de Fisher.

Nous avons inclus 26 patients [GR (n = 14) et GC (n = 12)]. L'endurance des muscles respiratoires (+229±199 vs. -5±371 sec, p = 0,001) augmente significativement dans le GR, comparativement au GC. Le nombre de complications post-opératoires pulmonaires (2 vs. 10, p = 0,037) diminue significativement dans le GR.

En conclusion, l'E.E.M.R. pré-opératoire améliore l'endurance des muscles respiratoires et diminue le nombre de complications post-opératoires pulmonaires chez des patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire. Ces résultats doivent être confirmés dans des études randomisées contrôlées de plus grande puissance incluant un nombre plus élevé de patients, en particulier ceux présentant une altération de la fonction des muscles respiratoires. Supervisé par un kinésithérapeute expérimenté, l'E.E.M.R. pourrait constituer une modalité complémentaire à la kinésithérapie respiratoire standard ou intégrer les programmes de réhabilitation, avant une chirurgie de résection pulmonaire.

Les résultats de cette étude randomisée contrôlée sont publiés dans l'European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine [140]. Le full text de l'article est présenté ci-dessous.



ORIGINAL ARTICLE

Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery

Hélène LAURENT ^{1,2,3 *}, Sylvie AUBRETON ³, Géraud GALVAING ⁴, Bruno PEREIRA ⁵,
Patrick MERLE ⁶, Ruddy RICHARD ^{1,2,7}, Frédéric COSTES ^{1,2,7}, Marc FILAIRE ^{1,2,4}

¹Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France; ²Research Nutrition Center, Unit of Human Nutrition, Clermont-Ferrand, France; ³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ⁴Department of Thoracic and Endocrinological Surgery, Center Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France; ⁵CHU Clermont-Ferrand, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), Clermont-Ferrand, France; ⁶Department of Pneumology, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ⁷Department of Sports Medicine and Functional Explorations, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

*Corresponding author: Hélène Laurent, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, CHU Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert B.P.69, F-63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France. E-mail: hlaurent@chu-clermontferrand.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Resection surgery is the main treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Postoperative complications and mortality are mostly linked to respiratory failure consecutive to respiratory muscle overload.

AIM: We aimed to evaluate the effect of preoperative respiratory muscle endurance training (RMET) on respiratory muscle capacity and postoperative complications in patients undergoing NSCLC resection.

DESIGN: Randomized controlled trial.

SETTING: French university hospital.

POPULATION: Patients eligible for NSCLC resection.

METHODS: The training group (T group) performed a 3-week preoperative RMET added to usual chest physical therapy while the control group (C group) had only the latter. The primary outcome was the change in respiratory muscle endurance. Secondary outcomes were postoperative complications and mortality. Assessments were performed similarly at baseline and after the intervention. We conducted multivariable analyses with analysis of covariance (ANCOVA) taking into account baseline values for isocapnic hyperpnoea endurance test, exercise capacity and pulmonary function tests. The number of pulmonary postoperative complication was analyzed by Fisher-exact test.

RESULTS: We included 26 patients with NSCLC (14 in the T group and 12 in the C group). Respiratory muscle endurance significantly increased in the T group after the RMET compared with C group (+229±199 vs. -5±371 sec, $P<0.001$). This increase was associated with a significantly lower number of pulmonary postoperative complications (2 vs. 10, $P=0.037$).

CONCLUSIONS: Preoperative RMET improved respiratory muscle endurance and decreased pulmonary postoperative complications after surgery for NSCLC. These positive results obtained after RMET may help improve the perioperative course for such patients. These results should be confirmed in larger randomized controlled trials, including higher number of patients especially with altered respiratory muscle function.

CLINICAL REHABILITATION IMPACT: Low-cost and easy to perform, RMET training could serve as complementary tool to usual chest physical therapy, before lung resection surgery.

(*Cite this article as:* Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Pereira B, Merle P, Richard R, et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery. Eur J Phys Rehabil Med 2020;56:73-81. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05781-2)

KEY WORDS: Work of breathing; Lung neoplasms; Muscle fatigue; Respiratory insufficiency.

Resection surgery is the main curative treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, mortality and morbidity are still high, partly due to respiratory failure consecutive to respiratory muscle overload occur-

ring in the immediate postoperative phase.¹⁻⁵ Indeed, the respiratory work increases by about 93% on day 3 postoperatively.⁶ Moreover, some patients could present deconditioning due to comorbidities such as chronic obstructive

pulmonary disease (COPD), which increases the postoperative complication risk leading to respiratory failure.^{7,8}

Respiratory muscle strength training demonstrated its effect in population other than NSCLC. In COPD patients, respiratory muscle strength and endurance are impaired.^{7,8} Meta-analyses⁹⁻¹¹ confirmed that resistance inspiratory muscle training can increase the strength and endurance of inspiratory muscles and also ameliorate dyspnea at rest and exercise tolerance of these patients.

In patients eligible for cardiothoracic and abdominal surgery, inspiratory muscle training reduced pulmonary postoperative complications and hospital length of stay.¹² Inspiratory and expiratory muscle strengths were significantly improved after a 14-day preoperative resistance training in patients undergoing pulmonary resection.¹³ Also, respiratory muscle strength, respiratory complications and hospital length of stay were improved after resistance inspiratory muscle training and incentive spirometry in patients undergoing coronary bypass surgery.¹⁴

From a conceptual point of view, respiratory endurance could not be predicted precisely from maximal strength measurements.¹⁵ Respiratory endurance is associated with resistance to fatigue.¹⁵ Moreover, respiratory muscle endurance training (RMET) involves both inspiratory and expiratory muscles, which represents a more physiological way to improve respiratory muscle function.¹⁵ Randomized controlled trials (RCTs) showed significant improvements in respiratory muscle endurance, exercise capacity, dyspnea and quality of life in COPD patients, after RMET.^{16,17} But, to our knowledge, no study evaluated RMET in the setting of preoperative NSCLC.

Therefore, we performed an RCT to evaluate the effect of a 3-week preoperative RMET program on respiratory muscle capacity and postoperative complications in patients undergoing NSCLC resection.

Materials and methods

Setting, registration and ethics

This prospective open-label RCT was conducted in a French university hospital, in accordance with the CONSORT recommendations for non-pharmacological trials.^{18,19} The study protocol was approved by the French regulatory authority for research (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, registration no.: 2012-A00189-34) and the research ethics committee/institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI France, human research ethics approval

no.: AU958). This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. All patients received an information form and gave their written consent before inclusion.

Eligibility

We included adult patients who were eligible for NSCLC resection (lobectomy or pneumonectomy with video-assisted thoracic surgery or open thoracotomy), affiliated to the French health insurance and who gave their written consent. Exclusion criteria were tracheotomy, myasthenia gravis, recurrent paralysis or unstable coronary artery disease. Moreover, we did not include patients who were unable to perform the isocapnic hyperpnoea endurance test or the RMET after the first habituation sessions.

Intervention

Training group

Over 3 weeks, the training group (T group) performed 12 sessions of preoperative RMET consisting of isocapnic hyperpnoea, added to usual chest physical therapy. The training program used the Spirotiger® device (Idiag, Fehraltorf, Switzerland) (Figure 1). The RMET program was adapted from an endurance training protocol using this tool and described previously.²⁰⁻²³ To standardize the isocapnic hyperventilation, maximal voluntary ventilation (MVV) and vital capacity (VC) were measured during the preintervention pulmonary function test (PFT, see below). The volume of the rebreathing bag corresponded to 50% of VC. The patient had to perform a 30-min training session per day. The training started at 30% of MVV, after 3

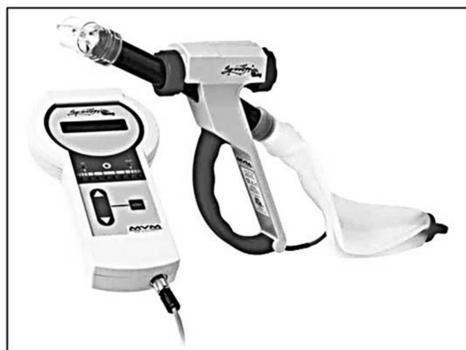


Figure 1.—Spirotiger® device.

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

learning sessions to ensure its feasibility when performed at home. The participants performed RMET on 2 consecutive days and rested for 1 day. The respiratory rate was increased every session by 1 cycle per minute if the previous session lasted 30 minutes. The RMET was supervised once a week by the same physical therapist. The patients completed a notebook during their training.

Adherence was considered when 9/12 sessions (75%) were completed.

The T group also had usual preoperative chest physical therapy (CPT) (see below).

Control group

The control group (C group) performed 12 usual preoperative CPT sessions consisting of 30-min sessions performed for 3 weeks.²⁴ Sessions were standardized by means of written instructions and included airway clearance techniques, deep breathing exercises emphasizing inspiration and thoracic stretching.

Outcomes measures and assessment time-points

The design and outcomes are presented in Figure 2. Assessments were performed 1 month before surgery (pre-intervention visit) and the day before surgery (postintervention visit). Mortality, morbidities and hospital length of stay were recorded until month 3 after surgery (postoperative visit). Isocapnic hyperpnoea endurance test was performed in a standardized way by two trained physical therapists (HL and SA, see below), who were not aware of pulmonary function tests (PFT) or maximal exercise

capacity results. PFT, including MVV and maximal respiratory pressures measurements, maximal exercise test were performed by the same physiologist, independently of IHET assessors. Postoperative course including complications was recorded by the referent surgeon.

Primary outcome

The primary outcome was the effect of 3-week preoperative RMET program in patients eligible for NSCLC resection surgery. The RMET was evaluated with the isocapnic hyperpnoea endurance test. It was standardized by adapting a protocol described previously.^{15, 20, 21, 25} The test started at 30% of the measured MVV. Then minute ventilation (VE) was increased by 10% every 3 min. The test ended when the patient was unable to sustain the targeted VE. Endurance time (ET) corresponded to the total time of hyperventilation.

Secondary outcomes

Secondary outcomes were pulmonary function and MVV, maximal respiratory pressures, maximal exercise test, and the postoperative course including complications.

Pulmonary function test and maximal voluntary ventilation

Tests were performed in accordance with international recommendations by using a body plethysmograph (Bodybox Jaeger Care Fusion, USA).^{15, 26, 27} The alveolar-capillary diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) was measured by the apnea method. MVV was measured in duplicate, and the best value was recorded.

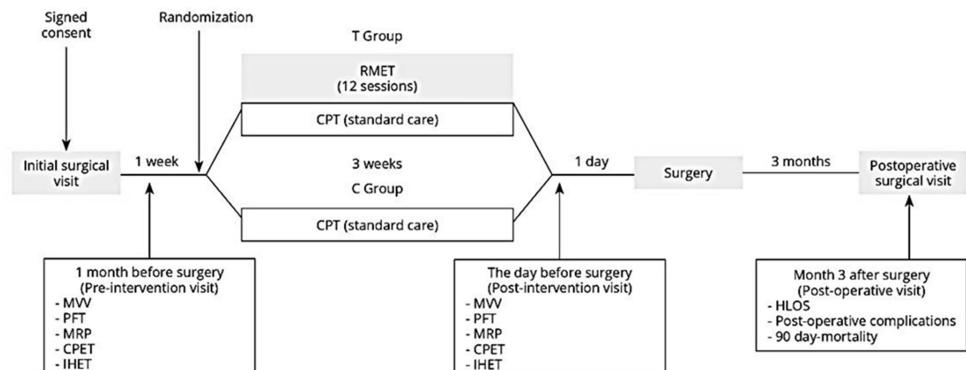


Figure 2.—Design and outcomes.

Maximal respiratory pressures

Maximal respiratory pressures (inspiratory and expiratory pressures at mouth, and nasal inspiratory pressure) were measured in accordance with international recommendations.¹⁵ They were measured at residual volume and total lung capacity, in triplicate to ensure the reproducibility. The maximal value was considered for analysis.

Cardio-pulmonary exercise test

The patient performed a standardized incremental test following international recommendations.²⁸ The test was performed on a cycloergometer until exhaustion, with continuous recording by 12-lead electrocardiography and breath-by-breath expired gas analysis (CPX MedGraphics, St Louis, MO, USA). The ventilatory threshold was determined by the Beaver method. Maximal power output (Wmax) and peak oxygen consumption ($VO_{2\text{peak}}$) were measured at the end of the last exercise level maintained for at least 30 sec. Symptoms were rated on a 10-point Borg scale.

Postoperative course

Postoperative complications were defined according to the literature and classified as pulmonary and non-pulmonary: cardiovascular, infectious, and others^{1,2} (Table I). Their severity was graded by the Clavien-Dindo classification.^{3,5} Mortality was recorded until month 3 after surgery.

Hospital length of stay was defined as the time between the day of surgery and the day of discharge.

Patient's selection, randomization, allocation procedure and blinding

Patient's selection was performed by the referent surgeon at first medical visit. The randomization was performed electronically after recruitment, by a clinical research associate who was independent of the assessors. Allocation was transmitted by emails send to assessors and therapists. As this is the case in rehabilitation medicine, the physical evaluation and intervention could not be blinded. We limited the bias by performing the evaluations by two trained

TABLE I.—*Definitions of postoperative complications (according^{1,2}).*

| Type of complications | Definitions |
|--|---|
| Respiratory atelectasis | Systematized ventilatory disorder objectified by chest radiography requiring enhanced management such as additional physical therapy sessions, bronchoscopy associated or not with non-invasive ventilation (NIV), maintenance or transfer to an Intensive Care Unit (ICU) |
| Significant bronchial congestion | Difficult or spontaneous expectoration of bronchial secretions requiring enhanced management such as additional physical therapy sessions, bronchoscopy with or without NIV, maintenance or transfer to an ICU |
| Bronchospasm | Occurrence or aggravation of dyspnea, wheezing at auscultation requiring a specific treatment |
| Respiratory failure | Requirement for management in an ICU for NIV or intubation |
| Prolonged chest tube duration | >7 days |
| Tracheobronchial infection | Tracheobronchial infection requiring antibiotic treatment, temperature >38.5 °C, dirty sputum, hyperleucytosis >10,000/mm ³ , dubious radiological image, absence of pathogenic germs after culture of sputum and/or endobronchial samples |
| Postoperative pneumopathy | Pulmonary infection requiring specific antibiotic treatment because of the presence of a pathogenic germs found after culture of sputum and/or endobronchial samples, associated with at least 2 other signs (temperature >38.5 °C, dirty sputum, hyperleucytosis >10,000/mm ³ , dubious radiological image) |
| Nosocomial pneumopathy | Pneumopathy occurring after postoperative day 5 |
| Cardiovascular | |
| Pulmonary embolism proven by angi-CTscan | |
| Acute coronary syndrome | Requirement for specific inotropic treatment |
| Circulatory failure | Requirement for specific treatment |
| Rhythm disorder | |
| Infectious | |
| Pleuritis requiring puncture or redrainage for lobectomies | |
| Other | |
| Empyema | |
| Bronchopleural fistula | |
| Recurrent paralysis | |
| Bleeding | |

physical therapists (IHET) and a trained physiologist (PFT and exercise test) who worked independently one from the other.

Statistical analysis

Sample size estimation was determined to highlight a difference between randomized groups concerning the VE obtained at the end of the isocapnic hyperpnoea endurance test. According to studies of healthy individuals,^{22, 23} we aimed to include 14 patients per group, with two-tailed type I error at 5% and power greater than 80%. Finally, we aimed to include 28 patients.

Statistical analyses involved Stata v 13 (StataCorp, College Station, TX, USA). The tests were two-sided,

with $P<0.05$ considered statistically significant. Continuous data are expressed as mean \pm SD. The assumption of normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Quantitative data, were compared by means of Student's *t*-test or the Mann-Whitney test otherwise (normality and homoscedasticity analyzed by the Fisher-Snedecor test). To evaluate the effect of a 3-week preoperative RMET program in patients eligible for NSCLC resection surgery, we conducted multivariable analyses with analysis of covariance (ANCOVA) taking into account baseline values. The normality of residuals from these models was examined by the Shapiro-Wilk test. The statistical analysis was performed as intent to treat. Categorical data were compared by Fisher Exact test.

Results

Population

We included in the analysis 26 patients, 14 in the T group and 12 in the C group, due to 2 drop-outs during the hyperventilation learning sessions in the C group. All the patients were recruited by the staff of one surgical tertiary hospital ward.

Baseline characteristics presented in Table II, did not significantly differ between groups. Mean age was 63 ± 8 years and mean Body Mass Index (BMI) was 25.8 ± 5.9 kg.m $^{-2}$. The sex ratio favored men (8 women and 18 men). Twenty patients were ex-smokers and 3 were current smokers. Mean tobacco use was 34 ± 18 pack-years.

Lung resections performed were 19 lobectomies, 4 pneumonectomies and 3 segmentectomies. The T group and C group did not differ in type of resection performed, number of removed segments (4.7 ± 2.2), surgical enlargement (5 patients) or anatomic-pathology and oncologic stage considering the last classification for lung cancer staging.²⁹

The adherence to the RMET program was good: all but 2 (14%) patients completed the training. Reasons for not reaching the minimal number of required sessions were paraneoplastic syndrome and tiredness.

Primary outcome

VE and ET during the isocapnic hyperpnoea endurance test before and after RMET are presented in Table III and Figure 3. The groups did not significantly differ in VE and ET before RMET. VE and ET increased significantly after RMET in only the T group ($+15\pm 16$ vs. -2 ± 17 l.min $^{-1}$ and $+229\pm 199$ vs. -5 ± 371 sec, respectively; and $P=0.004$ and $P=0.001$, respectively).

TABLE II.—*Baseline characteristics.*

| | TG (N=14) | CG (N=12) | P value |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| Age (years) | 64 \pm 7 [44-73] | 62 \pm 9 [45-73] | NS |
| Sex | | | NS |
| Women | 5 (36%) | 3 (25%) | |
| Men | 9 (64%) | 9 (75%) | |
| BMI (kg/m ²) | 25.8 \pm 5.9 [19.0-39.7] | 25.8 \pm 6.2 [19.5-38.1] | NS |
| Resections | | | NS |
| RLL | 2 (14%) | 4 (33%) | |
| RML | 0 (0%) | 1 (8%) | |
| RUL | 6 (43%) | 1 (8%) | |
| LUL | 2 (14%) | 3 (25%) | |
| LP | 3 (21%) | 1 (8%) | |
| S | 1 (7%) | 2 (17%) | |
| Number of removed segments | 4.9 \pm 2.4 [3.0-9.0] | 4.3 \pm 2.1 [1.0-9.0] | NS |
| Anatomopathology | | | NS |
| Adenocarcinoma | 10 (71%) | 6 (50%) | |
| Epidermoid | 2 (14%) | 3 (25%) | |
| Benign | 1 (7%) | 0 (0%) | |
| Metastasis | 1 (7%) | 2 (17%) | |
| Inflammatory | 0 (0%) | 1 (8%) | |
| Oncologic stage | | | NS |
| IA-2 | 0 (0%) | 1 (8%) | |
| IA-3 | 1 (7%) | 0 (0%) | |
| IB | 2 (14%) | 1 (8%) | |
| IIA | 1 (7%) | 2 (17%) | |
| IIB | 3 (21%) | 3 (25%) | |
| IIIA | 3 (21%) | 0 (0%) | |
| IIIB | 2 (14%) | 2 (17%) | |
| IV | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| NA | 2 (14%) | 3 (25%) | |
| Neoadjuvant chemotherapy | 7 (50%) | 5 (42%) | |

Mean \pm SD [range] or frequency and percentage.
BMI: Body Mass Index; CG: control group; NA: not applicable; NS: not significant; LP: left pneumonectomy; LUL: left upper lobectomy; RLL: right lower lobectomy; RML: right middle lobectomy; RUL: right upper lobectomy; S: segmentectomy; TG: training group

TABLE III.—Results for the isocapnic hyperpnoea endurance test, pulmonary function and exercise capacity before (pre) and after (post) respiratory muscle endurance training.

| | Pre | | Post | | ANCOVA P value |
|---|------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------|
| | T group | C group | T group | C group | |
| IHET | | | | | |
| VE (L·min ⁻¹) | 85 [77-92] | 81 [66-96] | 99** [87-112] | 80 [63-96] | 0.018 |
| ET (sec) | 1114 [937-1290] | 1244 [981-1508] | 1343** [1131-1554] | 1239 [910-1569] | NS |
| PFT and MVV | | | | | |
| VC (L) | 3.83 [3.27-4.38] | 3.90 [3.37-4.44] | 3.91 [3.41-4.40] | 3.95 [3.34-4.56] | NS |
| VC (%predicted) | 107 [98-116] | 106 [92-120] | 109 [103-116] | 107 [93-121] | NS |
| FEV1 (L) | 2.49 [2.24-2.74] | 2.54 [2.06-3.02] | 2.49 [2.23-2.75] | 2.49 [1.99-3.00] | NS |
| FEV1 (%predicted) | 93 [83-102] | 90 [72-107] | 92 [84-100] | 88 [69-106] | NS |
| FRC (L) | 3.87 [3.38-4.37] | 3.94 [3.25-4.62] | 3.91 [3.25-4.57] | 4.02 [3.31-4.73] | NS |
| FRC (%predicted) | 121 [108-133] | 120 [105-135] | 121 [105-137] | 124 [104-147] | NS |
| MVV (L·min ⁻¹) | 100 [86-113] | 87 [70-104] | 97 [84-110] | 91 [71-110] | NS |
| MVV (%predicted) | 95 [84-106] | 81 [65-97] | 94 [81-106] | 84 [66-102] | NS |
| MRP | | | | | |
| MEP (cmH ₂ O) | 89* [70-109] | 122 [103-142] | 105 [81-128] | 111 [88-134] | NS |
| MIP (cmH ₂ O) | 65* [53-77] | 70 [60-81] | 68 [57-80] | 73 [54-91] | NS |
| SNIP (cmH ₂ O) | 75 [60-91] | 75 [57-94] | 77 [62-91] | 83 [59-107] | NS |
| CPET | | | | | |
| VO _{2peak} (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹) | 18.3 [15.4-21.1] | 17.2 [13.7-20.8] | 18.2 [15.2-21.2] | 17.1 [13.7-20.5] | NS |
| VO _{2peak} (%predicted) | 82 [68-96] | 72 [57-88] | 83 [70-97] | 72 [59-86] | NS |
| W _{max} (watt) | 87 [68-105] | 87 [56-117] | 88 [72-104] | 89 [63-114] | NS |
| W _{max} (%predicted) | 73 [55-90] | 66 [49-83] | 78 [63-94] | 68 [49-88] | NS |
| HR _{max} (%predicted) | 89 [81-97] | 86 [75-97] | 89 [83-96] | 86 [77-95] | NS |

Mean [95%CI]. C group: control group; CPET: cardio-pulmonary exercise test; ET: endurance time; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FRC: functional residual capacity; HR_{max}: maximal heart rate; IHET: isocapnic hyperpnoea endurance test; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; MRP: maximal respiratory pressures; MVV: maximal voluntary ventilation; NS: not significant; PFT: pulmonary function test; SNP: sniff inspiratory pressure; T group: training group; V_{max}: vital capacity; VE: minute ventilation; VO_{2peak}: peak oxygen consumption; W_{max}: maximal power output.
*Statistically significant difference (two-tailed paired t-test) between T and C groups. [†]Significant difference (two-tailed paired t-test) between T and C groups, $p < 0.05$.

- intergroup difference before (pre) intervention with $P < 0.05$; + intragroup difference after (post) intervention with $P < 0.05$.

Secondary outcomes

Postoperative course

The number of pulmonary postoperative complications was significantly lower in the T group than C group (2 vs. 10, $P=0.037$) (Figure 4). The incidence of overall, cardiovascular and other complications did not differ between T group and C group. No infectious complication was observed in both groups. The severity of complications according to Clavien-Dindo classification did not differ between the groups.

In the T group, the complications were pneumopathy ($N=1$), prolonged chest tube duration ($N=1$), rhythm disorder ($N=1$), haemothorax ($N=2$), and distended bladder ($N=1$). In the C group, the complications were ventilatory disorder requiring bronchoscopy ($N=1$), respiratory failure ($N=1$), pneumopathy ($N=4$), prolonged chest tube duration ($N=2$), pulmonary embolism ($N=1$), arterial hypertension ($N=1$), empyema ($N=1$), chest wall hematoma ($N=1$) and recurrent paralysis ($N=2$).

The T group and C group did not differ in hospital

length of stay (7.6 ± 3.3 vs. 8.5 ± 4.7 days), ICU length of stay (2.6 ± 2.4 vs. 4.7 ± 3.8 days), or chest tube duration (5.2 ± 2.8 vs. 4.9 ± 3.9 days).

We recorded only one death in the C group.

Before RMET, the T group and C group did not differ in all PFT parameters or exercise capacity, except for maximal expiratory pressure which was lower in the T group than C group (Table II). After RMET, the groups did not differ in any parameter.

Discussion

We show for the first time that preoperative RMET significantly increased respiratory endurance during isocapnic hyperpnoea endurance test in patients eligible for NSCLC surgery. Moreover, it allows to decrease pulmonary post-operative complications.

The preoperative characteristics of our patients (age, BMI, PFT, MRP) agreed with those previously reported

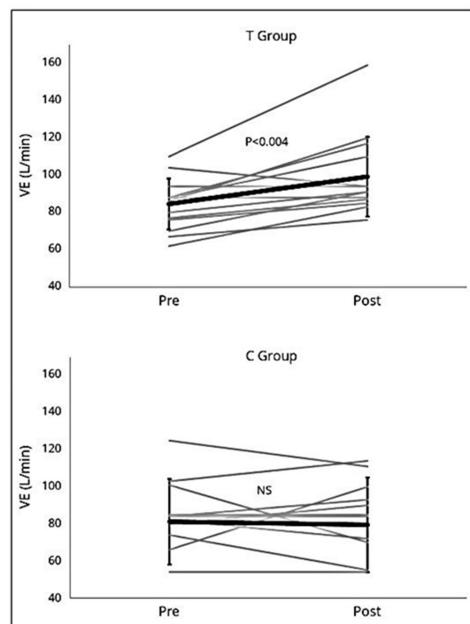


Figure 3.—Results of the isocapnic hyperpnoea endurance test.

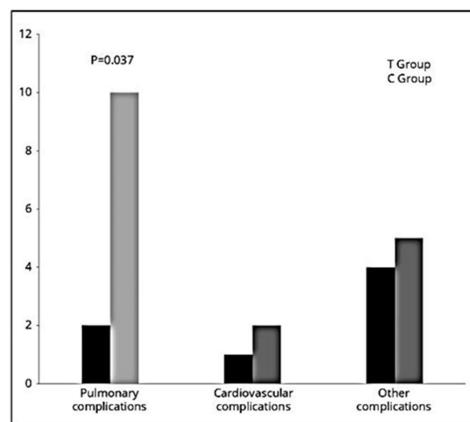


Figure 4.—Number of postoperative complications.

in NSCLC populations.^{4, 5, 12, 13} Moreover, preoperatively, maximal exercise capacity and pulmonary function tests results were similar in both groups. Exercise capacity was relatively preserved, which is a prerequisite for lung surgery.³⁰ The MVV was also around the normal value in both groups.²⁵ So, RMET in these patients could be considered an add-on treatment. This result reinforces the idea that respiratory muscle training could be beneficial even in patients with preserved respiratory muscle strength and endurance. Although RMET was time-consuming (30 min per session), most of patients completed the required number of sessions (9/12), and none complained of difficulty in handling the device. The training program was supervised only once a week and we could not assess formally the training time and intensity.

Regarding the increase of respiratory muscle capacity to sustain an increased ventilation requirement its beneficial effect was previously shown in other settings that lung resection for NSCLC. In a recent meta-analysis, *Ge et al.*¹² demonstrated that preoperative resistance inspiratory muscle training in patients eligible for cardiothoracic and abdominal surgery increased maximal inspiratory pressure and reduced pulmonary postoperative complications. In healthy individuals, cyclists and obese patients, RMET improved MVV, respiratory muscle endurance, dyspnea and exercise capacity.²⁰⁻²³ However, such a training modality has never been used before lung surgery for cancer. In the present study, RMET specifically improved respiratory muscle endurance, with no effect on maximal respiratory muscle strength, MVV or exercise capacity. The short duration of the training program could explain why the improved respiratory muscle endurance did not increase exercise tolerance. Because inspiratory muscle training improves maximal exercise capacity and maximal respiratory strength,⁹ this conflicting result deserves further investigation. *Messaggi-Sartor et al.* showed recently that a combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training program performed 6-8 weeks after lung resection improved exercise capacity and respiratory muscle strength.³¹ In the present study, we restricted the intervention to a preoperative respiratory muscle training. Moreover, we included patients with concomitant chemotherapy which could further alter physical status. Although respiratory muscles strength or exercise capacity were not significantly improved, postoperative morbidity was significantly decreased. In light of our results and literature, respiratory muscle training could be included in perioperative programs of rehabilitation for NSCLC patients, as an inter-

esting add-on modality to improve physical status and postoperative course.

Another important issue was the decrease of pulmonary postoperative complications. Lung resection surgery is well known to increase the postoperative respiratory work and induce hypoxia and hyperventilation.⁶ Thus, RMET could help the patient deal with this additional physiologic burden occurring in the early postoperative period. This could explain the lower pulmonary postoperative complications we found in T group, representing the most common and fatal postoperative complications. Also, the extent of pulmonary resection was similar in both the T group and C group and could not explain the reduced number of pulmonary postoperative complications in the T group. We acknowledge we found a relatively high mean incidence of pulmonary postoperative complications, but this number remained within the range previously published.^{1, 2, 12}

Our study was underpowered to detect a significant reduction in hospital length of stay or ICU length of stay, and we only found a tendency to a reduction of both indices in the T group compared with the C group.

Limitations of the study

Our study contains some limitations. The evaluators were not blinded to allocation groups, which could have biased our results. For practical purposes, evaluators could not be blinded, but they were instructed to stimulate the patients to perform their best during the assessments. A strength is that, the isocapnic hyperpnoea endurance test, learning sessions and RMET were supervised by the same physical therapists (HL and SA), which allowed for standardization of the isocapnic hyperpnoea endurance test and RMET. Finally, our sample of patients was rather limited and selected due to the design of the study (pre and postoperative evaluations, learning sessions), which was only suitable for highly motivated patients. However, RMET could be used by physiotherapists in addition to the usual CPT to improve respiratory muscle function.

Conclusions

Preoperative RMET improved respiratory muscle endurance and decreased pulmonary postoperative complications after surgery for NSCLC. These positive results obtained after RMET may help improve the perioperative course for such patients. These results should be confirmed in larger randomized controlled trials, including higher number of patients especially with altered respiratory muscle function.

References

1. Agostini P, Naidu B, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, *et al.* Comparison of recognition tools for postoperative pulmonary complications following thoracotomy. *Physiotherapy* 2011;97:278-83.
2. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118:317-34.
3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
4. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, *et al.*; EPITHOR Group. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:652-9, discussion 659.
5. Seely AJ, Ivanovic J, Thredar J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, *et al.* Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:936-42, discussion 942.
6. Maeda H, Nakahara K, Ohno K, Kido T, Ikeda M, Kawashima Y. Diaphragm function after pulmonary resection. Relationship to postoperative respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:678-81.
7. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl* 2003;46:41s-51s.
8. Luce JM, Culver BH. Respiratory muscle function in health and disease. *Chest* 1982;81:82-90.
9. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyhler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018;12:2178-88.
10. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:570-6.
11. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011;37:416-25.
12. Ge X, Wang W, Hou L, Yang K, Fa X. Inspiratory muscle training is associated with decreased postoperative pulmonary complications: evidence from randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1290-1300.e5.
13. Nomori H, Kobayashi R, Fuyuno G, Morimaga S, Yashima H. Preoperative respiratory muscle training. Assessment in thoracic surgery patients with special reference to postoperative pulmonary complications. *Chest* 1994;105:1782-8.
14. Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Rivière A, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:1851-7.
15. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624.
16. Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR, Folgering HT. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest* 2006;129:886-92.
17. Scherer TA, Spengler CM, Owassanian D, Imhof E, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1709-14.
18. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008;148:W60-6.
19. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, *et al.* The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41.

20. Vergès S, Flore P, Nanternoz G, Lafaxa PA, Wuyam B. Respiratory muscle training in athletes with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 2009;30:526-32.
 21. Villiot-Danger JC, Villiot-Danger E, Borel JC, Pépin JL, Wuyam B, Vergès S. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes* 2011;35:692-9.
 22. Verges S, Renggli AS, Notter DA, Spengler CM. Effects of different respiratory muscle training regimes on fatigue-related variables during voluntary hyperpnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;169:282-90.
 23. Verges S, Lenherr O, Haner AC, Schulz C, Spengler CM. Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1246-53.
 24. Varela G, Novoa NM, Agostini P, Ballesteros E. Chest physiotherapy in lung resection patients: state of the art. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:297-306.
 25. Vincent M, Court-Fortune I, Brun C, Camdessanché JP, Vergès S, Coste F. Determination of normal values for an isocapnic hyperpnea endurance test in healthy individuals. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;230:5-10.
 26. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.
 27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
 28. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
 29. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
 30. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e166S-90S.
 31. Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Téllez E, Rodríguez-Fuster A, Palomares C, Chiarella S, et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: a pilot randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55:113-22.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.
Funding.—This work was approved by the French regulatory authority for research (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, registration no. 2012-A00190-3).

registration no.: 2012-A00189-34).

Acknowledgments.—We thank Dr. S Verges for assistance in the design and implementation of this study.

Article first published online: September 4, 2019. - Manuscript accepted: September 3, 2019. - Manuscript revised: July 19, 2019. - Manuscript received: March 28, 2019.

2. Etude 2 relative à l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité

2.1. Rationnel

Dans le monde, le cancer broncho-pulmonaire est le 4^{ème} cancer pour son rang d'incidence et la 1^{ère} cause de décès par cancer [141,142]. La chirurgie est le traitement principal. Celle-ci est réalisée avec un objectif curatif pour des patients présentant un stade TNM peu avancé (stades I, II et IIIA) et une capacité maximale à l'exercice préservée [20]. Cependant, seul 25 % des patients sont éligibles à la chirurgie du fait d'un stade carcinologique avancé ou d'une capacité maximale à l'exercice altérée au moment du diagnostic [19].

Malgré l'évaluation du risque opératoire, l'incidence des complications post-opératoires générales et pulmonaires sont respectivement de l'ordre de 30 et 15 % après une résection pulmonaire pour cancer [33,36,39]. Les patients qui présentent des complications post-opératoires ont une durée de séjour hospitalier augmentée, une nécessité d'admission en réanimation plus fréquente et une mortalité plus élevée [33,36,39]. La mortalité post-opératoire varie de 2 à 7 % [26,36,39].

La VO_{2pic} est le facteur prédictif indépendant de complications post-opératoires et de mortalité après une résection pulmonaire, le plus robuste [26]. Au 6^{ème} mois post-opératoire, la VO_{2pic} est diminuée de 13 et 28 %, respectivement chez les patients lobectomisés et chez les patients pneumonectomisés [83]. De plus, la présence de comorbidités (B.P.C.O., antécédents cardio-vasculaires, déconditionnement) et l'administration de traitements néo-

adjuvants (chiomiothérapie) contribuent à la diminution de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$, et augmentent ainsi le risque de complications post-opératoires [19,53,83,143–146].

Les programmes d'entraînement pré-opératoire ont donc pour principal objectif de permettre d'opérer les patients initialement non opérables et d'améliorer leur capacité maximale à l'exercice, afin de les aider à faire face au stress physiologique secondaire à la chirurgie. La littérature sur le sujet montre la bonne adhésion, la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de ces programmes réalisés sur une courte période [12–14,114–116]. L'entraînement pré-opératoire permet d'augmenter la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ en moyenne d'environ $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ chez les patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer [93,114–116]. Cette préparation pré-opératoire n'est préconisée que chez les patients ayant une $\text{VO}_{2\text{pic}}$ limite pour la chirurgie [26]. Pourtant, en raison des difficultés d'accessibilité aux programmes de réhabilitation respiratoire et du risque de retard de la chirurgie, ces programmes restent insuffisamment développés. Dans ce contexte, ces programmes d'entraînement réalisés au domicile du patient pourraient être une alternative intéressante.

Nous avons mis en place une étude randomisée contrôlée multicentrique, proposant sur une durée de 3 semaines à des patients B.P.C.O. éligibles à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité réalisé au domicile.

Le protocole de cette étude randomisée contrôlée est publié dans le BMJ Open [147] (Annexe 2).

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire réalisée au 30^{ème} patient inclus, notre objectif était d'évaluer l'adhésion à ce programme d'entraînement et d'évaluer son effet sur les paramètres de l'exploration fonctionnelle respiratoire, la capacité maximale à l'exercice, la D.M.6, la bioimpédancemétrie et la force maximale du quadriceps.

2.2. Méthodes

2.2.1. Lieu et type de l'étude

Cette étude randomisée contrôlée multicentrique est réalisée au sein de 5 centres hospitaliers universitaires français.

2.2.2. Ethique, randomisation et allocation

Cette recherche clinique a été autorisée par les autorités françaises (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, n° 2016-A00622-49) et par le Comité de Protection des Personnes (C.P.P. Sud-Est VI France, n° AU1267). Celle-ci est conduite en respectant la déclaration d’Helsinki. Cette étude a été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (NCT 03020251). Cette recherche est réalisée en accord avec les recommandations Consort pour les études randomisées non-pharmacologiques [148,149]. Tous les patients ont reçu un formulaire d’information et ont donné leur consentement écrit et signé, avant d’entrer dans l’étude et d’effectuer la première évaluation [évaluation initiale (E1)]. La confidentialité des données recueillies a été garantie. Les données sont saisies sur un carnet de recueil électronique (eCRF). Les résultats de cette étude seront présentés dans un congrès scientifique et publiés dans une revue scientifique internationale.

La randomisation dans l’un des deux bras de l’étude est réalisée informatiquement avec un ratio 1/1 et une stratification par centre et bloc de 5. La randomisation est réalisée avec le logiciel Clinsight [Ennov Clinical v7.5, Ennov Group, Paris, FR].

Du fait de l'intervention physique proposée, l'aveugle n'est possible ni pour les patients, ni pour les thérapeutes et ni pour les évaluateurs. Toutefois, l'existence du GC ne recevant que la kinésithérapie respiratoire standard permet d'évaluer l'effet du programme d'entraînement proposé au GR. Afin de limiter les biais, les évaluateurs et les thérapeutes sont différents pendant la période de l'étude. De plus, nous faisons en sorte que les participants ne se rencontrent pas.

2.2.3. Participants

Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus si les conditions suivantes étaient présentes : adulte, cancer broncho-pulmonaire (ou tumeur maligne hautement suspecte) éligible à la chirurgie de résection anatomique (segmentectomie, lobectomie ou pneumonectomie par chirurgie vidéo-assistée ou par thoracotomie), B.P.C.O. de stade GOLD 2 à 4 [rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale Forcée (VEMS/CVF) < 70 %, VEMS < 80 % de la valeur prédictive], dyspnée sur l'échelle mMRC ≥ 1 , accord de participation signé du patient après information éclairée, et affiliation au régime de Sécurité Sociale.

Critères de non inclusion

Les patients n'étaient pas inclus si les conditions suivantes étaient présentes : refus de participation, B.P.C.O. de stade GOLD 1 (VEMS ≥ 80 % de la valeur prédictive), $VO_{2\text{picppo}} < 12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, contre-indication à la chirurgie retrouvée lors de l'épreuve fonctionnelle d'exercice initiale, contre-indication cardiaque ou vasculaire au programme d'entraînement, patient vivant seul au domicile, patient sous assistance ventilatoire (oxygénothérapie et

ventilation non invasive), hypoventilation d'exercice ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$), difficulté cognitive, incapable majeur, patient sous tutelle ou curatelle, et grossesse.

2.2.4. Intervention

Groupe Réentraîné

Le GR réalisait au domicile un programme pré-opératoire standardisé d'entraînement intermittent à haute intensité avec un cycloergomètre, surajouté à un programme de kinésithérapie respiratoire standard (décris ci-dessous, [7–11]). Pendant 3 semaines à raison de 5 jours par semaine, le patient réalisait 15 séances d'entraînement à l'effort incluant au début de chaque semaine une session supervisée par un enseignant en activités physiques adaptées expérimenté pour cette prise en charge. Le cycloergomètre était installé par un prestataire unique qui organisait l'entraînement au domicile du patient sur chacun des centres participants. Le programme était réalisé avec une surveillance de la FC. Le programme d'entraînement ne devait pas générer de retard pour la chirurgie.

La 1^{ère} semaine du programme d'entraînement était réalisée en mode continu. Les séances incluaient un échauffement de 5 minutes réalisé contre une résistance égale à celle mesurée au seuil ventilatoire lors de l'épreuve fonctionnelle d'exercice ou à 60 % de la PMA, si le seuil ventilatoire n'était pas déterminé lors de l'épreuve fonctionnelle d'exercice. Les séances duraient au moins 30 minutes pouvant être entrecoupées de périodes de repos.

Les 2^{ème} et 3^{ème} semaines du programme d'entraînement étaient réalisées en mode intermittent à haute intensité. Les séances consistaient à réaliser au moins 10 répétitions de 30 secondes à la PMA et 60 secondes à la résistance mesurée au seuil ventilatoire lors de l'épreuve fonctionnelle d'exercice.

L'intensité et le nombre de répétitions étaient ajustés au début de chaque semaine d'entraînement lors de la séance supervisée, afin de maintenir une FC proche de la FC cible d'entraînement ($\pm 5 \text{ bat} \cdot \text{min}^{-1}$).

Un enseignant en activités physiques adaptées expérimenté en réhabilitation supervisait les séances d'entraînement au début de chaque semaine (1^{ère}, 6^{ème} et 11^{ème} séances). Il contrôlait l'intensité et la progression des séances d'entraînement. Les séances non supervisées étaient réalisées préférentiellement durant la semaine et en cas de réalisation le week-end un contact téléphonique ou par mail était possible. Le patient complétait un carnet d'entraînement, afin de recueillir la durée et l'intensité de chaque séance d'entraînement, ainsi que la FC et le nombre de répétitions. Le nombre total de séances d'entraînement réalisées et les raisons pour lesquelles les séances n'étaient pas réalisées étaient également recueillis.

Groupe Contrôle

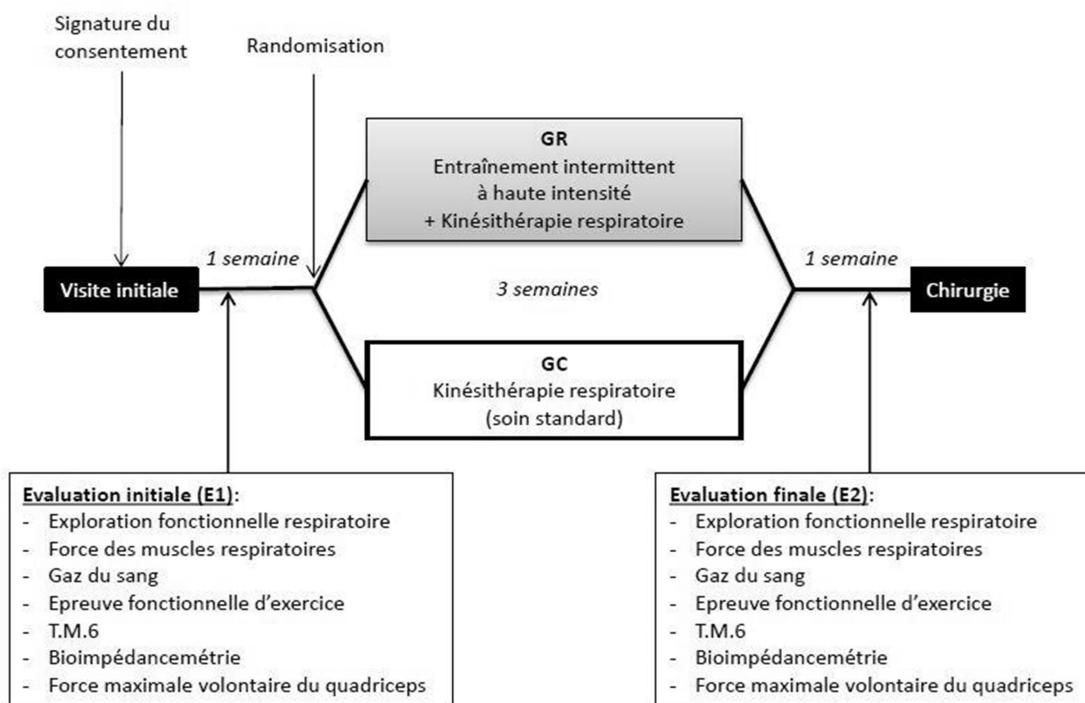
Le GC réalisait des séances pré-opératoires de kinésithérapie respiratoire standard réalisées en cabinet libéral et standardisées au moyen de la prescription médicale. Pendant 3 semaines à raison de 5 jours par semaine, le patient réalisait 15 séances de kinésithérapie respiratoire d'une durée de 30 minutes qui incluaient les techniques de désencombrement bronchique, de respiration profonde et d'assouplissement thoracique [7–11]. En accord avec les recommandations actuelles sur l'activité physique, le patient était encouragé à rester actif jusqu'à la chirurgie [150,151].

2.2.5. Schéma de l'étude

Le schéma de l'étude est présenté dans la *Figure 4*.

Les évaluations étaient réalisées le même jour dans les services d'explorations fonctionnelles, afin de limiter les déplacements et la fatigue des patients. E1 était réalisée 1 mois avant la chirurgie et était répétée de façon identique la veille de la chirurgie [évaluation finale (E2)]. Pour assurer la reproductibilité des évaluations leur ordre était standardisé : exploration fonctionnelle respiratoire, épreuve fonctionnelle d'exercice, 1^{er} T.M.6, bioimpédancemétrie, force maximale du quadriceps et 2nd T.M.6. Les évaluations pouvaient être entrecoupées de périodes de repos.

Figure 4 : Schéma de l'étude



GC : Groupe Contrôle, GR : Groupe Réentraîné, T.M.6 : Test de Marche de 6 minutes

2.2.6. Critères de jugement

Faisabilité et adhésion

Pour évaluer la faisabilité du programme d'entraînement, le taux d'adhésion était recueilli [100]. Le taux d'adhésion était défini comme le pourcentage de patients qui réalisaient au moins 11 séances d'entraînement sur les 15 séances demandées (75 %). L'adhésion était considérée comme acceptable lorsque le seuil de 75 % était atteint.

Sécurité

Les événements indésirables et les effets secondaires étaient recueillis et déclarés pendant toute la période de l'étude.

Paramètres fonctionnels

Epreuve fonctionnelle respiratoire

L'épreuve fonctionnelle respiratoire consistait à déterminer les volumes pulmonaires statiques et les débits ventilatoires (courbe débit/volume) en accord avec les recommandations internationales [152–154], au moyen d'un pléthysmographe (Bodybox Jaeger Care fusion, USA). Une mesure de la DLCO était réalisée par la méthode en apnée. Toutes les mesures étaient exprimées en pourcentage de leurs valeurs prédictives [155].

Les pressions maximales respiratoires [mesurées à la bouche (PIM et PEM), et pression nasale inspiratoire maximale (SNIP)] étaient mesurées en accord avec les recommandations internationales [152,156,157] et exprimées en pourcentage de leurs valeurs prédictives [158].

Epreuve fonctionnelle d'exercice

Les patients réalisaient un test incrémental standardisé selon les recommandations internationales [159–162]. L'épreuve fonctionnelle d'exercice était réalisée avec un cycloergomètre jusqu'à l'épuisement, avec un enregistrement continu de l'électrocardiogramme et un recueil des gaz expirés cycle à cycle (CPX MedGraphics, St Louis, USA) [159–162]. Les paliers étaient définis en fonction de la PMA prédictive. Un échauffement était réalisé à une puissance correspondant à 30 % de la PMA, puis les incrémentations étaient calculées pour une durée d'effort de 12 à 15 minutes. Le seuil ventilatoire était déterminé par la méthode de Beaver. La PMA et la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ étaient mesurées à la fin du dernier palier maintenu au moins 30 secondes. Les symptômes (dyspnée et fatigue musculaire des membres inférieurs) étaient recueillis à l'aide de l'échelle de Borg sur 10 points. La PMA et la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ étaient exprimées en pourcentage de leurs valeurs prédictives [163].

Les gaz du sang [PaO_2 , PaCO_2 et pH (potentiel hydrogène)] au repos et à l'effort étaient mesurés à l'aide d'un prélèvement de sang artériel ou d'un prélèvement de sang capillaire artérialisé au lobe de l'oreille [164].

Test de marche de six minutes

Le T.M.6 était réalisé en accord avec les recommandations de l'ATS/ERS [165]. En raison de l'effet apprentissage, le T.M.6 était réalisé 2 fois en respectant une période de 45 minutes entre les deux tests [166]. Sur un parcours de 30 mètres, le patient devait parcourir à un rythme soutenu la plus grande distance possible en 6 minutes. Pendant le test, le temps de marche restant était donné chaque minute au patient. La SpO_2 et la FC étaient mesurées de façon continue pendant le test et recueillies chaque minute avec un oxymètre digital (WristOx2® Model 3150, Nonin). La D.M.6, la SpO_2 , la FC, les symptômes (dyspnée et fatigue musculaire des membres inférieurs sur l'échelle de Borg sur 10 points), la durée de

marche si l'arrêt du test survenait avant la 6^{ème} minute et les raisons de l'arrêt étaient recueillis. La D.M.6 était exprimée en pourcentage de sa valeur prédictive [167].

Bioimpédancemétrie

La composition corporelle était recueillie avec un bioimpédancemètre multifréquentiel dans les conditions standardisées (Bodystat impedance meter, UK) [73,168–171]. Les mesures étaient réalisées après 5 minutes en position couchée, pour déterminer la masse maigre, la masse grasse et la masse maigre sèche.

Force maximale du quadriceps

La force maximale du quadriceps était mesurée selon les protocoles décrits [73,170,172–175]. Le patient était assis sur un banc de musculation avec une légère cyphose et les membres supérieurs croisés sur la poitrine. La mesure était réalisée à 90° de flexion de genou avec une gauge de contrainte (Dynatrac strain gauge, Electronic Conseil, FR). La consigne était standardisée, afin d'obtenir une contraction maximale volontaire. Le temps de tenue était de 5 secondes et le temps de repos de 60 secondes entre chaque contraction maximale. Les 2 premiers essais consistaient en un apprentissage. Un minimum de 4 essais et un maximum de 10 essais étaient réalisés, afin d'obtenir trois valeurs variant de moins de 10 %. La valeur maximale était retenue.

2.2.7. Statistiques

Les études sur le sujet rapportent une diminution de 4 jours de la durée de séjour hospitalier après un programme d'entraînement comparativement aux soins de kinésithérapie respiratoire standard [109,110]. Nous avons adopté une attitude plus conservatrice concernant l'effet du programme proposé. Notre hypothèse était donc basée sur une diminution de 2 jours

de la durée de séjour hospitalier et considérait une déviation standard de 3 jours. Avec une puissance à 90 % et une erreur de première espèce à 5 %, l'effectif à inclure était de 39 patients par groupes. Du fait du risque de perdus de vue ou d'adhésion incomplète au programme (moins de 11 séances réalisées), nous avons augmenté l'effectif de 15 %. Il convenait ainsi d'inclure 45 patients par groupes (total de 90 patients). De plus, la faisabilité et l'adhésion à ce programme d'entraînement est un critère de qualité majeur pour l'analyse définitive de l'effet du programme d'entraînement sur les paramètres fonctionnels et sur les suites post-opératoires (complications post-opératoires, mortalité et durée de séjour hospitalier). Ainsi, une analyse intermédiaire des résultats réalisée en per-protocole portant sur l'adhésion et les paramètres physiques était programmée au 30^{ème} patient inclus, sans interruption du recrutement.

Les caractéristiques des patients par groupe d'allocation étaient décrites par la moyenne et la déviation standard pour les variables quantitatives. Pour les variables catégorielles, le nombre et la fréquence étaient utilisés. La comparabilité des groupes à E1 était vérifiée pour s'assurer de l'efficacité de la randomisation avec un Test U ou un Test de Fischer (âge, sexe, poids, taille, I.M.C. et masse maigre). Le nombre de segments réséqués, l'anatomopathologie et la classification TNM étaient analysés avec un Test de Fisher. Les variables quantitatives recueillies lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire, de l'épreuve fonctionnelle d'exercice, du T.M.6, de la bioimpédancemétrie et de la mesure de la force maximale du quadriceps étaient analysées avec un t Test, un Test U ou un Welch's Test, selon la normalité des paramètres. Le seuil de significativité était établi à $p < 0,05$. La saisie des données était réalisée avec le logiciel Clinsight (Ennov Clinical v7.5, Ennov Group, Paris, FR). L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel SEM.

2.3. Résultats

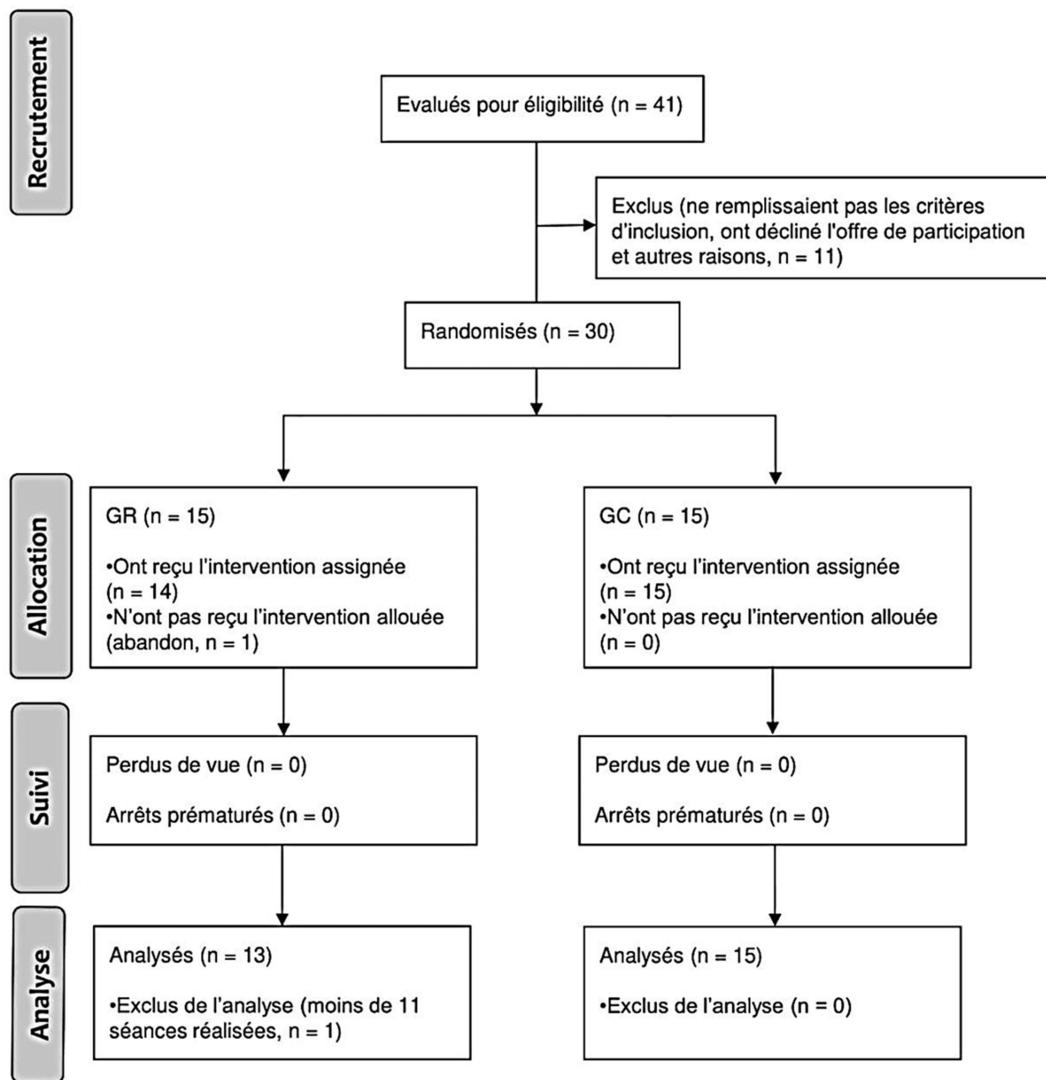
2.3.1. Caractéristiques de la population

Nous avons analysé les données des patients inclus entre Mai 2017 et Décembre 2018.

Durant cette période, 41 patients ont été screenés et 30 patients ont été inclus dans l'étude.

Nous avons exclus de l'analyse intermédiaire 2 patients du GR [abandon (n = 1) et moins de 11 séances réalisées (n = 1)]. L'analyse intermédiaire considère donc 28 patients au total [GR (n = 13) et GC (n = 15)]. Le diagramme de flux est présenté dans la *Figure 5*.

Figure 5 : Diagramme de flux



Les caractéristiques initiales ne sont pas différentes entre GR et GC, et sont présentées dans le

Tableau 1

Tableau 1 : Caractéristiques initiales du GR et du GC

Moyenne±DS ou fréquence (pourcentage) dans les deux groupes

| | GR (n = 13) | GC (n = 15) | p |
|------------------------------|---------------|----------------|----|
| Age (années) | 64±7 | 68±6 | NS |
| Sexe (F/M) | 4/9 (31/69 %) | 2/13 (13/87 %) | NS |
| Poids (kg) | 82±19 | 77±15 | NS |
| Taille (m) | 1,70±0,10 | 1,70±0,08 | NS |
| I.M.C. (kg.m ⁻²) | 28,0±4,3 | 27,0±4,6 | NS |
| Masse maigre (kg) | 58±15 | 55±11 | NS |

DS : Déviation Standard, F : Féminin, GC : Groupe Contrôle, GR : Groupe Réentraîné, I.M.C. : Indice de Masse Corporelle, M : Masculin, NS : Non Significatif

Le geste chirurgical, le nombre de segments réséqués, l'anatomopathologie et la classification TNM ne sont pas différentes entre GR et GC, et sont présentés dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Geste chirurgical, nombre de segments réséqués, anatopathologie et classification TNM dans le GR et le GC

Moyenne±DS ou fréquence (pourcentage) dans les deux groupes

| | GR (n = 13) | GC (n = 15) | p |
|--|-------------|-------------|----|
| Geste chirurgical | | | |
| Bilobectomie supérieure | 1 (8 %) | 0 (0 %) | |
| Bilobectomie inférieure | 1 (8 %) | 1 (7 %) | |
| L.S.D. | 6 (46 %) | 4 (27 %) | |
| L.I.D. | 1 (8 %) | 1 (7 %) | |
| L.S.G. | 2 (15 %) | 2 (13 %) | |
| L.I.G. | 1 (8 %) | 3 (20 %) | |
| Culminectomie | 1 (8 %) | 2 (13 %) | |
| Culminectomie et segmentectomie médio-basale | 0 (0 %) | 1 (7 %) | |
| Segmentectomie apicale | 0 (0 %) | 1 (7 %) | |
| Nombre de segments réséqués | 4,0±1,3 | 3,8±1,4 | NS |
| Anatopathologie | | | |
| Adénocarcinome | 7 (54 %) | 10 (67 %) | |
| Carcinome épidermoïde | 4 (31 %) | 5 (33 %) | |
| Autre (inflammatoire, pas de malignité) | 2 (15 %) | 0 (0 %) | |
| Classification TNM | | | |
| IA-1 | 0 (0 %) | 2 (13 %) | |
| IA-2 | 3 (23 %) | 1 (7 %) | |
| IA-3 | 2 (15 %) | 2 (13 %) | |
| IB | 0 (0 %) | 4 (27 %) | |
| IIA | 1 (8 %) | 1 (7 %) | |
| IIB | 4 (31 %) | 2 (13 %) | |
| IIIA | 1 (8 %) | 3 (20 %) | |
| Non attribuable | 2 (15 %) | 0 (0 %) | |

GC : Groupe Contrôle, GR : Groupe Réentraîné, L.I.D. : Lobectomie Inférieure Droite ; L.I.G. : Lobectomie Inférieure Gauche, L.S.D. : Lobectomie Supérieure Droite, L.S.G. : Lobectomie Supérieure Gauche, NS : Non Significatif, TNM : classification Tumor Node Metastasis

En raison de l'absence d'effectif, les stades TNM 0, IIIB, IIIC, IVA et IVB ne sont pas représentés.

2.3.2. Evaluation fonctionnelle initiale (E1)

Les paramètres fonctionnels à E1 (épreuve fonctionnelle respiratoire, épreuve fonctionnelle d'exercice, D.M.6, masse maigre et force maximale du quadriceps) sont présentés dans le *Tableau 3*.

A E1, les paramètres fonctionnels ne sont pas différents entre GR et GC, excepté la PaCO_{2max} et la réserve ventilatoire.

Tableau 3 : Evaluation fonctionnelle initiale (E1)

Moyenne±DS dans les deux groupes

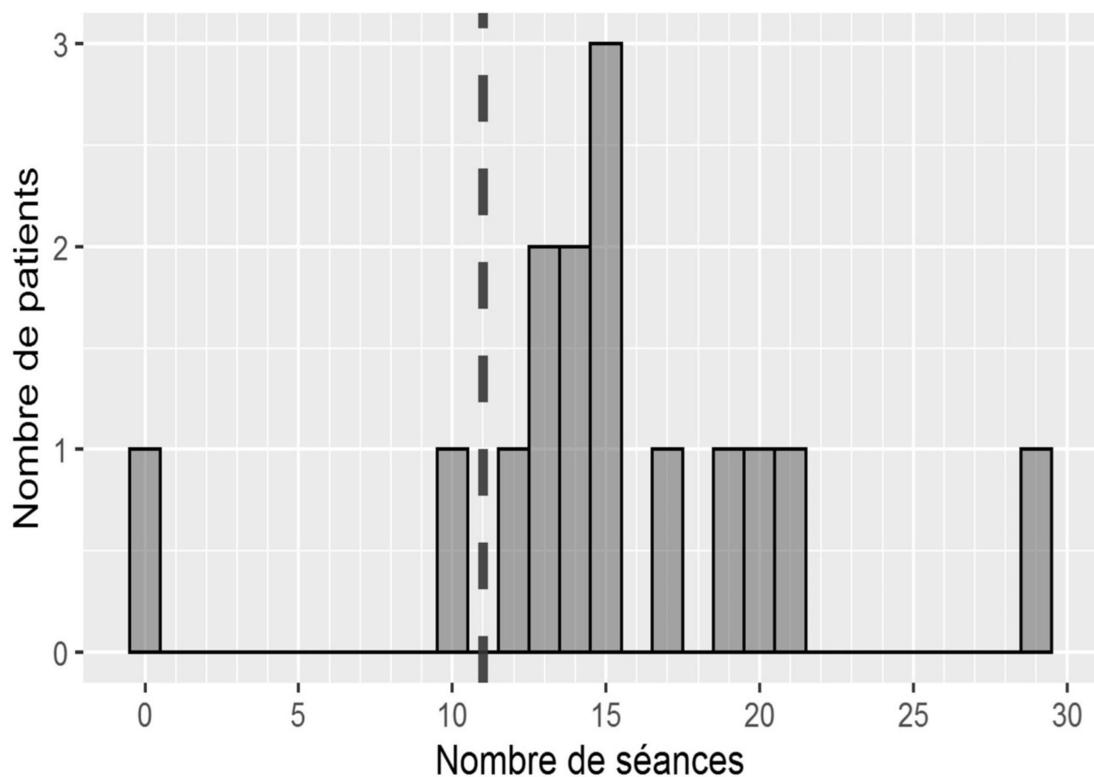
| | GR | GC | p |
|--|----------|----------|-------|
| CVF (% théorique) | 88±17 | 99±11 | NS |
| VEMS/CVF (%) | 57±7 | 52±10 | NS |
| VEMS (% théorique) | 65±8 | 65±10 | NS |
| VR (% théorique) | 159±38 | 166±34 | NS |
| DLCO (% théorique) | 67±18 | 68±14 | NS |
| PIM (% théorique) | 87±32 | 90±48 | NS |
| PEM (% théorique) | 106±43 | 111± 29 | NS |
| SNIP (% théorique) | 69±20 | 83±37 | NS |
| PMA (W) | 91±35 | 92±24 | NS |
| VO _{2pic} (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹) | 16,0±2,6 | 17,0±2,9 | NS |
| VO _{2seuil} (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹) | 12,0±2,5 | 11,0±2,0 | NS |
| Réserve ventilatoire (%) | 25±19 | 11±13 | 0,043 |
| PaO _{2max} (mmHg) | 75±10 | 71±10 | NS |
| PaCO _{2max} (mmHg) | 33±4 | 38±6 | 0,036 |
| D.M.6 (m) | 456±94 | 496±56 | NS |
| Force maximale du quadriceps (kg) | 39±18 | 34±11 | NS |

CVF : Capacité Vitale Forcée, DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone, D.M.6 : Distance de Marche parcourue en 6 minutes, DS : Déviation Standard, GC : Groupe Contrôle, GR : Groupe Réentraîné, NS : Non Significatif, PaCO_{2max} : pression artérielle en dioxyde de carbone au maximum de l'exercice, PaO_{2max} : pression artérielle en oxygène au maximum de l'exercice, PEM : Pression Expiratoire Maximale, PIM : Pression Inspiratoire Maximale, PMA : Puissance Maximale Aérobie, SNIP : pression nasale inspiratoire maximale, VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde, VEMS/CVF : rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale Forcée, VO_{2pic} : consommation en oxygène au pic de l'exercice, VO_{2seuil} : consommation en oxygène au seuil aérobie, VR : Volume Résiduel, W : Watt

2.3.3. Contenu du programme d'entraînement

Le diagramme du nombre de séances d'entraînement pré-opératoire réalisées au domicile est présenté dans la *Figure 6*.

Figure 6 : Nombre de séances d'entraînement pré-opératoire réalisées au domicile



Le nombre moyen de séances d'entraînement pré-opératoire réalisées dans le GR est de 17 ± 5 séances. Une patiente a réalisé 29 séances d'entraînement, du fait d'une chirurgie de la carotide avant la chirurgie de résection pulmonaire. L'équipe médicale a décidé de poursuivre l'entraînement chez cette patiente qui a présenté un syndrome grippal entre les deux chirurgies, afin de couvrir toute la période de préparation à la chirurgie de résection pulmonaire.

La durée moyenne d'une séance d'entraînement est de 29 ± 8 minutes. La 1^{ère} semaine d'entraînement en mode continu, la puissance et la fréquence cardiaque moyennes d'entraînement sont respectivement de 57 % de la PMA de E1 et de $117 \text{ bat}.\text{min}^{-1}$. La 2^{nde} semaine d'entraînement en mode intermittent à haute intensité, la puissance au pic moyenne et le nombre de pics moyen réalisés sont respectivement de 88 % de la PMA de E1 et de 14 pics. La 3^{ème} semaine d'entraînement en mode intermittent à haute intensité, la puissance au pic moyenne et le nombre de pics moyen réalisé sont respectivement de 90 % de la PMA de E1 et de 17 pics.

Le nombre moyen de séances de kinésithérapie respiratoire standard réalisées en cabinet libéral est de 10 ± 4 vs. 11 ± 3 séances, respectivement dans le GR et le GC.

2.3.4. Faisabilité et adhésion

La faisabilité du programme d'entraînement pré-opératoire est satisfaisante. Nous enregistrons un abandon dans le GR (8 %). A l'exception de 2 patients, tous les patients du GR ont réalisé au moins 11 séances d'entraînement au domicile sur les 15 séances demandées. Le taux d'adhésion au programme d'entraînement est de 87 %. Les raisons de non réalisation des séances d'entraînement sont les suivantes : chirurgie de la carotide ($n = 1$), déchirure musculaire du mollet ($n = 1$) et hospitalisation pour examen (coloscopie, $n = 1$).

Les raisons de non réalisation des séances de kinésithérapie respiratoire standard sont les suivantes : difficulté de prise en charge 5 fois par semaine en cabinet libéral, pas de kinésithérapeute disponible à proximité du domicile du patient et hospitalisation intercurrente pour chirurgie vasculaire du membre inférieur.

2.3.5. Sécurité

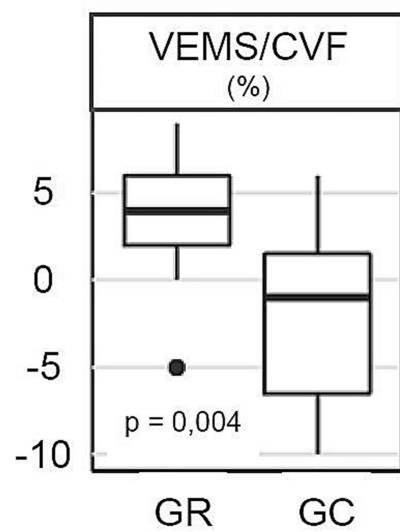
Aucun évènement indésirable lors de l'entraînement réalisé au domicile du patient n'est relevé.

2.3.6. Evaluation fonctionnelle finale (E2)

Epreuve fonctionnelle respiratoire

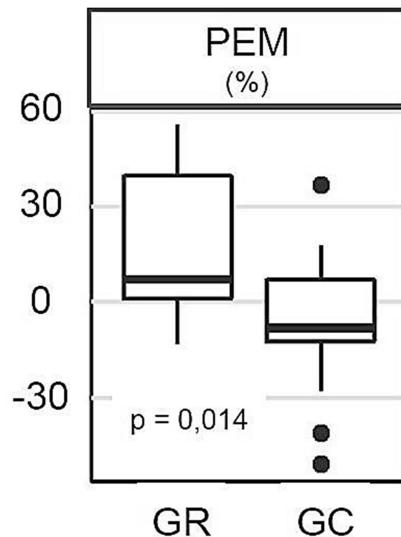
A E2, l'augmentation du VEMS/CVF ($+4\pm4$ vs. -2 ± 5 %, $p = 0,004$) est significative dans le GR, comparativement au GC (*Figure 7*). La variation de la CVF ($+3\pm9$ vs. -2 ± 7 %), du VEMS ($+1\pm11$ vs. -3 ± 9 %), du Volume Résiduel (VR) ($+4\pm22$ vs. $+2\pm25$ %) et de la DLCO ($+1\pm8$ vs. -2 ± 7 %) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

Figure 7 : Variation du VEMS/CVF (%) dans le GR et le GC



A E2, l'augmentation de la PEM ($+19 \pm 23$ vs. -6 ± 24 %, $p = 0,014$) est significative, dans le GR comparativement au GC (*Figure 8*). L'augmentation de la PIM ($+7 \pm 9$ vs. $+4 \pm 30$ %) et du SNIP ($+5 \pm 11$ vs. $+4 \pm 16$ %) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

Figure 8 : Variation de la PEM (%) dans le GR et le GC



Epreuve fonctionnelle d'exercice

A E2, l'augmentation de la PMA ($+12 \pm 11$ vs. 0 ± 10 Watt (W), $p = 0,006$) est significative dans le GR, comparativement au GC (*Figure 9*). La $\text{VO}_{2\text{pic}}$ tend à augmenter dans le GR, comparativement au GC ($+1,0 \pm 1,1$ vs. $0,0 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $p = 0,061$) (*Figure 10*). La variation de la $\text{VO}_{2\text{seuil}}$ ($+0,9 \pm 1,8$ vs. $+0,4 \pm 1,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) et de la réserve ventilatoire (-7 ± 13 vs. -2 ± 10 %) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

A E2, la variation de la $\text{PaO}_{2\text{repos}}$ (-3 ± 7 vs. $-6 \pm 7 \text{ mmHg}$), de la $\text{PaO}_{2\text{max}}$ (-5 ± 11 vs. $-5 \pm 8 \text{ mmHg}$), de la $\text{PaCO}_{2\text{repos}}$ (0 ± 3 vs. $0 \pm 3 \text{ mmHg}$) et de la $\text{PaCO}_{2\text{max}}$ ($+1 \pm 4$ vs. $-1 \pm 3 \text{ mmHg}$) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

Figure 9 : Variation de la PMA (W) dans le GR et le GC

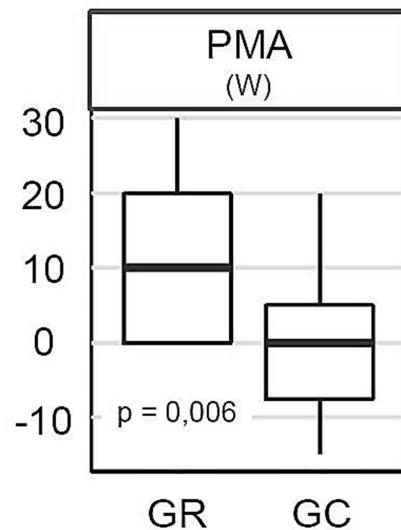
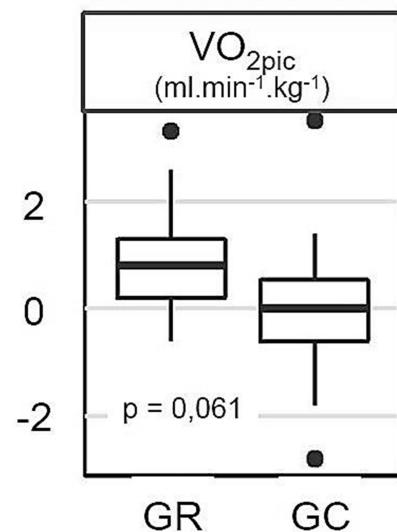


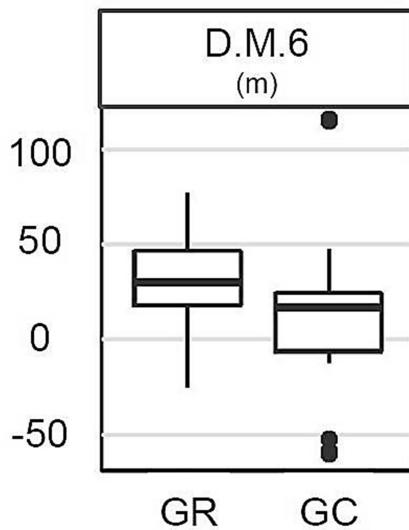
Figure 10 : Variation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) dans le GR et le GC



Test de marche de six minutes

A E2, l'augmentation de la D.M.6 ($+30 \pm 30$ vs. $+15 \pm 52$ m) n'est pas différente entre respectivement GR et GC (Figure 11).

Figure 11 : Variation de la D.M.6 (m) dans le GR et le GC



Bioimpédancemétrie

A E2, l'augmentation du poids ($+1\pm 1$ vs. $+1\pm 2$ kg) et de la masse maigre ($+0\pm 1$ vs. $+1\pm 1$ kg) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

Force maximale du quadriceps

A E2, la variation de la force maximale du quadriceps ($+2\pm 9$ vs. -2 ± 9 kg) n'est pas différente entre respectivement GR et GC.

2.3.7. Synthèse des résultats

La faisabilité et l'adhésion à l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité sont bonnes ; ainsi que la sécurité de celui-ci réalisé au domicile des patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer. L'augmentation de PEM ($+19\pm 23$ vs. -6 ± 24 %, $p = 0,014$) et de PMA ($+12\pm 11$ vs. 0 ± 10 W, $p = 0,006$) est significative dans le GR, alors

que $\text{VO}_{2\text{pic}}$ tend à augmenter ($+1,0 \pm 1,1$ vs. $0,0 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $p = 0,061$). Le bénéfice fonctionnel et sur la morbi-mortalité post-opératoire reste à confirmer dans la totalité de l'effectif prévu ($n = 90$).

Discussion

Chez les candidats à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire, la faisabilité et l'adhésion sont bonnes pour un entraînement pré-opératoire (E.E.M.R. ou entraînement intermittent à haute intensité) d'une durée de 3 semaines, surajouté à la kinésithérapie respiratoire standard. Nous confirmons la sécurité de ces programmes réalisés au domicile des patients. Pour la première fois dans cette population, un programme d'exercice pré-opératoire d'E.E.M.R. augmente la ventilation minute et le temps endurant à la fin du test d'endurance en hyperventilation isocapnique, et diminue le nombre de complications post-opératoires pulmonaires. Un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité augmente la capacité maximale à l'exercice.

Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales des patients inclus dans nos études (âge, sexe et I.M.C.) sont identiques entre les groupes et sont semblables à celles retrouvées dans la littérature chez des patients opérés pour cancer broncho-pulmonaire [57,100,109,114–116,176]. La fonction pulmonaire et la capacité maximale à l'exercice sont relativement préservées dans nos études, ce qui est une condition préalable à la chirurgie pulmonaire et rejoint les données de la littérature [57,100,114–116,176].

Adhésion

Bien que l'entraînement pré-opératoire soit consommateur en temps (30 minutes par séance), la majorité des patients terminent leur programme. Nous enregistrons trois abandons dans nos études (5 %). Nos résultats montrent une adhésion satisfaisante aux programmes d'entraînement pré-opératoire réalisé au domicile des patients (93 et 87 %, respectivement pour les études 1 et 2). Ces taux semblent en accord avec les taux d'adhésion et les taux de réalisation colligés dans la littérature. En effet, Coats et coll. [100] rapportent un taux d'adhésion de 100 % (tous les patients réalisent au moins 75 % des séances demandées), et un taux de réalisation de 125 % pour le travail aérobie et de 83 % pour le renforcement musculaire. Dans 3 autres études [114–116], le taux de réalisation est de 87 % pour l'entraînement intermittent à haute intensité. De plus dans l'étude 2, le taux de patients non adhérents (13 %) correspond à l'estimation du taux de perdus de vue considérée pour le calcul d'effectif (15 %). Les raisons de non réalisation des séances d'entraînement relèvent d'éléments interférents avec celui-ci qui requièrent parfois une adaptation du programme (fréquence et intensité), mais ne constituent pas un critère pour arrêter les séances. Du fait du report de la date opératoire, certains patients comme dans l'étude de Coats et coll. [100] ont réalisé plus de séances d'entraînement que le nombre de séances demandées.

Le nombre de séances de kinésithérapie respiratoire standard réalisées en cabinet libéral dans nos études est comparable entre GR et GC. Les raisons de non réalisation des séances de kinésithérapie respiratoire reflètent la réalité de l'activité kinésithérapique libérale. Nous pouvons donc penser que la kinésithérapie respiratoire standard surajoutée à l'entraînement pré-opératoire ne perturbe pas l'adhésion des patients dans le GR.

Ainsi, les modalités d'entraînement pré-opératoire proposées au domicile dans nos études (type, durée, intensité, fréquence et supervision) semblent être adaptées à cette

population. Afin de standardiser cette prise en charge pré-opératoire, il semble opportun qu'un même professionnel expérimenté puisse proposer ces modalités d'entraînement aux patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer.

Sécurité

De façon identique aux publications précédentes, nous n'enregistrons pas d'évènement indésirable au décours des séances d'entraînement [100,114,116]. Nous confirmons la sécurité des programmes d'entraînement réalisés au domicile avant une résection pulmonaire pour cancer. Toutefois, Jones et coll. [124,125] dans 2 études relèvent une chute transitoire de tension artérielle se normalisant après l'arrêt de l'exercice, chez 4 patients sur un effectif de 38 participants. Il semble donc que ces évènements indésirables bénins et réversibles justifient la supervision des séances, notamment chez les patients à risque.

Bénéfices fonctionnels

Endurance des muscles respiratoires

Dans l'étude 1, la VE et le temps endurant à la fin du test d'endurance en hyperventilation isocapnique augmentent après l'E.E.M.R. Chez les sujets sains, les sportifs et les patients obèses, la VMM, l'endurance des muscles respiratoires et la capacité fonctionnelle à l'exercice augmentent, et la dyspnée diminue après l'E.E.M.R. [136–139]. L'effet de

l'E.E.M.R. n'avait jamais été étudié chez des patients éligibles à une résection pour cancer pulmonaire, présentant une incidence notable de la B.P.C.O. (27 %). Or, chez les patients atteints de B.P.C.O., la méta-analyse de Beaumont et coll. [177] montre que l'entraînement en force des muscles inspiratoires augmente la PIM et la D.M.6. De même, chez les patients éligibles à une chirurgie cardiothoracique ou abdominale, la méta-analyse de Ge et coll. [178] montre que l'entraînement pré-opératoire en force des muscles respiratoires augmente la PIM, et diminue les complications post-opératoires pulmonaires et la durée de séjour hospitalier. Après une résection pulmonaire, Messaggi-Sartor et coll. [179] montre qu'un programme post-opératoire associant un entraînement aérobie et un entraînement en force des muscles respiratoires augmente la PIM, la PEM et la capacité maximale à l'exercice. Ainsi, l'absence d'amélioration de la capacité maximale à l'exercice après l'E.E.M.R. dans notre étude suggère que c'est la force et non l'endurance des muscles respiratoires qui détermine le plus la capacité de ventilation lors d'un exercice incrémental. De plus, nous avons inclus dans cette étude des patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante ($n = 12$) ce qui pourrait influencer nos résultats, particulièrement en raison d'une fatigue plus prononcée chez ces patients.

Capacité maximale à l'exercice

Dans l'étude 2, la PMA augmente après un entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité. L'augmentation de la PMA observée dans notre étude (+12 W) est légèrement supérieure à celle retrouvée dans d'autres études (+8 W) [100,114–116]. Ce résultat est d'autant plus remarquable qu'il est obtenu sur une durée courte d'entraînement (3 semaines). La $VO_{2\text{pic}}$ tend également à augmenter ($+1,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $p = 0,061$). Toutefois, cette

augmentation est inférieure à celle rapportée par Coats et coll. [100] ($+1,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) ou par Bhatia et coll. [116], Karenovics et coll. [115] et Licker et coll. [114] ($+2,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Le faible effectif dans notre étude ne permet probablement pas de détecter une augmentation significative de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$. Néanmoins, ce profil d'augmentation de la PMA sans variation de la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ est de constatation courante après un programme d'entraînement chez des insuffisants respiratoires et traduit une amélioration du rendement musculaire.

Justification de l'entraînement intermittent

Chez les patients atteints de B.P.C.O., l'entraînement intermittent permet d'obtenir un effet similaire sur la capacité maximale à l'exercice à celui de l'entraînement continu [180–186]. Chez des patients atteints de tout type de cancer, l'entraînement intermittent à haute intensité et l'entraînement continu augmentent la $\text{VO}_{2\text{pic}}$ de façon similaire [187]. Certains auteurs indiquent également que chez des patients atteints de B.P.C.O., la dyspnée et la fatigue des membres inférieurs sont moindres avec l'entraînement intermittent [180–182,184–186]. De plus, cette modalité d'entraînement pourrait permettre d'optimiser les bénéfices de l'entraînement, notamment chez les patients qui ne peuvent pas soutenir l'intensité d'entraînement sur une durée suffisante pour obtenir un effet physiologique avec l'entraînement continu, particulièrement en raison d'une limitation ventilatoire à l'exercice [182,185]. Ainsi, l'entraînement intermittent pourrait être une alternative intéressante afin d'améliorer l'adhésion au programme de réhabilitation respiratoire et d'optimiser les bénéfices obtenus sur la capacité maximale à l'exercice [182,185,186,188], notamment chez les patients atteints de B.P.C.O. éligibles à une résection pulmonaire pour cancer.

Fonction pulmonaire

La fonction pulmonaire et les échanges gazeux au repos ne varient pas après nos programmes d'entraînement pré-opératoire, excepté le VEMS/CVF et la PEM qui augmentent dans le GR de l'étude 2. La littérature diverge sur l'effet obtenu sur la fonction pulmonaire après un entraînement pré-opératoire dans cette population, notamment concernant le VEMS/CVF [113,121,130]. La PEM augmente dans le GR sans entraînement spécifique des muscles respiratoires. L'augmentation de la PEM (+17 %) relevée dans notre étude semble comparable à celle relevée par Morano et coll. [109] (+16 %) et Nomori et coll. [57] (+18 %). Comme Morano et coll. [109], à l'inclusion nous avons sélectionné les patients sur la présence d'une B.P.C.O. de stade GOLD supérieur à 1. Or O'Donnell et coll. [189,190] montre chez des patients atteints de B.P.C.O. de stades modéré à sévère qu'en raison de la distension dynamique, l'hyperventilation à l'exercice requiert un travail des muscles respiratoires plus important qui explique la limitation ventilatoire à l'exercice. La méta-analyse de Lee et coll. [191] montre que la PEM augmente après un entraînement physique chez des patients atteints de B.P.C.O. de stades léger à sévère. Lee et coll. [191] suggère ainsi que l'entraînement aérobie en réduisant la distension dynamique et en améliorant la force des muscles respiratoires, pourrait améliorer les capacités oxydatives des muscles respiratoires. Les mécanismes en jeu méritent des investigations complémentaires et doivent notamment être étudiés à l'aide de biopsies des muscles intercostaux. Toutefois, ils pourraient expliquer l'effet bénéfique que nous obtenons sur la PEM après l'entraînement, chez des patients atteints de B.P.C.O. éligibles à une résection pulmonaire pour cancer.

Ainsi, l'effet de l'entraînement sur la fonction pulmonaire reste à étudier chez ces patients, notamment chez ceux qui présentent un risque de morbi-mortalité plus élevé en raison de la présence d'une altération pré-opératoire de la fonction pulmonaire. L'effet de la

modification du traitement bronchodilatateur sur la fonction pulmonaire ne peut pas être exclue et doit être vérifié.

Distance de marche parcourue en 6 minutes

La D.M.6 ne varie pas significativement dans l'étude 2. Cependant, l'amélioration de la D.M.6 (+30 m) égale celle rapportée par Coats et coll. [100] (+28 m) ; mais reste inférieure à celle rapportée par Bhatia et coll. [116] et Licker et coll. [114] (+66 m), et aux valeurs minimales significatives de changement clinique (42 m ou 10 %) connue pour cette population [192]. Le faible effectif dans notre étude et la grande disparité des valeurs initiales ne permettent probablement pas de détecter une augmentation significative de la D.M.6.

Force maximale du quadriceps

La force maximale du quadriceps ne varie pas significativement dans l'étude 2. Si le GR a réalisé un entraînement intermittent à haute intensité avec un cycloergomètre, il n'a cependant pas réalisé de renforcement spécifique des membres inférieurs. Coats et coll. [100] ne notent pas non plus de variation de la force musculaire du quadriceps après un entraînement pré-opératoire comprenant un renforcement des membres supérieurs et des membres inférieurs. La taille de l'effectif, la variabilité des mesures et l'absence de renforcement musculaire spécifique des membres inférieurs dans notre étude peuvent expliquer l'absence de résultat sur la force maximale du quadriceps. Dans les études à venir,

cette question doit être étudiée à l'aide de biopsies du quadriceps afin de vérifier s'il existe une adaptation du calibre des fibres musculaires après l'entraînement.

Complications post-opératoires, mortalité et durée de séjour

Le nombre de complications post-opératoires pulmonaires diminue dans le GR de l'étude 1. L'incidence des complications post-opératoires pulmonaires dans notre étude est relativement élevée, mais reste en accord avec celles retrouvées dans la littérature [34,40,178]. Elle peut être aussi l'effet du recueil particulièrement attentif des complications post-opératoires dans notre étude prospective randomisée. L'étendue de la résection pulmonaire similaire entre GR et GC, n'explique pas la diminution du nombre de complications post-opératoires pulmonaires dans le GR. En outre, l'augmentation importante du travail respiratoire expose les muscles respiratoires à un risque accru de fatigue, qui peut conduire à la détresse respiratoire aigüe dans la phase post-opératoire immédiate d'une résection pulmonaire [90]. De plus, Dempsey et coll. [193] et Witt et coll. [194] montrent que l'entraînement en force des muscles respiratoires atténue le métabo-réflexe d'origine respiratoire induit par la fatigue des muscles respiratoires. Ainsi, l'E.E.M.R. pré-opératoire améliorant l'endurance des muscles respiratoires après une résection pulmonaire pour cancer pourrait permettre de contre-balance cette augmentation du travail respiratoire. Ce mécanisme pourrait également expliquer la diminution du nombre de complications post-opératoires pulmonaires observée dans l'étude 1. Les caractéristiques particulières de certains sous-groupes telles la présence de facteurs prédictifs connus (fonction pulmonaire ou capacité maximale à l'exercice altérée), l'administration de traitements néo-adjuvants et la réalisation

d'une chirurgie par voie d'abord moins invasive (chirurgie vidéo-assistée ou robotisée) doivent être prises en compte. La sévérité des complications post-opératoires à l'aide de la classification Clavien-Dindo (nécessité de traitements supplémentaires et répercussion clinique) et les complications post-opératoires survenant dans les 90 jours post-opératoires doivent être considérées de façon plus systématique dans les études futures.

Deux décès (4 %) sont rapportés dans nos études, ce qui semble coïncider avec les données de la littérature [96,102,108,110,113,121,128]. Ceux-ci ne sont pas en lien avec les programmes d'entraînement proposés dans nos études.

La durée de séjour hospitalier ou la durée de séjour en réanimation ne diminuent pas significativement dans l'étude 1. La revue Cochrane de Cavalheri [14] et la revue de littérature de Sebio [12] notent une diminution de la durée de séjour hospitalier (respectivement -4 et -5 jours) après une réhabilitation pré-opératoire. Le manque de puissance de notre étude et l'absence d'effet sur la $VO_{2\text{pic}}$ pourraient expliquer que nous ne détectons pas d'effet sur la durée de séjour hospitalier ou sur la durée de séjour en réanimation. Toutefois, nous constatons une tendance à la diminution de la durée de séjour hospitalier et de la durée de séjour en réanimation (respectivement -1 et -2 jours) dans le GR. Ainsi, ces diminutions pourraient quand même être cliniquement intéressantes et permettre de sauvegarder des coûts de prise en charge, et méritent ainsi d'être étudiées davantage.

Limites et forces

Nos études randomisées contrôlées présentent certaines limites. Les effectifs limités et le manque de puissance statistique ne permettent pas de généraliser l'effet de l'entraînement pré-opératoire chez les patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer. Dans l'étude

1, 27 % des patients inclus sont atteints de B.P.C.O., et donc la majorité de l'effectif ne présentait pas un risque opératoire accru. Dans l'étude 2, nous avons sélectionné la population sur la présence d'une B.P.C.O. en excluant les stades GOLD 1. Cependant, le VEMS des patients était plutôt conservé (65 % de la valeur prédictive) et peu de patients présentaient un stade GOLD 3. En effet, Brunelli [26] indique qu'il est pertinent d'inclure des patients au stade de B.P.C.O. plus avancé, en raison du déconditionnement pré-opératoire potentiel ou du risque de complications post-opératoires plus élevé. Ces patients justifient d'une attention particulière lors de l'évaluation de l'opérabilité et répondent à l'indication de l'entraînement pré-opératoire. Pour des raisons éthiques et de bonnes pratiques, dans l'étude 2 nous avons exclus les patients avec une $VO_{2\text{pic}}$ post-opératoire prédictive $< 12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ considérant que ceux-ci doivent bénéficier d'une réhabilitation systématique. De plus, ces patients sont parfois identifiés comme meilleurs répondeurs aux interventions physiques [116,129].

Pour des raisons pratiques, les évaluations ne pouvaient être réalisées en aveugle, ce qui peut biaiser nos résultats. Toutefois, les évaluateurs ont standardisé les consignes délivrées aux patients ainsi que leur pratique. Une force est que les séances d'apprentissage ou de supervision sont réalisées par les mêmes thérapeutes, ce qui a permis la standardisation des séances d'entraînement pré-opératoire.

Perspectives

Les perspectives actuelles sont de terminer l'étude 2, afin d'évaluer sur la totalité de l'effectif à inclure l'effet de l'entraînement intermittent à haute intensité sur la capacité fonctionnelle, la morbi-mortalité et la durée de séjour hospitalier. Avec les études ancillaires en cours, nous étudierons également l'effet de cette prise en charge sur les adaptations

musculaires à l'entraînement. La formation des masseur-kinésithérapeutes à des techniques rééducatives spécifiques (E.E.M.R. et entraînement intermittent à haute intensité) et le développement d'un réseau de professionnels expérimentés à l'entraînement des patients éligibles à une résection pulmonaire pour cancer, semblent nécessaires pour améliorer l'accessibilité à ces programmes d'entraînement pré-opératoire.

Conclusion

Chez les candidats à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire, la faisabilité et l'adhésion sont bonnes pour des programmes d'entraînement pré-opératoire, de type E.E.M.R. ou exercice intermittent à haute intensité. Nous confirmons la sécurité de ces programmes réalisés au domicile des patients. Ces programmes d'entraînement pré-opératoire de courte durée augmentent la capacité d'endurance ou de force des muscles respiratoires et la capacité maximale à l'exercice. Contrainte par la date de la chirurgie, ces programmes diminuent également le nombre de complications post-opératoires pulmonaires.

Nos résultats positifs renforcent l'idée selon laquelle un entraînement pré-opératoire peut être bénéfique, même chez les patients dont la condition physique est peu altérée avant une chirurgie de résection pulmonaire pour cancer. Au regard de l'adhésion satisfaisante et des bénéfices obtenus sur la capacité maximale à l'exercice avec une durée d'entraînement de 3 semaines, il semble cohérent de maintenir les modalités d'entraînement intermittent à haute intensité utilisées et de poursuivre les inclusions dans l'étude multicentrique évaluant l'effet de ce programme. Toutefois, ces résultats doivent être confirmés chez des patients présentant une altération de la fonction des muscles respiratoires ou de la capacité maximale à l'exercice avant la chirurgie, ou un risque de morbi-mortalité plus élevé.

Enfin, ces programmes d'entraînement pré-opératoire devraient être développés dans la pratique quotidienne, afin de permettre leur mise en place rapide par des professionnels expérimentés. En effet, ces programmes d'entraînement spécifiques pourraient permettre de pallier aux difficultés d'accessibilité et d'adhésion aux programmes de réhabilitation pré-opératoire ; et d'apporter des bénéfices significatifs sur la capacité maximale à l'exercice

avant une chirurgie de résection pulmonaire pour cancer et sur la morbi-mortalité post-opératoire, comparativement à la kinésithérapie respiratoire standard.

Références bibliographiques

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
2. Mahendran K, Naidu B. The key questions in rehabilitation in thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 8): S924-30.
3. Granger CL, Morris NR, Holland AE. Practical approach to establishing pulmonary rehabilitation for people with non-COPD diagnoses. *Respirol* 2019; 24(9), 879-88
4. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 577-86.
5. Rokach A, Romem A, Arish N, Azulai H, Chen C, Bertisch M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation on non-chronic obstructive pulmonary disease patients. *Isr Med Assoc J* 2019; 5(21): 326-9.
6. Vogiatzis I, Zakynthinos S. The physiological basis of rehabilitation in chronic heart and lung disease. *J Appl Physiol* 1985; 115(1): 16-21.
7. Varela G, Novoa NM, Agostini P, Ballesteros E. Chest physiotherapy in lung resection patients: state of the art. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23(4): 297-306.
8. Freynet A, Falcoz P-E. Kinésithérapie basée sur les preuves en chirurgie thoracique après résection pulmonaire par thoracotomie. *Kinésither Rev* 2011; 111: 34-44
9. Reeve JC. Physiotherapy interventions to prevent postoperative pulmonary complications following lung resection. What is the evidence? What is the practice? *New Zealand Journal of Physiotherapy* 2008; 36(3): 118-30.
10. Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *J Physiother* 2016; 62(2): 60-7.
11. Kendall F, Abreu P, Pinho P, Oliveira J, Bastos P. The role of physiotherapy in patients undergoing pulmonary surgery for lung cancer. A literature review. *Rev Port Pneumol* 2017; 23(6): 343-51.
12. Sebio Garcia R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, Granger CL, Denehy L. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23(3): 486-97.

13. Pouwels S, Fiddelaers J, Teijink JAW, Woorst JFT, Siebenga J, Smeenk FWJM. Preoperative exercise therapy in lung surgery patients: A systematic review. *Respir Med* 2015; 109(12): 1495-504.
14. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012020.
15. Shannon VR. Role of pulmonary rehabilitation in the management of patients with lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(4): 334-9.
16. Vergnenègre A, Trédaniel J, Bigay-Gamé L, Bylicki O, Pairon J-C, Urban T, et al. Épidémiologie des cancers du poumon en France: les tendances actuelles. *Rev Mal Respir Actual* 2019; 11(3): 169-76.
17. Colonna. Épidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). *Rev Mal Respir Actual* 2016; 8(5): 308-18.
18. Rouquette I. La classification histo-pathologique des cancers bronchiques: Que faut-il savoir pour un clinicien ? *Rev Mal Respir Actual* 2019; 11(3): 207-17.
19. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34(1): 17-41.
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
21. Berghmans T, Grigoriu B, Giroux-Leprieur E, Revel M-P. La classification TNM en pratique. *Rev Mal Respir Actual* 2019; 11(3): 218-25.
22. Bréchot JM, Morère JF. Diagnostic et bilan d'extension du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2004; 21(1): 168-70.
23. Référentiel «Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (référentiel AURA 2019)» [Internet]. <http://oncologik.fr/referentiels/aura/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-referentiel-aura-2019>.
24. Wislez M, Westeel V, Milleron B. Les traitements péri-opératoires des cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC): standards actuels et perspectives. *Rev Mal Respir Actual* 2019; 11(3): 248-54.
25. Van Schil P, Berzenji L, Alifano M. Cancers bronchiques localement avancés: le rôle du chirurgien. *Rev Mal Respir Actual* 2019; 11(3): 260-4.
26. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e166S-90S.

27. Lele E, Diaper J, Spiliopoulos A, Tschopp J-M, Licker M. Complications respiratoires après chirurgie de résection pulmonaire : Nouveautés dans la prévention et la prise en charge périopératoire. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2009; 13, 213-20
28. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM, Kalhan R. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: enhancing surgical options and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1138-46.
29. Licker M, Schnyder J-M, Frey J-G, Diaper J, Cartier V, Inan C, et al. Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors in lung cancer surgery. *Eur Respir J* 2011; 37(5): 1189-98.
30. Stéphan F. Complications postopératoires de la chirurgie pulmonaire. *Réanimation* 2002; 11: 40-8.
31. Thomas P. Chirurgie du cancer bronchopulmonaire : recommandations de la SFCTCV. *Rev Mal Respir Actual* 2009; 1(4): 359-64.
32. Cancer primitif non à petites cellules du poumon : pratiques chirurgicales. SFCTCV 2008. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-primitif-non-a-petites-cellules-du-poumon-pratiques-chirurgicales>.
33. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: Are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010; 65(9): 815-8.
34. Agostini P, Naidu B, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, et al. Comparison of recognition tools for postoperative pulmonary complications following thoracotomy. *Physiotherapy* 2011; 97(4): 278-83.
35. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(6): 1802-6.
36. Seely AJE, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(3): 936-42.
37. Seguin-Givelet A, Girard P, Caliandro R, Gossot D, Stern JB. Suites opératoires en chirurgie thoracique. *EMC - Pneumologie* 2017; 0(0): 1-11.
38. Agostini PJ, Lugg ST, Adams K, Smith T, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Risk factors and short-term outcomes of postoperative pulmonary complications after VATS lobectomy. *J Cardiothorac Surg* 2018; 13(1): 28.
39. Thomas PA, Berbis J, Falcoz P-E, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2014; 45(4): 652-9.
40. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017; 118(3): 317-34.

41. Agostini P, Lugg ST, Adams K, Vartsaba N, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications and rehabilitation requirements following lobectomy: A propensity score matched study of patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24(6): 931-7.
42. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardissono F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2010; 38(1): 14-9.
43. Onaitis MW, Furnary AP, Kosinski AS, Kim S, Boffa D, Tong BC, et al. Prediction of long-term survival after lung cancer surgery for elderly patients in the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(1): 309-16.
44. Rotman JA, Plodkowski AJ, Hayes SA, de Groot PM, Shepard J-AO, Munden RF, et al. Postoperative complications after thoracic surgery for lung cancer. *Clin Imaging* 2015; 39(5): 735-49.
45. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205-13.
46. Oswald N, Halle-Smith J, Kerr A, Webb J, Agostini P, Bishay E, et al. Perioperative immune function and pain control may underlie early hospital readmission and 90 day mortality following lung cancer resection: A prospective cohort study of 932 patients. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(5): 863-9.
47. Licker M, Fauconnet P, Villiger Y, Tschopp J-M. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(1): 61-7.
48. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78(5): 606-17.
49. Kim ES, Kim YT, Kang CH, Park IK, Bae W, Choi SM, et al. Prevalence of and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early-stage COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1317-26.
50. Kocher GJ, Gioutsos KP, Ahler M, Funke-Chambour M, Ott SR, Dorn P, et al. Perioperative lung function monitoring for anatomic lung resections. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(5): 1725-32.
51. Grivaux M, Debieuvre D, Herman D, Lemonnier C, Marcos J-M, Crequit J, et al. Early mortality in lung cancer: French prospective multicentre observational study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 45.
52. Bernard A, Rivera C, Pages PB, Falcoz PE, Vicaut E, Dahan M. Risk model of in-hospital mortality after pulmonary resection for cancer: A national database of the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (Epithor). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(2): 449-58.

53. Takeda S, Funakoshi Y, Kadota Y, Koma M, Maeda H, Kawamura S, et al. Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: A predictor of postoperative complication? *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 232-6.
54. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciurba F. Complications of lung resection and exercise capacity: A meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101(8): 1790-7.
55. Filaire M, Bedu M, Naamee A, Aubreton S, Vallet L, Normand B, et al. Prediction of hypoxemia and mechanical ventilation after lung resection for cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(5): 1460-5.
56. Bellinetti LM, Thomson JC. Respiratory muscle evaluation in elective thoracotomies and laparotomies of the upper abdomen. *J Bras Pneumol* 2006; 32(2): 99-105.
57. Nomori H, Kobayashi R, Fuyuno G, Morinaga S, Yashima H. Preoperative respiratory muscle training. Assessment in thoracic surgery patients with special reference to postoperative pulmonary complications. *Chest* 1994; 105(6): 1782-8.
58. Brunelli A, Ferguson MK, Salati M, Vigneswaran WT, Jimenez MF, Varela G. Thoracic revised cardiac risk index is associated with prognosis after resection for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(1): 195-200.
59. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(1): 199-203.
60. Ferguson MK, Celauro AD, Vigneswaran WT. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2012; 41(3): 598-602.
61. Wotton R, Marshall A, Kerr A, Bishay E, Kalkat M, Rajesh P, et al. Does the revised cardiac risk index predict cardiac complications following elective lung resection? *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 220.
62. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(10): 1043-9.
63. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, Rosen JE, Salazar MC, Detterbeck FC, et al. Validating the thoracic revised cardiac risk index following lung resection. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(2): 389-94.
64. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003; 108(13): 1554-9.
65. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 793-801.
66. Jones LW, Watson D, Herndon JE, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116(20): 4825-32.

67. Loewen GM, Watson D, Kohman L, Herndon JE, Shennib H, Kernstine K, et al. Preoperative exercise Vo₂ measurement for lung resection candidates: Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7): 619-25.
68. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135(5): 1260-7.
69. Gravier F-E, Bonnevie T, Boujibar F, Médral C, Prieur G, Combret Y, et al. Effect of prehabilitation on ventilatory efficiency in non-small cell lung cancer patients: A cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(6): 2504-12.
70. Marjanski T, Badocha M, Wnuk D, Dziedzic R, Ostrowski M, Sawicka W, et al. Result of the 6-min walk test is an independent prognostic factor of surgically treated non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(3): 368-74.
71. Hamada K, Irie M, Fujino Y, Hyodo M, Hanagiri T. Prognostic value of preoperative exercise capacity in patients undergoing thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 128: 47-52.
72. Jones LW, Hornsby WE, Goetzinger A, Forbes LM, Sherrard EL, Quist M, et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 248-52.
73. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): e15-62.
74. Takamori S, Toyokawa G, Okamoto T, Shimokawa M, Kinoshita F, Kozuma Y, et al. Clinical impact and risk factors for skeletal muscle loss after complete resection of early non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(5): 1229-36.
75. Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8(5): 759-67.
76. Güldner A, Pelosi P, de Abreu MG. Nonventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26(2): 141-51.
77. Sancheti MS, Melvan JN, Medbery RL, Fernandez FG, Gillespie TW, Li Q, et al. Outcomes after surgery in high-risk patients with early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(3): 1043-50.
78. Sancheti MS, Chihara RK, Perez SD, Khullar OV, Fernandez FG, Pickens A, et al. Hospitalization costs after surgery in high-risk patients with early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(1): 263-70.
79. Bastin R, Moraine JJ, Bardocsky G, Kahn RJ, Mélot C. Incentive spirometry performance. A reliable indicator of pulmonary function in the early postoperative period after lobectomy? *Chest* 1997; 111(3): 559-63.

80. Filaire M, Bailly P, Chadeyras JB, Galvaing G, Naamee A, Aubreton S, et al. Évolution de la fonction respiratoire postopératoire immédiate après résection pulmonaire pour cancer. *Revue de Pneumologie Clinique* 2009; 65: 85-92.
81. Miyoshi S, Yoshimasu T, Hirai T, Hirai I, Maebeya S, Bessho T, et al. Exercise capacity of thoracotomy patients in the early postoperative period. *Chest* 2000; 118(2): 384-90.
82. Brocki BC, Westerdahl E, Langer D, Souza DSR, Andreasen JJ. Decrease in pulmonary function and oxygenation after lung resection. *ERJ Open Res* 2018; 4(1).
83. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, Takahama M, Kitamura S. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest* 1998; 113(6): 1511–1516.
84. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kimura NY, Nishi T, Shima I, Yamana H, et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(5): 1273-8.
85. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996; 9(3): 415-21.
86. Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: Video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 938-41.
87. Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarek RM, Polaner DM, Zapol WM. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79(4): 654-65.
88. Bernard A, Brondel L, Arnal E, Favre J-P. Evaluation of respiratory muscle strength by randomized controlled trial comparing thoracoscopy, transaxillary thoracotomy, and posterolateral thoracotomy for lung biopsy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006; 29(4): 596-600.
89. Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Richard R, Bailly P, Filaire M. Force des muscles respiratoires après lobectomie : Etude préliminaire. *Kinésithérapie Rev* 2013; 13(142): 25-33.
90. Maeda H, Nakahara K, Ohno K, Kido T, Ikeda M, Kawashima Y. Diaphragm function after pulmonary resection: Relationship to postoperative respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(3): 678-81.
91. Nomori H, Horio H, Fuyuno G, Kobayashi R, Yashima H. Respiratory muscle strength after lung resection with special reference to age and procedures of thoracotomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1996; 10(5): 352-8.
92. Cavalheri V, Jenkins S, Cecins N, Gain K, Phillips M, Sanders LH, et al. Impairments after curative intent treatment for non-small cell lung cancer: A comparison with age and gender-matched healthy controls. *Respir Med* 2015; 109(10): 1332-9.
93. Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, Curcio C, Amore D, Casazza D, et al. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013; 44(4): e260-265.
94. Kubori Y, Matsuki R, Hotta A, Morisawa T, Tamaki A. Comparison between stair-climbing test and six-minute walk test after lung resection using video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *J Phys Ther Sci* 2017; 29(5): 902-4.
 95. Collins JT, Noble S, Chester J, Davies HE, Evans WD, Farewell D, et al. The value of physical performance measurements alongside assessment of sarcopenia in predicting receipt and completion of planned treatment in non-small cell lung cancer: An observational exploratory study. *Support Care Cancer* 2018; 26(1): 119-27.
 96. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M, Kasai Y, Matsuura N, Chang SS, et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2): 569-73.
 97. Pehlivan E, Balcı A, Kılıç L. Can functional inoperability in lung cancer patients be changed by pulmonary rehabilitation? *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2019; 27(2): 212-8.
 98. Boujibar F, Bonnevie T, Debeaumont D, Bubenheim M, Cuvellier A, Peillon C, et al. Impact of prehabilitation on morbidity and mortality after pulmonary lobectomy by minimally invasive surgery: A cohort study. *J Thorac Dis* 2018; 10(4): 2240-8.
 99. Lai Y, Wang X, Zhou K, Su J, Che G. Impact of one-week preoperative physical training on clinical outcomes of surgical lung cancer patients with limited lung function: A randomized trial. *Ann Transl Med* 2019; 7(20): 544.
 100. Coats V, Maltais F, Simard S, Fréchette E, Tremblay L, Ribeiro F, et al. Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. *Can Respir J* 2013; 20(2): e10-16.
 101. Bradley A, Marshall A, Stonehewer L, Reaper L, Parker K, Bevan-Smith E, et al. Pulmonary rehabilitation programme for patients undergoing curative lung cancer surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013; 44(4): e266-71.
 102. Mujovic N, Mujovic N, Subotic D, Marinkovic M, Milovanovic A, Stojsic J, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci* 2014; 10(1): 68-75.
 103. Mujovic N, Mujovic N, Subotic D, Ercegovac M, Milovanovic A, Nikcevic L, et al. Influence of pulmonary rehabilitation on lung function changes after the lung resection for primary lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Dis* 2015; 6(6): 466-77.
 104. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T, Yasufuku K, Furukawa S, Amada Y, et al. Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(5): 237-43.
 105. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, Missel M, Christensen M, Larsen KR, et al. Perioperative rehabilitation in operable lung cancer patients (PROLUCA): A feasibility study. *Integr Cancer Ther* 2016; 15(4): 455-66.

106. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Vadasz P, Varga J. Effectiveness of perioperative pulmonary rehabilitation in thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2017; 9(6): 1584-91.
107. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Agathou G, Vadasz P, Varga J. Effectiveness of pulmonary rehabilitation and correlations in between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications: Randomized clinical trial. *J Thorac Dis* 2018; 10(6): 3519-31.
108. Weiner P, Man A, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, et al. The effect of incentive spirometry and inspiratory muscle training on pulmonary function after lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(3): 552-7.
109. Morano MT, Araújo AS, Nascimento FB, da Silva GF, Mesquita R, Pinto JS, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation versus chest physical therapy in patients undergoing lung cancer resection: A pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(1): 53-8.
110. Pehlivan E, Turna A, Gurses A, Gurses HN. The effects of preoperative short-term intense physical therapy in lung cancer patients: A randomized controlled trial. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(5): 461-8.
111. Lai Y, Huang J, Yang M, Su J, Liu J, Che G. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: A randomized controlled trial. *J Surg Res* 2017; 209: 30-6.
112. Lai Y, Su J, Qiu P, Wang M, Zhou K, Tang Y, et al. Systematic short-term pulmonary rehabilitation before lung cancer lobectomy: A randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 25(3): 476-83.
113. Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G, Crisci R. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013; 43(2): 293-6.
114. Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, et al. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: A randomized controlled trial. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2): 323-33.
115. Karenovics W, Licker M, Ellenberger C, Christodoulou M, Diaper J, Bhatia C, et al. Short-term preoperative exercise therapy does not improve long-term outcome after lung cancer surgery: A randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52(1): 47-54.
116. Bhatia C, Kayser B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2019; 51(9): 712-8.
117. Cave J, Paschalis A, Huang CY, West M, Copson E, Jack S, et al. A systematic review of the safety and efficacy of aerobic exercise during cytotoxic chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* 2018; 26(10): 3337-51.
118. Coats V, Maltais F, Tremblay L, Saey D. Exercise-based rehabilitation for people with lung cancer. *J Pulm Respir Med* 2014; 4: 3.

119. Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, Newton RU, Galvão DA, Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD012685.
120. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer* 2011; 72(2): 139-53.
121. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2008; 33(1): 95-8.
122. Benzo R, Wigle D, Novotny P, Wetzstein M, Nichols F, Shen RK, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: Results from two randomized studies. *Lung Cancer* 2011; 74(3): 441-5.
123. Morano MTAP, Mesquita R, Da Silva GPF, Araújo AS, Pinto JMDS, Neto AG, et al. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: A randomized clinical trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 121.
124. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, Haykowsky MJ, Courneya KS, Mackey JR, et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer* 2007; 110(3): 590-8.
125. Jones LW, Eves ND, Peddle CJ, Courneya KS, Haykowsky M, Kumar V, et al. Effects of presurgical exercise training on systemic inflammatory markers among patients with malignant lung lesions. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34(2): 197-202.
126. Peddle CJ, Jones LW, Eves ND, Reiman T, Sellar CM, Winton T, et al. Effects of presurgical exercise training on quality of life in patients undergoing lung resection for suspected malignancy: A pilot study. *Cancer Nurs* 2009; 32(2): 158-65.
127. Ni H-J, Pudasaini B, Yuan X-T, Li H-F, Shi L, Yuan P. Exercise training for patients pre- and postsurgically treated for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2017; 16(1): 63-73.
128. Bagan P, Oltean V, Ben Abdesselam A, Dakhil B, Raynaud C, Couffinhal J-C, et al. Réhabilitation et VNI avant exérèse pulmonaire chez les patients à haut risque opératoire. *Rev Mal Respir* 2013; 30(5): 414-9.
129. Harada H, Yamashita Y, Misumi K, Tsubokawa N, Nakao J, Matsutani J, et al. Multidisciplinary team-based approach for comprehensive preoperative pulmonary rehabilitation including intensive nutritional support for lung cancer patients. *PloS One* 2013; 8(3): e59566.
130. Perrotta F, Cennamo A, Cerqua FS, Stefanelli F, Bianco A, Musella S, et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol* 2019; 45(6): e20180132.

131. Gao K, Yu P-M, Su J-H, He C-Q, Liu L-X, Zhou Y-B, et al. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases. *Thorac Cancer* 2015; 6(4): 443-9.
132. Driessen EJ, Peeters ME, Bongers BC, Maas HA, Bootsma GP, van Meeteren NL, et al. Effects of prehabilitation and rehabilitation including a home-based component on physical fitness, adherence, treatment tolerance, and recovery in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 114: 63-76.
133. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, Naidu B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(3): 300-2.
134. Mainini C, Rebello PF, Bardelli R, Kopliku B, Tenconi S, Costi S, et al. Perioperative physical exercise interventions for patients undergoing lung cancer surgery: What is the evidence? *SAGE Open Med* 2016; 4: 2050312116673855.
135. Fernandez FG, Kosinski AS, Tong BC, Furnary AP, Feng L, Onaitis M, et al. Lack of correlation between short- and long-term performance after lung cancer surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(4): 1633-43.
136. Vergès S, Flore P, Nantermoz G, Lafaix PA, Wuyam B. Respiratory muscle training in athletes with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 2009; 30(7): 526-32.
137. Villiot-Danger J-C, Villiot-Danger E, Borel J-C, Pépin J-L, Wuyam B, Vergès S. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes* 2005 2011; 35(5): 692-9.
138. Verges S, Renggli AS, Notter DA, Spengler CM. Effects of different respiratory muscle training regimes on fatigue-related variables during volitional hyperpnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 169(3): 282-90.
139. Verges S, Lenherr O, Haner AC, Schulz C, Spengler CM. Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(3): R1246-53.
140. Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Pereira B, Merle P, Richard R, et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56(1): 73-81.
141. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
142. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 524-48.

143. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 41s-51s.
144. Luce JM, Culver BH. Respiratory muscle function in health and disease. *Chest* 1982; 81(1): 82-90.
145. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Cafarotti S, Corbo GM, Ferri L, et al. Is pulmonary function damaged by neoadjuvant lung cancer therapy? A comprehensive serial time-trend analysis of pulmonary function after induction radiochemotherapy plus surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(6): 1457-63.
146. Fresard I, Licker M, Adler D, Lovis A, Robert J, Karenovics W, et al. Preoperative peak oxygen uptake in lung cancer subjects with neoadjuvant chemotherapy: A cross-sectional study. *Respir Care* 2016; 61(8): 1059-66.
147. Laurent H, Galvaing G, Thivat E, Coudeyre E, Aubreton S, Richard R, et al. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: A multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(11): e017307.
148. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: Example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): W60-6.
149. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: A criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12): 1235-41.
150. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>.
151. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(4): 243-74.
152. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4): 518-624.
153. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511-22.
154. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
155. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5-40.
156. Green M, Road J, Sieck GC, Similowski T. Évaluation de la force des muscles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 4S21-51.

157. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019; 53(6): 1801214.
158. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995; 50(4): 371-5.
159. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 211-77.
160. Aguilaniu B. Méthodologie et pratique de l'Exploration Fonctionnelle à l'exercice (EFX). *Rev Mal Respir* 2007; 24: 2S111-60.
161. Aguilaniu B, Wallaert B. De l'interprétation de l'exploration fonctionnelle d'exercice (EFX) à la décision médicale. *Rev Mal Respir* 2013; 30(6): 498-515.
162. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180101.
163. Jones NL. Clinical exercise testing. Saunders; 1988. 344 p.
164. Aguilaniu B, Maitre J, Diab S, Perrault H, Périnnet F. Detection of disturbances in pulmonary gas exchanges during exercise from arterialized earlobe PO2. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 177(1): 30-5.
165. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1447-78.
166. 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(1): 111-7.
167. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-7.
168. de Blas F, de Blas F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FME, et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2419-26.
169. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: A European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1504-20.
170. Nyberg A, Saey D, 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(9): 1269-77.

171. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(4): 810-7.
172. Bachasson D, Villiot-Danger E, Verges S, Hayot M, Perez T, Chambellan A, et al. Mesure ambulatoire de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps chez le patient BPCO. *Rev Mal Respir* 2014; 31(8): 765-70.
173. 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): 1000-6.
174. Nellessen AG, Donária L, Hernandes NA, Pitta F. Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2015; 41(4): 305-12.
175. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Nataneck SA, Man WD-C, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 81-8.
176. Reeve JC, Nicol K, Stiller K, McPherson KM, Birch P, Gordon IR, et al. Does physiotherapy reduce the incidence of postoperative pulmonary complications following pulmonary resection via open thoracotomy? A preliminary randomised single-blind clinical trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2010; 37(5): 1158-66.
177. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyhler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12(7): 2178-88.
178. Ge X, Wang W, Hou L, Yang K, Fa X. Inspiratory muscle training is associated with decreased postoperative pulmonary complications: Evidence from randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(3): 1290-1300.e5.
179. Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Téllez E, Rodriguez-Fuster A, Palomares C, Chiarella S, et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: A pilot randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil févr* 2019; 55(1): 113-22.
180. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(1): 9-18.
181. Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, Adams L, Morris NR. Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59(12): 1026-31.
182. Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, Daskalakis AM, Vogiatzis I. Effectiveness of interval exercise training in patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther* 2010; 21(3): 12-9.

183. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Thorax* 2010; 65(2): 157-64.
184. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20(1): 12-9.
185. Ross LM, Porter RR, Durstine JL. High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *J Sport Health Sci* 2016; 5(2): 139-44.
186. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakos G, Simoes DCM, Georgiadou O, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128(6): 3838-45.
187. Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, Yang Y, Cheng S, Bloch W, et al. High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2019; 13(2): 205-23.
188. Weston M, Weston KL, Prentis JM, Snowden CP. High-intensity interval training (HIT) for effective and time-efficient pre-surgical exercise interventions. *Perioper Med* 2016; 5: 2.
189. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev* 2006; 15: 61-7.
190. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: Applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice* 2015; 1: 4.
191. Lee EN, Kim MJ. Meta-analysis of the effect of a pulmonary rehabilitation program on respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Asian Nurs Res* 2019; 13(1): 1-10.
192. Granger CL, Holland AE, Gordon IR, Denehy L. Minimal important difference of the 6-minute walk distance in lung cancer. *Chron Respir Dis* 2015; 12(2): 146-54.
193. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151(2-3): 242-50.
194. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007; 584: 1019-28.

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau de synthèse bibliographique pour les études relatives à la réhabilitation du patient éligible à une résection pour cancer broncho-pulmonaire

Annexe 2 : Article du protocole de l'étude 2 relative à l'entraînement pré-opératoire intermittent à haute intensité

Annexe 1

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|------------------------------------|--|--|--|---|--------------------------------|
| Bagan et coll. 2013 | Etude prospective observationnelle | n = 20 Cancer broncho-pulmonaire stade I et II A haut risque opératoire : fonction prédictive post-opératoire (VEMS, DLCO, VO _{2max}) inférieurs aux seuils des recommandations et/ou avec un risque élevé de complications cardiaques | Réhabilitation pré-opératoire 15 jours minimum, 15 séances, 30 minutes /séance, Education respiratoire avec kinésithérapeute Séances de gymnastique ventilatoire en groupe (20 minutes) Entraînement aérobie avec ergocycle à 20-30 W Relaxation V.N.I. | | ↗ VEMS : +12 %, p < 0,0001 ↗ VO _{2pic} : +3,5 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ , p < 0,0001 Complications post-opératoires : n = 5 (25 %) Mortalité : 5 % Durée de séjour hospitalier : 11 jours | NA |
| Benzo et coll. 2011 | 2 études randomisées contrôlées | Etude 1 : n = 9 Etude 2 : | Réhabilitation pré-opératoire 4 semaines Etude 1 : Réhabilitation suivant les recommandations | Soin standard | Etude 1 : Recrutement faible Etude arrêtée, car la chirurgie ne pouvait pas être repoussée de 4 semaines Tous les patients terminent | Etude 1 : 3 Etude 2 : 6 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|--|---|--|--|-------------------|
| | | n = 19 Cancer broncho-pulmonaire B.P.C.O. de stade modéré à sévère | Etude 2 : Alternance 1 jour /2 Travail en endurance des membres inférieurs avec tapis roulant ou travail des membres supérieurs avec ergomètre ou Theraband, 10 séances, 20 minutes /séance, 2 séries de 10-12 répétitions Entraînement en force des muscles respiratoires (15-20 minutes /jour) Spirométrie incitative (10 respirations /minute) au moins 10 minutes à chaque séance de réhabilitation | | leur programme Effet indésirable : aucun Pour tous les critères de jugement : pas de différence entre les groupes Etude 2 : Les 10 patients du GR terminent leur programme Effet indésirable : aucun Complications post-opératoires pulmonaires : NS ↳ durée de drainage dans le GR : 5 vs. 9 jours, p = 0,030 ↳ drainage prolongé dans le GR : 11 vs. 63 %, p = 0,030 Durée de séjour hospitalier : NS | |
| Bhatia et coll. 2019 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 74 GC : n = 77 Cancer broncho-pulmonaire stade IIIA ou moins | Réhabilitation pré-opératoire Entraînement aérobie intermittent à haute intensité avec cycloergomètre (2-3 | Non décrit | Effet indésirable : aucun Taux de réalisation : 87 % ↗ VO ₂ pic dans GR : +2,9 vs. -1,5 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p < 0,004 ↗ PMA dans GR : +8 vs. -4 W, p = 0,021 | 4 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|------------------------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | | séances /semaine, 2 séries de 10 minutes, 15 sec de sprint à 100 % PMA et 15 sec de pause passive) | | L'augmentation de la PMA est moindre chez les patients avec une PMA initiale plus élevée ↗ D.M.6 dans GR : +66 vs. -2 m ; p = 0,001 | |
| Bobbio et coll. 2008 | Etude prospective observationnelle | n = 12 | Réhabilitation pré-opératoire 4 semaines, 5 jours /semaine, 1 ½ heure /jour Sevrage tabagique Bronchodilatateurs A l'hôpital et au domicile Respiration et toux Spirométrie incitative (2 séances /jour au domicile) Entraînement aérobie avec cycloergomètre pour les membres inférieurs (30 minutes /séance, 50 % PMA puis progressivement 80 % PMA) Etirement musculaire (10 minutes /séance) Renforcement des membres supérieurs et du tronc | | Tous les patients terminent leur programme VEMS/CV : NS VEMS : NS DLCO : NS ↗ VO ₂ seuil : +3,3 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ , p = 0,016 ↗ VO ₂ pic : +2,8 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ , p < 0,001 ↗ PMA : +13 W, p = 0,001 Complications post-opératoires : n = 8 (73 %) Mortalité : aucune Durée de séjour hospitalier : 18±15 jours | NA |
| Boujibar et coll. 2018 | Etude rétrospective | GR : n = 19 | Réhabilitation pré-opératoire | Non décrit | ↖ complications post-opératoires dans GR : 8/19 vs. 12/15, p = 0,038 | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|-------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | GC : n = 15 Cancer broncho-pulmonaire stade I à IIIA Chirurgie vidéo-assistée $VO_{2\text{pic}} \leq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ | Durée du programme ?, 3-5 séances /semaine, 90 minutes /séance Entraînement aérobie avec cycloergomètre (en continu ou intermittent, intensité au seuil ventilatoire, 45 minutes /séance) Renforcement musculaire des membres inférieurs et des membres supérieurs (3 séries de 12 répétitions, 70 % 1RM) Entraînement en force des muscles inspiratoires (30 % PIM) Education thérapeutique Sevrage tabagique | | Sévérité des complications post-opératoires : ↗ nombre de complications de sévérité mineure dans GR (17/19 vs. 8/15, p = 0,025) Durée de séjour hospitalier : NS | |
| Bradley et coll. 2013 | Etude prospective | GR : n = 58 GC : n = 305 Cancer broncho-pulmonaire | Réhabilitation pré-opératoire + réhabilitation post-opératoire Réhabilitation pré-opératoire : Durée du programme ?, 1 heure /séance, 2 séances /semaine Education Sevrage tabagique Intervention nutritionnelle | Non décrit | Tous les patients terminent leur programme pré-opératoire ↗ VEMS dans GR : +0,66 l ; p = 0,009 ↗ D.M.6 dans GR : +20 m ; p = 0,001 Complications post-opératoires pulmonaires : NS Mortalité à 30 jours : NS Durée de séjour : NS | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|--|---|---|--|---|-------------------|
| | | | Entraînement physique (endurance, renforcement et entraînement en force des muscles inspiratoires, 60 % PIM) Réhabilitation post-opératoire : Initiation entre 4 ^{ème} et 6 ^{ème} semaine post-opératoire, 3 mois, 1 séance /semaine + kinésithérapie | | Taux de réadmission : NS Le coût supplémentaire du programme était de 188,45 £ /patient. Le coût total est estimé à 1284 £ /patient pour le GR vs. 1528 £ /patient pour le GC. Ainsi, les économies dégagées prenant en compte le réentraînement étaient de 244 £ /patient. | |
| Coats et coll. 2013 | Etude interventionnelle non randomisée | n = 16 Cancer broncho-pulmonaire | Réhabilitation pré-opératoire au domicile 4 semaines, 3-5 séances /semaine Entraînement aérobie avec ergomètre (30 minutes /séance, 60-80 % PMA) Renforcement musculaire des membres supérieurs et des membres inférieurs Renforcement musculaire de la ceinture abdominale (10 répétitions, puis 2 séries de 15 répétitions) | | Taux de recrutement : 50 % 81 % des patients terminent leur programme Taux d'adhésion : 100 % Taux de réalisation : 125 % pour l'entraînement aérobie et 83 % pour le renforcement musculaire Pas d'effet indésirable Fonction pulmonaire : NS VO ₂ pic : NS PMA : NS SpO ₂ : NS ➤ durée du test à puissance constante : +157 sec, p < 0,050 ➤ D.M.6 : +28 m, p < | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|-------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | | | | 0,050 ↗ force musculaire du deltoïde, triceps sural, ischios-jambiers : +1,82±2,83 kg, +1,32±1,75 kg et +3,41±3,7 kg, respectivement ($p < 0,050$) Force musculaire hand grip, biceps et quadriceps : NS | |
| Divisi et coll. 2013 | Etude prospective | n = 27 Cancer broncho-pulmonaire stade I B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire 4-6 semaines, 6 séances /semaine, 50 minutes /séance Kinésithérapie respiratoire (respiration diaphragmatique, entraînement des muscles inspiratoires et drainage bronchique postural) Entraînement aérobie avec cycloergomètre (20 minutes, 70 % PMA) Marche (20 minutes) Sevrage tabagique | | Tous les patients terminent leur programme. CVF : NS ↗ VEMS/CV : 65±3 vs. 79±4 %, $p = 0,00001$ ↗ VEMS : 41±9 vs. 61±13 % théorique, $p = 0,00001$ DLCO % théorique : NS ↗ PaO ₂ : 60±10 vs. 82 ± 12 mmHg, $p = 0,00001$ ↖ PaCO ₂ : 39±7 vs. 26±3 mmHg, $p = 0,00001$ ↗ SaO ₂ : 84±3 vs. 91±5 %, $p = 0,00001$ ↗ VO ₂ seuil : 11,5±1,1 vs. 15,2±1,6 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ , $p = 0,00001$ ↗ VO ₂ pic : 12,9±1,8 vs. 19,2±2,1 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ , $p = 0,00001$ ↗ PMA : 68±6 vs. 82±10 | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|-------------------|---|--|--|---|-------------------|
| | | | | | <p>W, p = 0,001 Pouls O₂ : 8,4±3,6 vs. 11,6±4,7 ml.bat⁻¹, p = 0,0004 ↗ VE : 34±12 vs. 43±13 l.min⁻¹, p = 0,002 ↗ D.M.6 : 220±30 vs. 390±20 m, p < 0,00001 Complications post-opératoires : fibrillation auriculaire (n = 1), atélectasie nécessitant de la kinésithérapie ou une fibroscopie (n = 3) Mortalité à 3 mois : aucune Durée de séjour : 10±1 jours</p> | |
| Gao et coll. 2015 | Etude prospective | GR : n = 71 GC: n = 71 Haut risque : 1,0 l < VEMS < 1,2 l et 40 % théorique < VEMS % < 60 % théorique | Réhabilitation pré-opératoire à l'hôpital Durée du programme? Antibiotique, bronchodilatateur, expectorant et corticoïde Respiration abdominale : 2 séances /jour, 20-30 respirations /séance Spirométrie incitative (20 minutes) Endurance des membres inférieurs avec | Pas de prise en charge | <p>↖ complications post-opératoires dans GR : 17 vs. 83 %, p = 0,000 ↖ infection pulmonaire dans GR : 3 vs. 14 %, p = 0,009 ↖ durée de séjour hospitalier dans le GR : 7±3 vs. 11±5 jours, p = 0,000 Coût hospitalier : NS</p> | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|---------------------|---|--|--|--|-------------------|
| | | | cycloergomètre (15-20 minutes /séance, 2 séances /jour) Montée d'escaliers (15-20 minutes /séance, 2 séances /jour) | | | |
| Gravier et coll. 2019 | Etude rétrospective | n = 50 Cancer broncho-pulmonaire $VO_{2\text{pic}} \leq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ | Réhabilitation pré-opératoire Ambulatoire Durée du programme ?, 3-5 séances /semaine, 90 minutes /séance Entraînement aérobie avec cycloergomètre (45 minutes, seuil ventilatoire), Renforcement musculaire des membres inférieurs et des membres inférieurs (60-70 % 1 RM, 3 séries de 12 répétitions) Entraînement en force des muscles inspiratoires (30 % PIM, 15 minutes) | | VE/VCO ₂ : NS Proportion de patients avec VE/VCO ₂ > 35 : NS ↗ VO _{2pic} : 13,2 vs. 14,8 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p < 0,010 ↗ PMA : 73 vs. 82 W, p < 0,010 | NA |
| Harada et coll. 2013 | Etude prospective | GR : n = 21 GC : n = 29 Cancer broncho-pulmonaire | Réhabilitation pré-opératoire 2-5 semaines, 2 séances /semaine Respiration, toux Spirométrie incitative Exercice musculaire | Entraînement physique standard 1 séance /semaine | GR : ↗ CVF : p = 0,004 ↗ VEMS : p = 0,001 GC : CVF : NS VEMS : NS | 2 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|-------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | > 70 ans, CV < 80 % théorique, VEMS/CVF < 70% | péphérique avec cycloergomètre (échelle de Borg perception effort à 13) Prise en charge nutritionnelle | | Complications post-opératoires : NS globalement, mais ↘ significative dans les groupes aux scores de risque plus élevés | |
| Jones et coll. 2007 | Etude prospective | n = 18 Cancer broncho-pulmonaire stade I à IIIA | Réhabilitation pré-opératoire Durée du programme?, 5 séances /semaine, 20-30 minutes Entraînement aérobie avec cycloergomètre (60-65 % VO ₂ pic) | | Taux d'adhésion : 72 % Evènements indésirables : n = 2 CVF : NS CPT : NS VEMS : NS DLCO : NS ↗ VO ₂ pic : +2,4 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p = 0,002 PMA : NS ↗ D.M.6 : +40 m, p = 0,003 Dyspnée (Borg) : NS Fatigue membres inférieurs (Borg) : NS Complications post-opératoires : 35 % Durée de séjour hospitalier : 10±8 jours | NA |
| Jones et coll. 2009 | Etude prospective | n = 20 Cancer broncho-pulmonaire stade I à IIIA | Réhabilitation pré-opératoire 4-6 semaines, 5 séances /semaine, 20-30 minutes Entraînement aérobie avec cycloergomètre (60-65 % | | Taux d'adhésion = 78 % Evènements indésirables : n = 2 ↗ VO ₂ pic : +2,9 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p = 0,016 ↗ D.M.6 : +62 m, p = 0,004 | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|---|--|--|---|-------------------|
| | | | VO _{2pic}) | | Complications post-opératoires : n = 3 | |
| Karenovics et coll. 2017 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 74 GC : n = 77 Cancer broncho-pulmonaire stade IIIA ou moins | Réhabilitation pré-opératoire Durée du programme ?, 3 séances /semaine Entraînement aérobie intermittent à haute intensité avec cycloergomètre, 2 fois 10 minutes, 15 sec de sprint (PMA) et 15 sec de pause | Non décrit | Taux de réalisation : 87 % CVF : NS VEMS : NS ↗ VO _{2pic} dans GR : +2,9 vs. -1,5 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p < 0,01 ↗ PMA dans GR : +8 vs. -4 W ; p = 0,02 ↖ Complications post-opératoires pulmonaires dans GR : 23 vs 44 %, p = 0,018 | 4 |
| Lai et coll. 2017 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 30 GC : n = 30 > 70 ans | Réhabilitation pré-opératoire 7 jours avec hospitalisation Entraînement aérobie (30 minutes /séances) Respiration abdominale Entraînement des muscles inspiratoires (2 séances /jour, 15-20 minutes) | Soin standard | CVF : NS VEMS : NS DLCO : NS ↗ DEP dans GR : +26 vs. +8 l.min ⁻¹ , p = 0,001 ↗ D.M.6 dans GR : +29 vs. +9 m, p = 0,029 ↖ complications post-opératoires pulmonaires dans GR : 13 vs. 37 %, p = 0,037 Sévérité complications : NS ↖ durée de séjour post-opératoire dans GR: 7±4 | 4 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|--|--|--|---|-------------------|
| | | | /séance) Spirométrie incitative (3 séances /jour, 20 minutes /séance) | | vs. 11 ± 6 jours, $p = 0,010$ | |
| Lai et coll. 2017 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 51 GC : n = 50 > 75 ans, I.M.C. > 30 kg.m^{-2} , $\text{VEMS}_{\text{ppo}} < 60\%$, $\text{DLCO}_{\text{ppo}} < 60\%$ | Réhabilitation pré-opératoire 7 jours avec hospitalisation Entraînement aérobie (30 minutes /séances) Spirométrie incitative (20 respirations /jour, 3 séances /jour) Respiration abdominale (15-30 minutes /séance) | Soin standard, éducation | ↗ DEP dans GR : +25 vs. $+4 \text{ l.min}^{-1}$, $p = 0,003$ GDS : NS ↗ D.M.6 dans GR : +23 vs. +4 m, $p = 0,010$ Dyspnée : NS Fatigue : NS ↘ complications post-opératoires pulmonaires dans GR : 10 vs. 28 %, $p = 0,019$ ↘ durée de séjour post-opératoire dans GR : 6 ± 3 vs. 9 ± 5 jours, $p = 0,001$ ↘ coût lié à l'hospitalisation dans GR : $p = 0,023$ ↘ coût lié aux médicaments dans GR : $p = 0,010$ | 5 |
| Lai et coll. 2019 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 34 GC : n = 34 Chirurgie vidéo-assistée $\text{VEMS}_{\text{ppo}} < 60\%$ | Réhabilitation pré-opératoire 7 jours Entraînement aérobie (30 minutes /séances) | Soin standard, éducation | CVF : NS VEMS : NS DLCO : NS DEP : NS GDS : NS ↗ D.M.6 dans GR : +23 | 4 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | | Spirométrie incitative (20 respirations /jour, 3 séances /jour) | | <p>vs. +3 m, p = 0,004</p> <p>Dyspnée (Borg) : NS</p> <p>Fatigue : NS</p> <p>Sévérité des complications post-opératoires pulmonaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ complications de sévérité majeure dans GR (12 vs. 35 %, p = 0,022) ↳ durée de séjour hospitalier dans GR : 5 vs. 8 jours, p < 0,001 ↳ coût total dans GR : p = 0,016 ↳ coût matériel dans GR : p = 0,048 ↳ coût lié aux médicaments dans GR : p < 0,001 | |
| Licker et coll. 2017 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 74 GC : n = 77 Cancer broncho-pulmonaire stade IIIA ou moins | Réhabilitation pré-opératoire Durée du programme? Entraînement aérobique intermittent à haute intensité avec cycloergomètre (2-3 séances /semaine, 2 séries de 10 minutes, 15 sec de sprint à 80-100 % PMA et 15 sec de pause) Exercices des membres | Marche au moins 30 minutes, 4 séances /semaine Sevrage tabagique Kinésithérapie standard : spirométrie incitative, toux Aide à la déambulation | <p>Taux de réalisation : 87 %</p> <p>Evènement indésirable : aucun</p> <p>VO₂seuil : NS</p> <p>↗ VO₂pic dans GR : +2,9 vs. -1,5 ml.min⁻¹.kg⁻¹ ; p = 0,004</p> <p>↗ PMA dans GR : +8 vs. -4 W, p = 0,021</p> <p>↗ D.M.6 dans GR: +66 vs. -2 m, p < 0,001</p> <p>↳ complications post-opératoires pulmonaires</p> | 4 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|--|--|--|--|-------------------|
| | | | supérieurs et des membres inférieurs | | <p>dans GR : 23 vs. 44 %, p = 0,018</p> <p>↗ atélectasie dans GR : 12 vs. 36 %, p < 0,001</p> <p>Score de morbidité (complications post-opératoires et mortalité à 30 jours) : NS</p> <p>Admission en réanimation : NS</p> <p>Durée de séjour hospitalier : NS</p> | |
| Morano et coll. 2013 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 12 GC : n = 12 Maladie pulmonaire préexistante et fonction pulmonaire altérée | <p>Réhabilitation pré-opératoire</p> <p>4 semaines</p> <p>Entraînement aérobie avec tapis roulant (30 minutes, 80 % de la puissance maximale au test incrémental)</p> <p>Entraînement en force des muscles inspiratoires (10-30 minutes /séance, 20 % PIM puis progressivement 60 % PIM)</p> <p>Etirement</p> <p>Equilibre</p> | <p>Kinésithérapie respiratoire standard : inspiration maximale soutenue, inspiration fractionnée, spirométrie incitative</p> | <p>GR :</p> <p>↗ CVF : p = 0,000</p> <p>VEMS : NS</p> <p>↗ PIM : p = 0,000</p> <p>↗ PEM : p = 0,000</p> <p>PaO₂ : NS</p> <p>PaCO₂ : NS</p> <p>↗ D.M.6 : p = 0,000</p> <p>↖ complications post-opératoires pulmonaires dans GR : 17 vs. 78 %, p = 0,010</p> <p>Durée de séjour en réanimation : NS</p> <p>↖ durée de séjour hospitalier dans GR : 8 vs. 12 jours, p = 0,040</p> <p>↖ durée de drainage dans GR : 5 vs. 7 jours, p = 0,030</p> | 2 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|------------------------------------|--|---|--|---|-------------------|
| | | | | | GC : NS | |
| Morano et coll. 2014 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 12 GC : n = 12 Maladie pulmonaire préexistante et fonction pulmonaire altérée | Réhabilitation pré-opératoire 4 semaines, 5 séances /semaine Etirement des membres supérieurs et des membres inférieurs Entraînement des membres supérieurs Entraînement aérobie avec tapis roulant (80 % PMA) Entraînement des muscles inspiratoires Education (relaxation et nutrition) | A l'hôpital Soin standard : inspiration maximale soutenue, inspiration fractionnée, spirométrie incitative Education (relaxation et nutrition) | Tous les patients terminent leur programme ↗ test des membres supérieurs (unsupported upper limb exercise test) dans GR : p = 0,020 ↗ test d'endurance dans GR : p = 0,001 D.M.6 : NS | 4 |
| Mujovic et coll. 2014 | Etude prospective observationnelle | n = 83 Cancer broncho-pulmonaire VEMS/CV ≤ 70 % | Réhabilitation pré-opératoire + réhabilitation post-opératoire Avec hospitalisation 2-4 semaines, 5 séances /semaine, 45 minutes /séance Bronchodilatateur Respiration Exercices des épaules (2 séries de 10 répétitions) Education | | ↗ CV : +0,407 l, p < 0,001 ↗ VEMS : +0,374 l, p < 0,001 ↗ DEM50% : +2 %, p = 0,006 ↗ DEM25% : NS ↗ D.M.6 : +56 m, p < 0,001 ↗ SpO ₂ repos : +0,4 %, p = 0,002 ↗ SpO ₂ après exercice : +0,8 %, p < 0,001 ↖ dyspnée repos (Borg) : -1,0 ; p < 0,001 | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|-------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | | Réhabilitation post-opératoire dès le premier jour post-opératoire 2-4 séances /jour | | <p>↳ dyspnée exercice (Borg) : -1,1 ; p < 0,001</p> <p>↳ dyspnée repos (E.V.A.) : -1,0 ; p < 0,001</p> <p>↳ dyspnée exercice (E.V.A.) : -1,3 ; p < 0,001</p> <p>Complications post-opératoires : 47 %</p> <p>Complications post-opératoires pulmonaires : 40 %</p> <p>Durée de séjour hospitalier : 17±8 jours</p> <p>Mortalité : 7 %</p> | |
| Mujovic et coll. 2015 | Etude prospective | GR : n = 56 GC : n = 47 Cancer broncho-pulmonaire B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire + réhabilitation post-opératoire 2-4 semaines, 5 séances /jour, 45 minutes /séance Bronchodilatateur Kinésithérapie respiratoire Kinésithérapie générale Exercices d'expansion de la cage thoracique Mobilisation des épaules (2 séries de 10 répétitions) Education Réhabilitation post-opératoire : 2-4 séances /jour | Bronchodilatateur Pas de kinésithérapie | <p>Complications post-opératoires : NS</p> <p>Complications post-opératoires pulmonaires : NS</p> <p>Mortalité : NS</p> <p>Durée de séjour hospitalier : NS</p> | 0 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|------------------------|---|---|--|---|-------------------|
| | | | Bonchodilataeur Respiration diaphragmatique Exercices d'expansion de la cage thoracique Mobilisation des épaules | | | |
| Nomori et coll. 1994 | Etude observationnelle | GR : n = 50 GC : n = 50 sujets sains | Réhabilitation pré-opératoire + réhabilitation post-opératoire Réhabilitation pré-opératoire : Hospitalisation 1-3 semaines avant la chirurgie Entraînement des muscles respiratoires Respiration diaphragmatique Toux Exercice contre une pression expiratoire positive de 15 cmH ₂ O, 3-4 séances /jour, 10 minutes /séance Réhabilitation post-opératoire : Respiration diaphragmatique Toux Exercice contre une pression expiratoire | Pas de prise en charge | GR : CV : NS VEMS : NS ↗ PIM : 97±35 vs. 133±54 cmH ₂ O, p < 0,01 ↗ PEM : 95±42 vs. 112±47 cmH ₂ O, p < 0,01 GC : NS Complications post-opératoires pulmonaires : n = 8 | 0 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|---|---|--|--|-------------------|
| | | | positive | | | |
| Peddle et coll. 2009 | Etude prospective | n = 24 Cancer broncho-pulmonaire | Réhabilitation pré-opératoire 5 séances /semaine Entraînement avec cycloergomètre (20-30 minutes, 60-65 % VO ₂ pic) | | Adhésion : 88 % | NA |
| Pehlivian et coll. 2011 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 30 GC : n = 30 Cancer broncho-pulmonaire stade IA à IIIB | Réhabilitation pré-opératoire 1 semaine Programme intensif Kinésithérapie respiratoire (respiration diaphragmatique, spirométrie incitative, toux) Marche avec tapis roulant (3 séances /jour, formule de Karvonen) | Pas de prise en charge | Dans GR ↗ CVF : p = 0,003 ↗ VEMS : p = 0,010 ↗ DLCO : p < 0,001 DEP : NS ↗ PaO ₂ : p < 0,001 ↖ PaCO ₂ : p < 0,001 SaO ₂ : NS ↗ durée de marche : p < 0,001 ↗ distance de marche : p < 0,001 ↗ vitesse de marche : p < 0,001 Dyspnée (Borg) : NS PaO ₂ post-opératoire : NS PaCO ₂ post-opératoire: NS ↗ SaO ₂ post-opératoire : p = 0,008 ↖ complications post-opératoires dans GR : 17 vs. 3 %, p = 0,04 Pas de mortalité | 3 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------|---|---|--|---|-------------------|
| | | | | | ↳ durée de séjour hospitalier dans GR : 5±3 vs. 10±3 jours, p < 0,001 Dans GC : ? | |
| Pehlivan et coll. 2019 | Etude non randomisée | n = 25 Cancer broncho-pulmonaire non opérable | Réhabilitation pré-opératoire 15 jours Kinésithérapie respiratoire (exercices diaphragmatiques, lèvres pincées, respiration et toux) Entraînement à la marche sur la base de la D.M.6 Entraînement en force des muscles inspiratoires (30 % PIM, 2 séances /jour, 15 jours) | | ↗ VEMS : p = 0,001 ↗ VEMS (%) : p = 0,001 ↗ D.M.6 : p < 0,001 Dyspnée (MRC) : p < 0,001 ↗ PIM : p < 0,001 ↗ VO ₂ pic : estimée avec D.M.6, p < 0,001 60 % des patients (n = 15) ont été opérés | NA |
| Perrotta et coll. 2019 | Etude rétrospective | n = 25 B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire 3 heure/séance, 5 jours /semaine, 3 semaines Exercices respiratoires Entraînement à haute intensité pour les membres supérieurs avec cycloergomètre et pour les membres inférieurs avec tapis roulant ou | | Abandons : n = 2 CV : NS VEMS/CV : NS VEMS : NS DLCO : NS ↳ VE/VCO ₂ : 32±3 vs. 30±4 ; p < 0,01 ↗ VO ₂ pic : 14,7±2,5 vs. 18,2±2,7 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p < 0,001 | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|--|--|---|--|---|-------------------|
| | | | cycloergomètre (Perception effort = 15-17 sur échelle de Borg ou 70 % PMA et augmentation de 10 W lorsque qu'une durée de 30 minutes est atteinte) | | | |
| Sekine et coll. 2005 | Etude prospective | GR : n = 22 GC : n = 60 (historique) Cancer broncho-pulmonaire B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire vs. réhabilitation pré et post-opératoire Spirométrie incitative, respiration abdominale, toux (5 séances /jour, 30 minutes /séance) Bronchodilatateur Marche (5000 pas /jour, 2 semaines) | 2 semaines Spirométrie incitative Kinésithérapie respiratoire | Complications post-opératoires pulmonaires : NS Mortalité à 30 jours : aucune ↳ durée de séjour hospitalier dans GR : 21±7 vs. 29±9 jours, p = 0,0003 | 3 |
| Sommer et coll. 2016 | Etude randomisée contrôlée (4 groupes) | n = 40 | Réhabilitation pré-opératoire au domicile et post-opératoire précoce (initiée 2 semaines après la chirurgie) vs. réhabilitation pré-opératoire au domicile et post-opératoire différée (initiée 6 semaines après la chirurgie) vs. réhabilitation post-opératoire précoce (initiée 2 semaines après la chirurgie) vs. réhabilitation post-opératoire différée | | Evènement indésirable : aucun Adhésion au domicile difficile, car délai jusqu'à la chirurgie était de 8 jours | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|--------------|--|---|--|-----------|-------------------|
| | | | <p>(initiée 6 semaines après la chirurgie) (soin standard)</p> <p>Exercice pré-opératoire : Au domicile 30 minutes Exercices cardio-respiratoires</p> <p>Exercice post-opératoire : Centre de réhabilitation 24 séances de groupe Exercice cardio-respiratoire avec cycloergomètre (12 semaines, 24 séances, 2 séances /semaine, 60 minutes /séance, 50-60 % FCM puis jusqu'à 85-100 % FCM) et renforcement musculaire (2 séances /semaine, 25 minutes, 3 séries de 12 répétitions, 60-80% 1RM)</p> <p>Exercices de respiration 3 séances individuelles de conseil</p> <p>3 séances de groupe pour améliorer le comportement vis-à-vis de la santé</p> <p>Prise en charge nutritionnelle et sevrage</p> | | | |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|---|--|--|--|-------------------|
| | | | tabagique selon besoin | | | |
| Stefanelli et coll. 2013 | Etude randomisée contrôlée | n = 40 patients Cancer broncho-pulmonaire stade I à II B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire Ambulatoire 3 semaines, 15 séances, 5 séances /semaine, 3 heures /séance Entraînement aérobie avec ergomètre pour les membres supérieurs et tapis roulant ou ergomètre pour les membres inférieurs (70 % max et augmentation de 10 W si tolérance de 30 minutes) Exercices respiratoires | Soin standard | GR : VEMS : NS DLCO : NS ➤ VO ₂ pic : 14,9±2,3 vs. 17,8±2,1 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ ; p < 0,001 Dyspnée (Borg) : NS GC : VEMS : NS DLCO : NS VO ₂ pic : NS Dyspnée (Borg) : NS | 7 |
| Tarumi et coll. 2015 | Etude rétrospective | n = 82 Chimiothérapie | Réhabilitation pré-opératoire 8 semaines Education Relaxation (au moins 1 séance /jour) Toux, respiration diaphragmatique, spirométrie incitative (au moins 1 séance /jour) Exercices des membres inférieurs avec cycloergomètre à haute intensité (45 minutes, 5 | | ➤ CVF : p = 0,0096 ➤ VEMS : p < 0,0001 Complications pulmonaires respiratoires : 6 % Mortalité : aucune | NA |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|------------------------|---|--|--|--|-------------------|
| | | | jours /semaine, intensité?) Entraînement des muscles du tronc Entraînement des activités quotidiennes Sevrage tabagique | | | |
| Vagvolgyi et coll. 2017 | Etude observationnelle | Cancer broncho-pulmonaire (n = 150), métastase pulmonaire (n = 11), tumeur bénigne (n = 10), infection (n = 16), autre (n = 21) 208 B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire vs. réhabilitation pré-opératoire et réhabilitation post-opératoire vs. réhabilitation post-opératoire 3 semaines Entraînement respiratoire, mobilisation de la cage thoracique, expectoration Sevrage tabagique Entraînement aérobie continu ou intermittent avec cycloergomètre ou tapis roulant (2-3 séances /jour, 10-30 minutes, 60-80 % maximum) | | ↗ CVF : p < 0,05 ↗ VEMS : p < 0,05 ↗ D.M.6 : p < 0,05 ↗ Hand grip : p < 0,05 ↖ Dyspnée (MRC) : p < 0,001 | 3 |
| Vagvolgyi et coll. 2018 | Etude randomisée | n = 238 Cancer broncho-pulmonaire (75 %) et | Réhabilitation pré-opératoire vs. réhabilitation pré-opératoire et réhabilitation post-opératoire vs. réhabilitation post-opératoire | | Effet indésirable : aucun ↗ CVF : p <0,0001 ↗ VEMS : p <0,0001 ↗ D.M.6 : p < 0,0001 ↗ Hand grip : p < 0,0001 ↖ Dyspnée (MRC) : p = 0,0005 | 2 |

| Auteur et année de publication | Type d'étude | Population Groupe Réentraîné (GR) / Groupe Contrôle (GC) | Intervention dans le GR (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Intervention dans le GC (durée du programme, nombre de séances, durée de séance, fréquence, intensité, modalités) | Résultats | Score PEDro (/10) |
|--------------------------------|----------------------------|---|--|--|--|-------------------|
| | | B.P.C.O. | 3 semaines Entraînement respiratoire, mobilisation de la cage thoracique, expectoration Sevrage tabagique Entraînement aérobique continu ou intermittent avec cycloergomètre ou tapis roulant (2-3 séances/jour, 10-30 minutes, 60-80 % maximum) | | Dans le groupe avec réhabilitation pré-opératoire et réhabilitation post-opératoire, le programme d'exercice post-opératoire a entraîné une amélioration supplémentaire. | |
| Weiner et coll. 1997 | Etude randomisée contrôlée | GR : n = 17 GC : n = 15 B.P.C.O. | Réhabilitation pré-opératoire + réhabilitation post-opératoire 2 semaines pré-opératoires 3 mois post-opératoires 1 heure /séance, 1 séance /jour, 6 séances /semaine Entraînement en force des muscles inspiratoires (30 minutes, 15-20 % PIM puis jusqu'à 60 % PIM) Spirométrie incitative (30 minutes) | Pas de prise en charge | GR : ↗ PIM : 66 ± 3 vs. 70 ± 2 cmH ₂ O, p = 0,004 GC : PIM : NS Complications post-opératoire : 3 vs. 4 Pas de mortalité | 1 |

B.P.C.O. : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, CV : Capacité Vitale, CVF : Capacité Vitale Forcée, DEM50% : Débit Expiratoire Moyen à 50 % de la CVF, DEM25% : Débit Expiratoire Moyen à 25 % de la CVF, DEP : Débit Expiratoire de Pointe, DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone, DLCO_{ppo} : capacité de diffusion du monoxyde de carbone post-opératoire prédictive, D.M.6 : Distance de Marche parcourue en six minutes, E.V.A. : Echelle

Visuelle Analogique, FCM : Fréquence Cardiaque Maximale, GC : Groupe Contrôle, GR : Groupe Réentraîné, MRC : Medical Research Council, NA : Non Applicable, NS : Non Significatif, PEM : Pression Expiratoire Maximale, PIM : Pression Inspiratoire Maximale, PaCO_2 : pression artérielle en dioxyde de carbone, PaO_2 : pression artérielle en oxygène, PMA : Puissance Maximale Aérobie, RM : Résistance Maximale, SaO_2 : saturation artérielle en oxygène, SpO_2 : saturation pulsée en oxygène, VE : Ventilation Minute, VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde, VEMS_{ppo} : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde post-opératoire prédit, VEMS/CV : rapport Volume Expiratoire Maximal en une Seconde / Capacité Vitale, VE/VCO_2 : équivalent respiratoire en dioxyde de carbone, $\text{VO}_{2\text{pic}}$: consommation en oxygène au pic de l'exercice, $\text{VO}_{2\text{seuil}}$: consommation en oxygène au seuil aérobie, W : Watt

Annexe 2

Downloaded from <http://bmjopen.bmjjournals.org/> on November 12, 2017 - Published by group.bmjjournals.org

Open Access

Protocol

BMJ Open Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: a multicentre randomised controlled trial

Hélène Laurent,^{1,2} Géraud Galvaing,³ Emilie Thivat,^{4,5} Emmanuel Coudeyre,^{1,2} Sylvie Aubreton,² Ruddy Richard,^{1,6} Fabrice Kwiatkowski,^{4,5} Frédéric Costes,^{1,6} Marc Filaire^{1,3}

To cite: Laurent H, Galvaing G, Thivat E, et al. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7:e017307. doi:10.1136/bmjopen-2017-017307

► Prepublication history for this paper is available online. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017307>).

Received 22 April 2017

Revised 22 September 2017

Accepted 5 October 2017

ABSTRACT

Introduction Surgery is the standard curative treatment for lung cancer but is only possible in patients with local tumour and preserved exercise capacity. Improving fitness before surgery can reduce postoperative complications and mortality. However, preoperative rehabilitation remains difficult to implement for several reasons. We aim to investigate the effectiveness of an intensive 3-week home-based preoperative exercise training programme on hospital discharge ability, postoperative complications and physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are eligible for lung cancer surgery.

Methods and analysis We designed a multicentre randomised controlled trial. The randomisation sequence will be generated and managed electronically by a research manager independent of assessments or interventions. We will recruit 90 patients with COPD and a diagnosis of lung cancer from four university hospitals. The rehabilitation group (R group) will receive a standardised preoperative home exercise programme for 3 weeks, combining both high-intensity training and usual physical therapy. The R group will perform 15 training sessions over 3 weeks on a cycloergometer. A physical therapist experienced in pulmonary rehabilitation will visit the patient at home and supervise one session a week. The R group will be compared with a control group receiving preoperative usual physical therapy only. The primary outcome will be hospital discharge ability assessed with a 10-item list. Secondary outcomes will be postoperative course (complication rate and mortality) as well as pulmonary function, exercise capacity and quality of life assessed 1 month before and the day before surgery.

Ethics and dissemination This protocol has been approved by the French health authority for research (2016-A00622-49) and the research ethics committee/institutional review board (AU1267). Adverse events that occur during the protocol will be reported to the principal investigator. The results will be published in an international peer-reviewed journal.

Strengths and limitations of this study

- This is a multicentre randomised controlled trial.
- The trial will include a large number of participants (n=90 patients).
- The trial will include patients with chronic obstructive pulmonary disease presenting lung cancer (or high suspicion for malignant tumour) eligible for resection surgery (lobectomy or pneumonectomy with video-assisted thoracic surgery or open thoracotomy).
- There is no assessor or patient blinding.

Trial registration number NCT03020251.

INTRODUCTION

Lung cancer is the fourth most frequent cancer in the world but the first cause of cancer-related death worldwide.^{1,2} Among treatments, surgery is conducted with a curative intent generally in patients with early TNM (tumour, node, metastases) disease stages (stages I, II and IIIA) and preserved exercise capacity.³ However, only 25% of patients are considered suitable for surgery because of advanced-stage disease or poor functional status.⁴

Despite the operative risk assessment, the incidence of postoperative respiratory complications and overall complications is respectively 15% and 30% after lung resection for cancer.⁵ Patients with a complicated postoperative course have a longer hospital length of stay, more frequent stay in an intensive care unit (ICU) and higher mortality rate.⁵



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Hélène Laurent;
hlaurent@chu-clermontferrand.fr

BMJ

Laurent H, et al. *BMJ Open* 2017;7:e017307. doi:10.1136/bmjopen-2017-017307

1

Open Access



Furthermore, peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) is reported to be the strongest independent predictor of surgical complications and survival rates with non-small cell lung cancer (NSCLC).⁶ Performance during field tests is equally a major determinant of morbidity and mortality after lung resection.⁶ Surgery itself leads to a 13%–28% decrease in $\text{VO}_{2\text{peak}}$,⁷ lasting up to 24 months after resection.⁸ The existence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or cardiovascular comorbidities may further decrease $\text{VO}_{2\text{peak}}$.⁷ Chemotherapy and/or radiotherapy are associated with additional impairment of exercise capacity.⁸

The beneficial effects of preoperative rehabilitation are objectified by physiological parameters and surgical outcomes, but the level of evidence is deemed insufficient.^{9–11} A recent Cochrane review emphasised the disparities between studies and the need for larger high-quality randomised controlled trials (RCT) in this area.¹¹ Future research must focus on patient-tailored exercise programmes and determine the influence of coexisting comorbidities on outcomes. Moreover, preoperative exercise therapy and exercise modalities including timing and training volume should be detailed and compared. Preoperative home rehabilitation should be particularly investigated to make readaptation programmes more accessible and to reduce costs for inpatient and/or outpatient programmes. The feasibility, safety and effectiveness of preoperative interventions performed in a home setting for a short period have been demonstrated.^{12,13}

Additionally, rehabilitation programmes are not yet substantially developed, primarily because of fear of tumour progression by delaying surgery and the difficulty in organising such programmes or the lack of experienced physical therapists.

In light of the current literature, we implemented a multicentre RCT of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme for patients with COPD eligible for lung resection. We aim to investigate the effectiveness of a home-based preoperative exercise training programme on hospital discharge ability, postoperative complications and physical performance.

METHODS

Setting

This prospective, multicentre, open-label RCT will be conducted in four French university hospitals.

Participants

Inclusion criteria

We will include patients with the following conditions:

- ▶ Lung cancer (or high suspicion for malignant tumour) eligible for resection surgery (lobectomy or pneumonectomy with video-assisted thoracic surgery or open thoracotomy)
- ▶ COPD stages from 2 to 4 by the Gold classification ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $\text{FEV}_1 < 80\%$ of predicted value)

- ▶ Exertional dyspnoea stage mMRC (modified Medical Research Council) ≥ 1
- ▶ Receiving written information and giving signed consent
- ▶ Affiliated with the French social health insurance

Non-inclusion criteria

We will exclude patients with the following conditions:

- ▶ COPD stage 1 by the Gold classification ($\text{FEV}_1 \geq 80\%$ of predicted value)
- ▶ Contraindication to surgery based on the initial cardiopulmonary exercise test (CPET)⁶
- ▶ Cardiac or vascular contraindication to the rehabilitation programme
- ▶ Living alone at home (to ensure safety during the training sessions)
- ▶ Under ventilator assistance at home (oxygen therapy or non-invasive ventilation (NIV))
- ▶ Exercise hypoventilation ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$)
- ▶ Cognitive impairment
- ▶ Legally incapacitated
- ▶ Pregnancy

Details of the intervention and control

Rehabilitation group

The rehabilitation group (R group) will undergo both a standardised preoperative high-intensity training programme performed at home and standardised physical therapy sessions according to usual care. Over 3 weeks, the patients will perform 15 sessions of rehabilitation (5 days/week) including 1 supervised session performed per week. The cycloergometer will be installed by the service provider who will organise home care in each centre. These training sessions will be supervised by physical therapists familiar with these programmes. The study will not lead to delay in the treatment and the surgical management.

The rehabilitation programme will involve endurance cycloergometer training with heart rate (HR) monitoring.

The first week of training (W1) will consist of a continuous endurance training regime. W1 will allow for assessing the patient's ability to complete the training course and to teach them how to perform it well. The session will include a 5 min warm-up cycloergometer workload fixed to the ventilatory threshold determined during the CPET or at 60% of maximum workload, if the ventilatory threshold was not detectable. The exercise session will last at least 30 min, which can be separated by rest periods.

Weeks 2 and 3 of training (W2 and W3) will consist of a high-intensity interval training regime. The reduced volume of training and shorter session duration required with high-intensity interval training to obtain physical benefits versus continuous training should be more acceptable for patients still engaged in several preoperative exams and preoperative care.¹⁴ The longer rest period between each high-intensity interval training session will optimise recuperation time and favour adherence.¹⁴ The

course of high-intensity sessions will be at least 10 repetitions of 30s at maximum workload and 60s at the ventilatory threshold level.

The intensity of the exercise and number of repetitions will be adjusted weekly to maintain the targeted HR within 5 beats/minute.

A physical therapist experienced in pulmonary rehabilitation will visit the patient at home and supervise one session per week (at the beginning of each of the 3 weeks: the 1st, 6th and 11th exercise sessions). The therapist will check the initial intensity and progression of the training sessions. Non-supervised sessions will be performed during the week and not during the weekend to allow for email or phone contact with the physical therapist. The patient will complete a diary to collect the duration and intensity of the cycling exercise, mean HR and number of repetitions. We will record the number of exercise session(s) performed and the reason(s) for not performing exercise.

The rehabilitation programme will also include muscle strengthening exercises for upper arms and standardised usual physical therapy.

Upper arm exercises will be performed on the same days after the cycling exercise. A rest period will be respected according to patients' needs between the endurance and the strength training workouts. Shoulder (deltoid, pectoral and dorsal muscles), elbow (biceps and triceps muscles) and wrist (flexors and extensors muscles) muscles will be trained with elastics or dumbbells. For each muscle groups, 3–5 sets of 8–10 repetitions will be performed starting with the lowest resistance. Depending on the patient perception, the resistance will be increased.

Control group

A control group (C group) will perform 15 standardised preoperative physical therapy sessions according to usual care. The sessions will consist of 30 min of standardised preoperative physical therapy performed 5 days/week for 3 weeks. They will be standardised with a written prescription and will include airway clearance techniques, deep breathing exercises emphasising inspiration and thoracic stretching. According to current recommendations, the C group will be advised to be physically active.

Primary and secondary outcome measures and assessment point

Measurements are presented in figure 1. The primary outcome will be hospital discharge ability assessed by a 10-item list. The secondary outcomes will be postoperative course (complication rate and mortality), pulmonary function, exercise capacity and quality of life (QoL). Surgical complications and survival rate with NSCLC are predicted by $\text{VO}_{2\text{peak}}$, a surrogate of patient fitness.⁶ Thus, postoperative morbidity should be improved by the exercise training programme.^{9,10}

Participants will undergo all assessments in the physiology laboratory on the same day so as to limit transport and fatigue. Baseline assessments will be performed 1 month before surgery (preintervention or first evaluation) and will be repeated the day before surgery (postintervention or second evaluation). To ensure reproducibility of the assessments, the order will be standardised: pulmonary function tests (PFT), maximal respiratory pressure measurements, CPET, bioimpedanceometry, maximum voluntary isometric quadriceps strength measurement, 6min walk test (6MWT) and

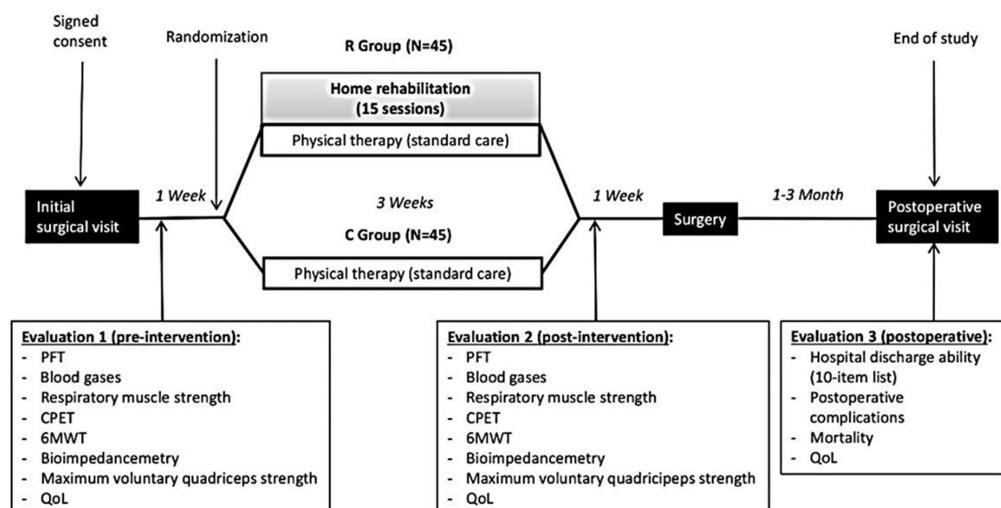


Figure 1 Design and outcomes. 6MWT, 6 min walk test; CPET, cardiopulmonary exercise test; PFT, pulmonary function test; QoL, quality of life.

Open Access



Box 1 The 10-item list to assess the hospital discharge ability

The criteria considered for hospital discharge ability will be as follows:

- No chest tube for at least 24 hours
- Autonomy for feeding
- Autonomy for rising from bed
- Autonomy for toilet
- Autonomy for urinating and defecating
- Patient able to walk (two lanes 30 m) without desaturation <90% on room air
- Patient able to go up and down one flight of stairs without desaturation <90% on room air (except handicap in which we consider the return to preoperative status)
- Satisfactory healing (parietal, thoracic and bronchopulmonary)
- No infusion
- No oxygen therapy

QoL. The rest period will be respected according to patients' needs.

Primary outcome

We will consider hospital discharge ability assessed by a 10-item list that reflects clinical assessments. Our 10-item list assessing hospital discharge ability was developed by a panel of therapists including thoracic surgeons, physiologists, a physical medicine physician and physical therapists. We considered this outcome to be more relevant than true hospital length of stay, which is affected by circumstances non-related with patient condition (eg, possibility or not for discharge during the weekend, therapeutic care facilities at home, transfer to a rehabilitation centre). The period considered for discharge ability will be the interval between the day of surgery (D0) and the day (Dn) when the 10 items are satisfied (box 1). It will be recorded daily by the therapists of the surgical staff in charge of the patient.

Secondary outcomes

Postoperative course

The postoperative course will be assessed daily by the therapists of the surgical staff in charge of the patient and by information from the patient's file. We will record the number of postoperative complications (pulmonary, cardiovascular, infectious and general—see box 2 for respective definitions^{15 16}) observed during the stay in surgery or ICU departments, mortality rate, hospital length of stay, chest tube duration, number of NIV sessions, ICU length of stay and reasons.

Pulmonary function test

The test will determine static pulmonary volumes and flow rates (flow/volume curve) according to international recommendations by use of a body plethysmograph (Bodybox Jaeger CareFusion, USA).¹⁷ A measure of the alveolar-capillary diffusion capacity for carbon monoxide will involve the apnoea method. All measurements will be expressed as a percentage of reference

Box 2 Definitions for postoperative complications

Respiratory postoperative complications:

- Atelectasis: systematised ventilatory disorder objectified by chest radiography requiring enhanced management such as additional physical therapy sessions, bronchoscopy associated or not with non-invasive ventilation (NIV), maintenance or transfer to an intensive care unit (ICU)
- Significant bronchial congestion characterised by difficult or spontaneous expectoration of bronchial secretions requiring enhanced management such as additional physical therapy sessions, bronchoscopy with or without NIV, maintenance or transfer to an ICU
- Bronchospasm: occurrence or aggravation of dyspnoea, wheezing at auscultation requiring a specific treatment
- Respiratory failure requiring management in an ICU for NIV or intubation

Cardiovascular postoperative complications:

- Pulmonary embolism proven by angio-CT scan
- Acute coronary syndrome
- Circulatory failure defined by the need for specific inotropic treatment
- Rhythm disorder requiring specific treatment

Infectious postoperative complications:

- Tracheobronchial infection, suspicion of pulmonary infection requiring antibiotic treatment, fever >38.5°C, dirty sputum, hyperleukocytosis >10 000/mm³, dubious radiological image, absence of pathogenic germs after culture of sputum and/or endobronchial samples
- Postoperative pneumopathy: pulmonary infection requiring specific antibiotic treatment due to the presence of a pathogenic germ found after culture of sputum and/or endobronchial samples, associated with at least two other signs (a fever >38.5°C, dirty sputum, hyperleucocytosis >10 000/mm³, dubious radiological image)
- Pneumopathy considered to be nosocomial (occurring after the fifth postoperative day)
- Pleuritis requiring puncture or re-drainage for lobectomies

Other postoperative complications:

- Empyema
- Bronchopleural fistula
- Other (eg, urinary tract infection, bleeding)

values.¹⁸ Arterial blood gases (PaO₂, PaCO₂ and pH) at rest will be measured by arterial sampling or arterialised capillary sampling at the ear lobe.¹⁹ Maximum respiratory pressures (inspiratory and expiratory pressures at mouth, and nasal inspiratory pressure) will be measured in accordance with the American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations²⁰ and compared with predicted values.²¹

Cardiopulmonary exercise test

The patient will perform a standardised incremental test following the American Thoracic Society and American College of Chest Physician guidelines.²² The test will be performed on a cycloergometer until exhaustion, with continuous recording by 12-lead ECG and breath-by-breath expired gas analysis (CPX MedGraphics, St Louis, USA).²² The workload increments will be defined

according to predicted maximal power output (Wmax), with a first stage of warm-up corresponding to 30% Wmax and 10 following stages to complete the test in 12–15 min. The ventilatory threshold will be determined by the Beaver method. Wmax and $\dot{V}O_{peak}$ will be measured at the end of the last exercise level maintained for at least 30 s. Symptoms will be rated on a 10-point Borg scale. Blood gases will be measured at the end of the test. Reference values for exercise testing values will be from Jones.²³

6 min walk test

The 6MWT will be conducted according to the American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations in 30 m corridor.²⁴ Patients will be instructed to cover the longest distance possible in 6 min with or without stopping. During the test, only standardised encouragement will be given to the patient. Pulsed oxygen saturation (SpO_2) and HR will be measured continuously during the test and recorded each minute with a digital oximeter. The absolute and relative distance (6MWD), SpO_2 , HR, rating of modified dyspnoea Borg scale, walking duration if cessation occurs before 6 min and reasons for this cessation will be recorded. Distance will be compared with predicted values.²⁵ A rest duration of at least 45 min will be respected between CPET and 6MWT.

Bioimpedanceometry

Body composition will be assessed by a multifrequency bioelectrical impedance analysis under standardised conditions (Bodystat impedance meter, UK).^{26–28} The patient will be placed in a supine position for determining fat-free mass, dry fat-free mass and fat mass.

Maximum voluntary isometric quadriceps strength

The patient will sit on a recumbent chair (lower limb training bench) with slight kyphosis and arms crossed over the chest.^{28 29} The dominant lower limb will be tested with the knee placed at 90° flexion and a force gauge (Dynatrac strain gauge, Electronic Conseil, France) attached to the ankle. The instruction provided by an experienced assessor will be standardised to obtain maximal contraction. The sustained time of contraction will be 5 s each, and a resting period of 60 s will be respected between each test. The first two attempts will be learning ones. A minimum of 4 and a maximum of 10 attempts will be made to ensure three values varying less than 10%. The maximum value obtained will be recorded. Strength will be compared with predicted values in kilograms.³⁰

Quality of life

We will record QoL with two validated questionnaires for patients with lung cancer. Cancer-related QoL will be assessed by the self-reported EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) including the lung cancer-specific questionnaire QLQ-LC13.³¹

Feasibility and safety

To evaluate the feasibility of this protocol, we will consider recruitment and adherence rates.¹³ Recruitment rate will be defined as the ratio of patients who agree to participate in the study to those who are eligible. Adherence rate will be defined as the ratio of the number of completed training sessions to the number of expected sessions. Adherence will be considered acceptable with performance of 11 of the 15 expected exercise sessions. Adverse events will be systematically tracked during the study period and follow-up.

Ethics

Recruitment will be conducted in accordance with the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) recommendations for non-pharmacological trials.^{32 33} The same applies for the implementation of changes introduced by amendments. All patients will receive an information form and be required to provide their written consent before entering this study protocol and performing any specific procedure. After the first surgical visit and the verification of eligibility, patients eligible for this protocol will be asked to participate. Patients agreeing to participate and having signed informed consent will be directed to the physiology lab for the first assessment visit (preintervention) before being assigned to one of the two study groups.

Pursuant to the provisions concerning the confidentiality of data that are available to persons responsible for quality control of biomedical research and pursuant to the provisions on confidentiality of information, persons with direct access will take all necessary precautions to ensure the confidentiality of information in particular as regard to the identity of patient and to results achieved. For biomedical research or its outcome, the data collected on people who are suitable and transmitted to the sponsor by the investigator will be made anonymous.

Randomisation and allocation procedures

Randomisation performed after the recruitment procedure will involve a 1:1 ratio, stratified by centre, centralised and in blocks of 5. The randomisation sequence will be generated and managed electronically by a research manager independent of assessments or interventions. Allocation will be transmitted through emails sent to all assessors and therapists involved. Allocation concealment is not possible in such an exercise training trial, and especially in a multicentre study, the physical evaluation and intervention could not be blinded.

Masking and blinding

In such a clinical experiment, blinding is not possible for patients and therapists or assessors. However, the C group receiving only usual care will allow for demonstrating the beneficial effect of the intervention in the R group. To limit bias, we will ensure that assessors and therapists will be different during the trial period. Moreover, we will ensure that participants do not meet each other.

Open Access

**Anticipated date of trial commencement and completion**

The study started in April 2017 and will be completed in July 2019. The enrolment period is 24 months and patient's participation duration is 3 months.

Statistical analysis including sample size calculation

Previous studies found a 4-day reduction in length of stay in patients completing an exercise training programme compared with usual care.^{34 35} We chose a more conservative effect of the intervention. Our hypothesis is based on a one-sided decrease of 2 days' duration of hospital length of stay and considering an SD of 3 days. With 90% power and a one-sided 5% type 1 error, 39 patients per group are required. Given a risk of dropout or incomplete programme adherence (less than 11 sessions performed), we plan to increase the sample by 15% (ie, 45 patients per group (total number=90 patients)).

The analysis will be performed according to the intent-to-treat principle. Patients' characteristics per allocation group will be described by means, SD, and range for quantitative outcomes or median and interquartile intervals with non-Gaussian distribution. For categorical parameters, counts and frequencies will be reported. The balance of main clinical parameters between allocation groups will be studied to verify randomisation efficacy. The equilibrium of missing data will be checked to assess whether any attrition bias could lower the quality of conclusions. The primary outcome being hospital discharge ability, Student's t-test (unpaired) or Kruskal-Wallis H-test and Mood test (in case of abnormal distributions and/or heteroscedasticity) will be used to test the intergroup difference. Other quantitative outcomes (PFT, maximal respiratory pressures, CPET, body composition, maximum quadriceps voluntary strength, 6MWD and QoL) will be analysed by using the same tests. The intergroup difference for postoperative complication and mortality rates will be tested by χ^2 test or Fisher's exact test. Multivariate analysis of factors affecting hospital discharge ability or morbidity/mortality will involve analysis of variance (mixed model) and logistic regression, respectively. The standard two-sided $p<0.05$ will be used as significance cut-off. Clinsoft software will be used for randomisation and data management (Ennov Clinical V.7.5, Ennov Group, Paris, France), and SEM software for statistical calculation.³⁶

Data collection, quality management and dissemination

Data from the study will be collected by the clinical research associate (CRA) in charge of the study, under the responsibility of the physician coordinator of the study. For each patient enrolled, an electronic case report form must be completed and signed by the principal investigator or authorised delegate from the study staff. Data entry will be in Ennov Clinical. A CRA mandated by the promoter will ensure the successful completion of the study, the collection of data generated in writing, documentation, record and report in accordance with the standard operating procedures and

the good clinical practice and current French laws. The data set will be the property of the sponsor. However, the principal investigator, the project manager and the statistician (data monitoring committee) will have full access to the final data set. The results will be presented at an international congress and published in a peer-reviewed journal.

DISCUSSION

An improvement in physical fitness and decrease in complications were well shown after an exercise programme in this setting.⁹⁻¹¹ Improving the preoperative physical fitness in this specific population should limit the loss of postoperative respiratory function and exercise ability.¹²⁻³⁷ This is the real challenge of all staff taking care of these patients. The beneficial effect of a short preoperative rehabilitation programme on length of stay after lung cancer resection in patients with COPD remains to be robustly demonstrated as emphasised by the recent Cochrane review.¹¹ Other studies are needed to demonstrate that patients who undergo preoperative rehabilitation have better QoL and longer survival after lung surgery.¹²

Mechanisms underlying decreased hospital discharge ability or postoperative complication rate need further investigation.¹¹ Nevertheless, $VO_{2\text{peak}}$ is the strongest independent predictor of surgical complications and survival rates in NSCLC.⁶ We hypothesise that increasing presurgical physical fitness and $VO_{2\text{peak}}$ should decrease hospital length of stay, postoperative complications and mortality in this population. Moreover, recent systematic reviews demonstrated these important outcomes.⁹⁻¹¹ Even more, a home-based programme should improve adherence to the programme without delaying the surgical treatment and limit costs. In the future, it could permit to make eligible to surgery a more important number of COPD patients with NSCLC. Despite a short time course, the effectiveness of preoperative physical conditioning would increase and could explain the benefits on morbidity.

The safety and feasibility of such a standardised preoperative programme conducted at home should be strengthened because to the best of our knowledge, only an uncontrolled trial has been published to date.¹³

Our study has some strengths. This is the first multi-centre RCT with a large sample (n=90 patients) implementing short course preoperative high-intensity training at home in COPD patients with NSCLC. All the lung resection procedures are considered: lobectomy or pneumonectomy with video-assisted thoracic surgery or open thoracotomy. We acknowledge that the main limitation of our study is that patients and assessors will not be blinded to the intervention arm. However, we will ensure that assessors and therapists will be different during the trial period. Concerning exercise training, blinding is not worth considering, but the comparison to the C group should demonstrate the effectiveness of the rehabilitation programme. Finally, we cannot exclude that as part of the rehabilitation programme the visits of the physical

therapist could provide psychological support to patients and would help with the improved condition before surgery.

The results of this original multicentre RCT of home-based rehabilitation could strengthen the effectiveness of a short intensive home-based intervention for patients with COPD eligible for lung cancer surgery. They could change practice before lung cancer resection thereby enabling preconditioning without delaying surgical treatment.

Author affiliations

- ¹INRA, Unité de Nutrition Humaine (UNH), Université Clermont Auvergne, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France
²Service de Médecine Physique et Réadaptation, Centre Hospitalier Universitaire Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
³Service de Chirurgie Thoracique et Endocrinienne, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
⁴INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France
⁵Direction de la Recherche Clinique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
⁶Service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Acknowledgements We warmly thank the Elivie society for organising the home training supervision.

Contributors HL, RR, FK, FC and MF designed the study and wrote the protocol. GG, ET, EC and SA read and corrected the drafts. HL, FK, FC, MF, GG and ET collected and managed the data. HL, FK, FC, MF, GG and ET analysed and interpreted the data.

Funding This work was supported by the French Health Ministry (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional de Rhône-Alpes Auvergne).

Competing interests None declared.

Ethics approval The study protocol was approved by the French regulatory authority for research (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, registration no. 2016-A00622-49) and the Research Ethics Committee/ Institutional Review Board (REC/IRB: Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI France, Human Research Ethics approval no. AU1267).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

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

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–E386.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
4. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17–41.
5. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;65:815–8.
6. Brunelli A, Kim AW, Berger KJ, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S–e190S.
7. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, et al. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest* 1998;113:1511–6.
8. Edvardsen E, Skjønsberg OH, Holme I, et al. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:244–50.
9. Pouwels S, Fiddelaers J, Teijink JA, et al. Preoperative exercise therapy in lung surgery patients: a systematic review. *Respir Med* 2015;109:1495–504.
10. Sebio Garcia R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:486–97.
11. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012020.
12. Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, et al. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e260–e265.
13. Coats V, Maltais F, Simard S, et al. Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. *Can Respir J* 2013;20:e10–e16.
14. Laursen PB. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(Suppl 2):1–10.
15. Agostini P, Naidoo B, Cieslik H, et al. Comparison of recognition tools for postoperative pulmonary complications following thoracotomy. *Physiotherapy* 2011;97:278–83.
16. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118:317–34.
17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
18. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):5–40.
19. Agulianli B, Maitre J, Dlab S, et al. Detection of disturbances in pulmonary gas exchanges during exercise from arterialized earlobe PO₂. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177:30–5.
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
21. Udry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371–5.
22. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77.
23. Jones NL. *Clinical Exercise Testing*. 3rd Edition. Philadelphia: Saunders, 1988.
24. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European respiratory society/American thoracic society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1447–78.
25. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(Pt 1):1384–7.
26. de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2419–26.
27. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European respiratory society statement. *Eur Respir J* 2014;44:1504–20.
28. Nyberg A, Saey D, 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;12:1269–77.
29. Bachasson D, Villiot-Danger E, Verges S, et al. Mesure ambulatoire de la force maximale volontaire isométrique du quadriceps chez le patient BPCO. *Rev Mal Respir* 2014;31:765–70.
30. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010;36:81–8.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
32. Boutron I, Moher D, Altman DG, et al. Methods and processes of the CONSORT group: example of an extension for trials assessing

Open Access

- nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008; 148:W-60–66.
33. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235–41.
34. Pehlivan E, Turna A, Gurses A, et al. The effects of preoperative short-term intense physical therapy in lung cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:461–8.
35. Morano MT, Araújo AS, Nascimento FB, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation versus chest physical therapy in patients undergoing lung cancer resection: a pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:53–8.
36. Kwiatkowski F, Girard M, Hacene K, et al. [Sem: a suitable statistical software adapted for research in oncology]. *Bull Cancer* 2000;87:715–21.
37. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, et al. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:300–2.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales du GR et du GC

Tableau 2 : Geste chirurgical, nombre de segments réséqués, anatomopathologie et classification TNM dans le GR et le GC

Tableau 3 : Evaluation fonctionnelle initiale (E1)

Listes des figures

Figure 1 : Algorithme d'évaluation cardiaque avant une résection pulmonaire chez les patients atteints de cancer du poumon

Figure 2 : Algorithme d'évaluation du risque opératoire avant chirurgie de résection pulmonaire

Figure 3 : Seuils conventionnels pour la tolérance d'une résection pulmonaire anatomique pour cancer broncho-pulmonaire de stade précoce

Figure 4 : Schéma de l'étude

Figure 5 : Diagramme de flux

Figure 6 : Nombre de séances d'entraînement pré-opératoire réalisées au domicile

Figure 7 : Variation du VEMS/CVF (%) dans le GR et le GC

Figure 8 : Variation de la PEM (%) dans le GR et le GC

Figure 9 : Variation de la PMA (W) dans le GR et le GC

Figure 10 : Variation de la $VO_{2\text{pic}}$ ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) dans le GR et le GC

Figure 11 : Variation de la D.M.6 (m) dans le GR et le GC

Curriculum vitae

Hélène LAURENT

Masseur-Kinésithérapeute DE, Master 2 Recherche

Née le 25/01/1983 à Clermont-Ferrand (63)
Résidence Le Parc, 6 avenue Jean Moulin, 63540 Romagnat
06 76 36 24 28
ln.laurent14@hotmail.fr, hlaurent@chu-clermontferrand.fr

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

- 2006-2020
Poste de Masseur-Kinésithérapeute dans le Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU Clermont-Ferrand
 - Activité prépondérante en kinésithérapie respiratoire, composée d'une alternance entre les différents services de réanimation et de chirurgie, et le roulement du service de kinésithérapie
 - Participation à un programme de réhabilitation respiratoire pour patients insuffisants respiratoires chroniques
 - Participation à des projets de recherches cliniques
 - Encadrement de stages et de mémoires pour de la formation initiale ou continue
 - Réalisation de cours théoriques, de travaux dirigés et travaux pratiques, Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie Vichy et l'Université Clermont Auvergne

FORMATION INITIALE ET CONTINUE

- 2016-2020 :
Thèse de Science, Ecole Doctorale « Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement », Université Clermont Auvergne
- 2015 :
Master 2 Recherche « Exercice Sport Santé Handicap » (mention Bien), Université Jean Monnet Saint-Etienne
- 2014 :
Diplôme Universitaire Prémaster Recherche « Exercice Sport Santé Handicap » (Major de promotion), Université Jean Monnet Saint-Etienne
- 2011 :
Diplôme Universitaire de « Kinésithérapie Respiratoire et Cardio-Vasculaire », Université Claude Bernard Lyon 1
- 2010 :
Diplôme en Education Thérapeutique du Patient, IPCEM Paris

- 2006 :
Diplôme d'Etat de Masseur-Kinésithérapeute, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand et Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie Vichy

Publications, communications et posters

PUBLICATIONS

- 2016:
Laurent H, Aubreton S, Richard R, Gorce Y, Caron E, Vallat A, et al. Systematic review of early exercise in intensive care: a qualitative approach about the literature. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 133-139. (IF 1,54 ; Sigaps D)
- 2015 :
Coudeyre E, Laurent H, Sturma L, Constantin JM. Parce que survivre à la réanimation ne suffit pas. *Oxymag* 2015 ; 28 (142) : 15-18
- 2013 :
 - Filaire E, Dupuis C, Galvaing G, Aubreton S, Laurent H, Richard R, et al. Lung cancer : what are the links with oxidative stress, physical activity and nutrition. *Lung Cancer* 2013 ; 82(3): 383-389. (IF 4,29 ; Sigaps B)
 - Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Richard R, Bailly P, Filaire M. Force des muscles respiratoires après lobectomie : étude préliminaire. *Kinésithérapie La Revue* 2013 ; 13 (142) : 25-33. (*Prix du premier meilleur article 2012*)

COMMUNICATIONS ET POSTER SCIENTIFIQUES

- 2015 :
Laurent H, Aubreton S, Richard R, Gorce Y, Caron E, Vallat A, et coll. « Tolérance de l'exercice très précoce en réanimation formalisé à partir d'un algorithme décisionnel : étude pilote de faisabilité », 30^{ème} Congrès de la Société de Médecine Physique et Réadaptation, Montpellier
- 2014 :
Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Richard R, Bailly P, Filaire M. Force des muscles respiratoires après lobectomie : étude préliminaire, 42^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, Paris
- 2012 :
Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Richard R, Bailly P, Filaire M. Respiratory muscles strength and chest physiotherapy after lobectomy with thoracotomy for lung cancer: a prospective longitudinal trial, 2nd European Respiratory Care Association Congress, Barcelona
- 2011 :
Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Richard R, Bailly P, Filaire M. Force des muscles respiratoires et kinésithérapie respiratoire, après exérèse pulmonaire partielle par thoracotomie pour cancer : étude prospective descriptive longitudinale, 4^{ème} Journée de Recherche en Kinésithérapie Respiratoire, Paris

Publications et communications avec comité de relecture durant la thèse

PUBLICATIONS

- 2020 :
 - Laurent H, Galvaing G, Filaire M, Aubreton S, Costes F, Coudeyre E. Préhabilitation du candidat éligible à une résection pulmonaire pour cancer broncho-pulmonaire : Où en sommes-nous en 2020 ? Actualités en Médecine Physique et Réadaptation. (En révision)
 - Laurent H, Aubreton S, Vallat A, Pereira B, Souweine B, Constantin JM, Coudeyre E. Very early exercise tailored with a decisional algorithm relieves discomfort in adults hospitalized in an intensive care unit. Eur J Phys Rehabil Med (En révision)
 - Laurent H, Aubreton S, Galvaing G, Pereira B, Merle P, Richard R, et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: A randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med 2020; 56(1): 73-81. (IF 2,21 ; Sigaps B)
- 2017 :
 - Laurent H, Galvaing G, Thivat E, Coudeyre E, Aubreton S, Richard R, et al. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: A multicentre randomised controlled trial. BMJ Open 2017; 7(11): e017307. (IF 2,37 ; Sigaps B)

COMMUNICATIONS ET POSTER SCIENTIFIQUES

- 2020 :
 - Laurent H, Galvaing G, Thivat E, Coudeyre, Aubreton S, Richard R, et coll. Effet d'un programme d'entraînement à domicile de courte durée chez des patients atteints de B.P.C.O. avant chirurgie pour cancer pulmonaire, Journées Francophones Alvéole 2020, Lyon. (Accepté)
- 2017 :
 - Laurent H, Aubreton S, Richard R, Gorce Y, Caron E, Vallat A, et coll. « Tolérance de l'exercice très précoce en réanimation formalisé à partir d'un algorithme décisionnel : résultats préliminaires », Journée de Recherche Paramédicale C.H.U. Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand
- 2016 :
 - Laurent H, Aubreton S, Richard R, Gorce Y, Caron E, Vallat A, et coll. « Tolérance de l'exercice très précoce en réanimation formalisé à partir d'un algorithme décisionnel : résultats préliminaires », Journée Nationale AHREK, Valences