Séminaire de Physiologie Respiratoire Avancée pour les internes DES de Pneumologie

Place de l'EFX dans l'exploration des dyspnées d'effort « inexpliquées »

Apport de l'EFX à l'exploration fonctionnelle respiratoire : bilan préopératoire, valeur pronostique dans différentes pathologies

Dr Pierantonio LAVENEZIANA
MCU-PH de Physiologie, Pneumologue
Paris, 20 Novembre 200

Service d' Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée (EFRED)
Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Antoine
Département Médico-Universitaire "APPROCHES"
Département "R3S" (Respiration, Réanimation, Réhabilitation, Sommeil)

Groupe Hospitalier AP-HP.Sorbonne Université
Charles-Foix • Pitié-Salpêtrière • Rothschild • Saint-Antoine • Tenon • Trousseau/La Roche-Guyon

UMRS 1158 « Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique »
INSERM - Sorbonne Université

Séminaire de Physiologie Respiratoire Avancée pour les internes DES de Pneumologie

Place de l'EFX dans l'exploration des dyspnées d'effort « inexpliquées »

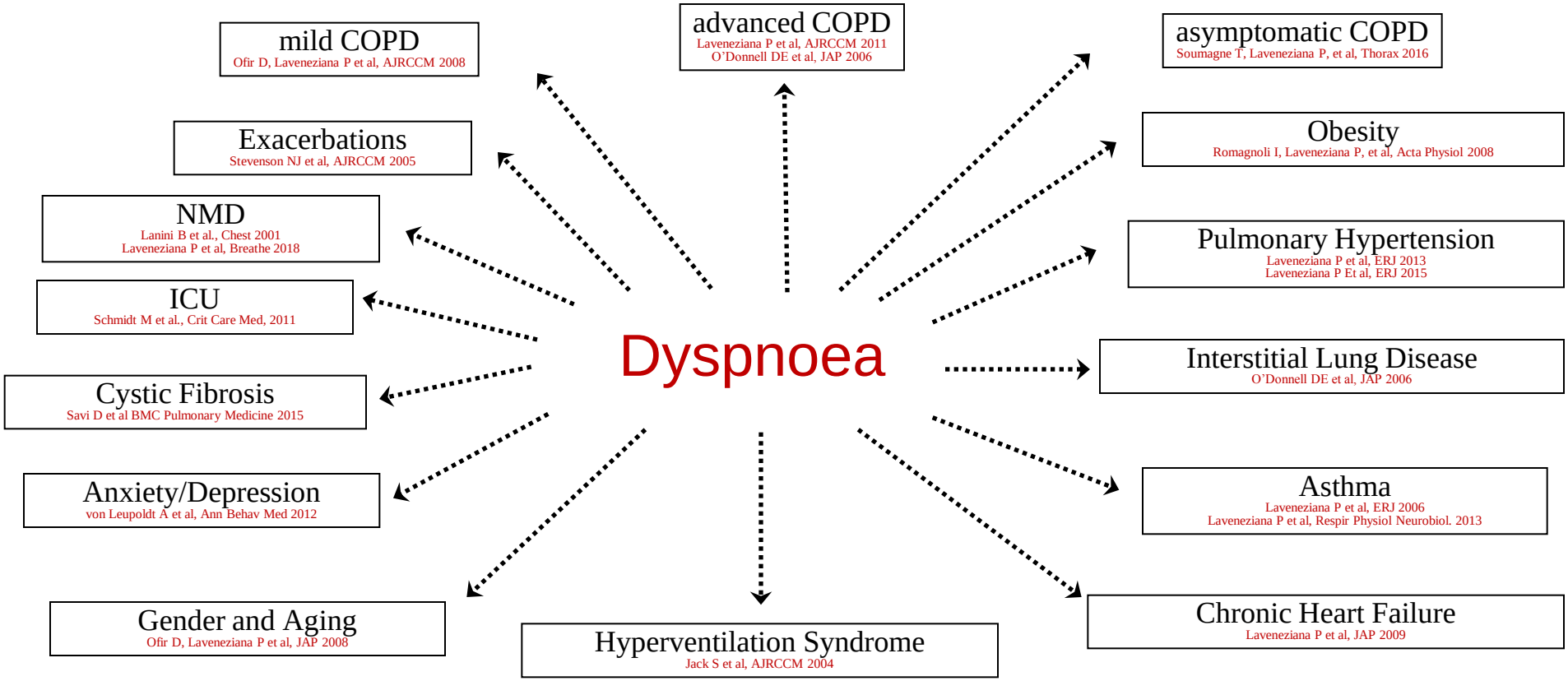
Dr Pierantonio LAVENEZIANA
MCU-PH de Physiologie, Pneumologue

Paris, 20 Novembre 200

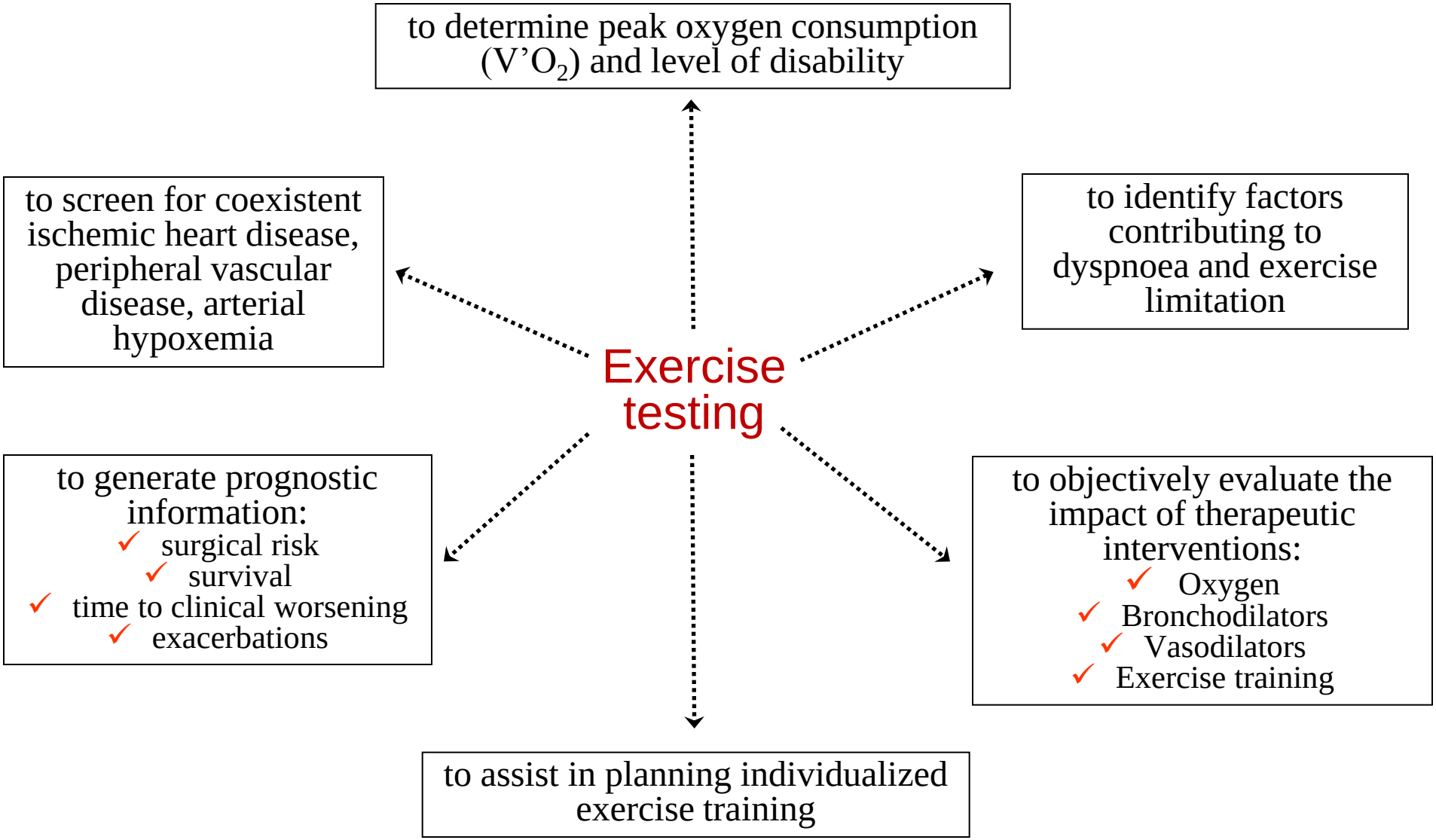
Service d' Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée (EFRED)
Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Antoine
Département Médico-Universitaire "APPROCHES"
Département "R3S" (Respiration, Réanimation, Réhabilitation, Sommeil)

Groupe Hospitalier AP-HP.Sorbonne Université
Charles-Foix • Pitié-Salpêtrière • Rothschild • Saint-Antoine • Tenon • Trousseau/La Roche-Guyon

UMRS 1158 « Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique »
INSERM - Sorbonne Université


Dyspnoea
mild COPD
Ofir D, Laveneziana P et al, AJRCCM 2008
advanced COPD
Laveneziana P et al, AJRCCM 2011
O'Donnell DE et al, JAP 2006
asymptomatic COPD
Soumagne T, Laveneziana P, et al, Thorax 2016
Exacerbations
Stevenson NJ et al, AJRCCM 2005
Obesity
Romagnoli I, Laveneziana P, et al, Acta Physiol 2008
NMD
Lanini B et al., Chest 2001
Laveneziana P et al, Breathe 2018
Pulmonary Hypertension
Laveneziana P et al, ERJ 2013
Laveneziana P Et al, ERJ 2015
ICU
Schmidt M et al., Crit Care Med, 2011
Interstitial Lung Disease
O'Donnell DE et al, JAP 2006
Cystic Fibrosis
Savi D et al BMC Pulmonary Medicine 2015
Anxiety/Depression
von Leupoldt A et al, Ann Behav Med 2012
Asthma
Laveneziana P et al, ERJ 2006
Laveneziana P et al, Respir Physiol Neurobiol. 2013
Gender and Aging
Ofir D, Laveneziana P et al, JAP 2008
Hyperventilation Syndrome
Jack S et al, AJRCCM 2004
Chronic Heart Failure
Laveneziana P et al, JAP 2009

Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)



EXERCISE MODALITIES

- Stair Climbing
- Master Two-Step Test
- 6 Minute Walk Test
- Treadmill
- Cycle Ergometer
- Shuttle Walking

Cardiopulmonary exercise testing (CPET)

Maximal incremental test
Constant work rate test

Treadmill test
Cycle ergometer test

Cardiopulmonary parameters

- VO_2
- VCO_2
- V'E
- Breathing reserve (VE/MVV)
- EKG
- Heart rate (HR)
- Blood Pressure (BP)
- LT
- VE/VCO_2
- Oxygen Pulse (VO_2/HR)
- Work efficiency (VO_2/watt)
- TLIM

EXERCISE PROTOCOLS

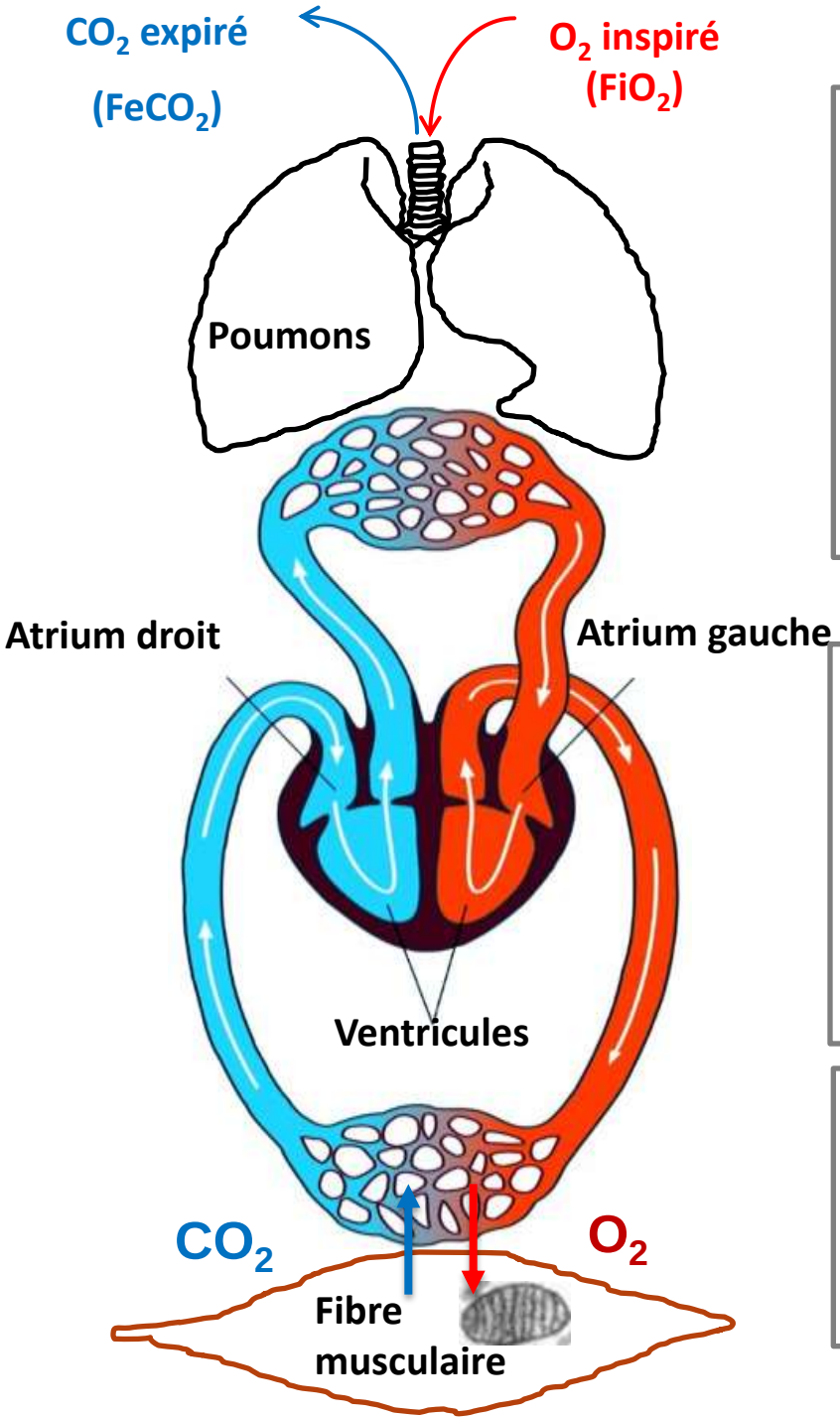
Cycle Ergometry

Incremental or ramp
Approximately 10 minutes
Pedaling frequency of 60 rpm
1-3 minutes resting data
1-3 minutes unloaded pedaling
Increase at 5-30 W/minute

Treadmill

Speed constant and grade is increased (Balke Protocol)
2 mph, 0% grade and than the grade is increased 2-3% every minute

Speed and grade are both increased (Bruce Protocol)
1.7 mph, 10% grade and than increased by 0.8 mph and 2% grade every 3 minutes



$V'_E \times (FiO_2 - FeO_2) = V'O_2$

étape ventilatoire : convection de l'oxygène du milieu extérieur vers les alvéoles pulmonaires.

étape de diffusion, au cours de laquelle l'oxygène traverse la membrane alvéolaire pour pénétrer dans le sang grâce à la perméabilité et à la différence de pression de l'oxygène entre le sang capillaire et alvéolaire.

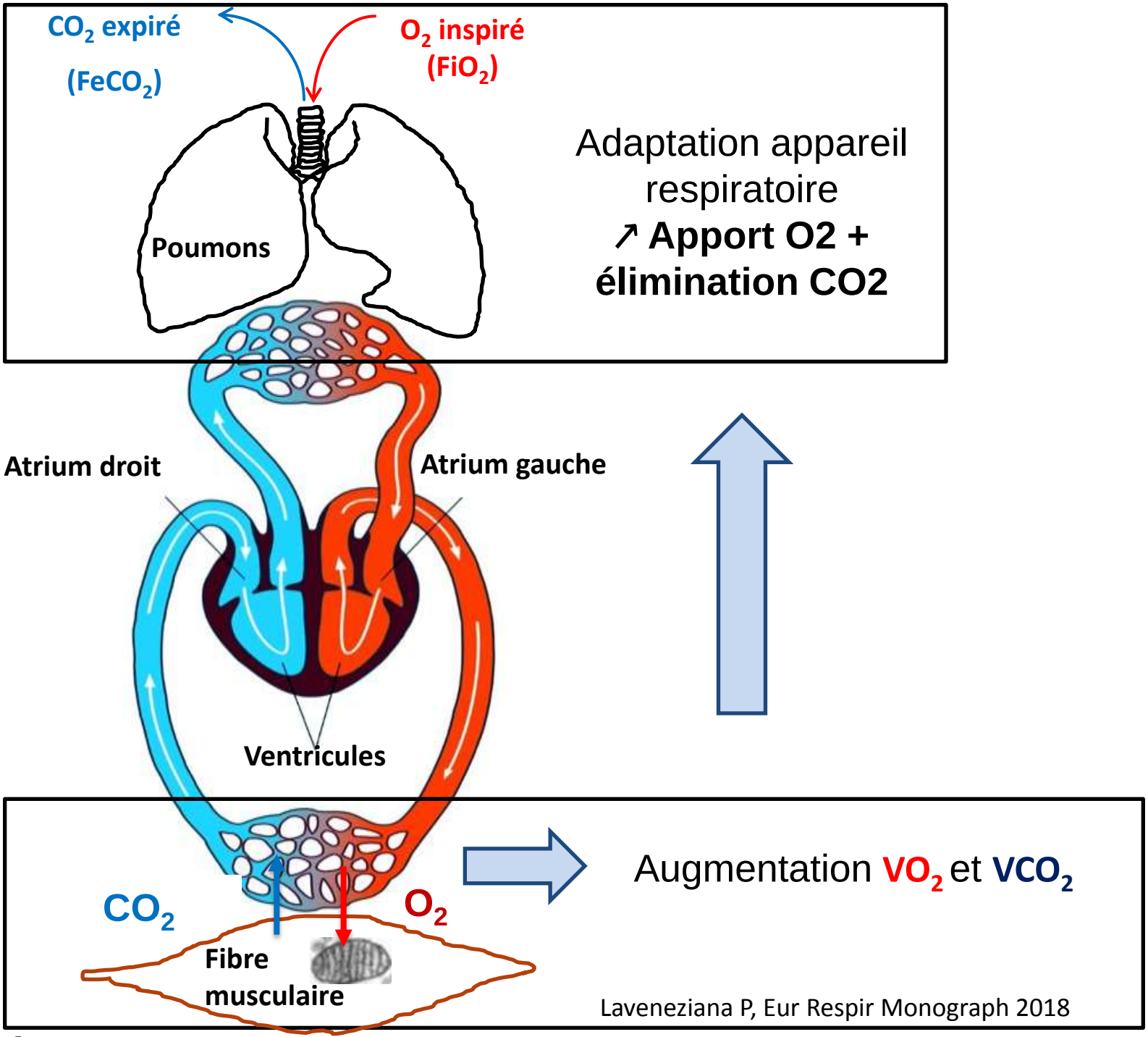
$CO \times (CaO_2 - CvO_2) = V'O_2$

étape cardiocirculatoire, où le cœur assure la convection d'oxygène vers les capillaires musculaires

$Dm \times (CcO_2 - CmO_2) = V'O_2$

étape tissulaire, qui comporte l'oxydoréduction des substrats au niveau des mitochondries.

Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018


CO_2 expiré
($FeCO_2$)
O_2 inspiré
(FiO_2)
Poumons
Adaptation appareil respiratoire
↗ Apport O2 + élimination CO2
Atrium droit
Atrium gauche
Ventricules
CO_2
O_2
Fibre musculaire
Augmentation VO_2 et VCO_2
Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018

Exertional Dyspnoea: mechanisms

(1) ↑ central ventilatory drive/demand

- pulmonary gas exchange abnormalities
- cardio and pulmonary vascular abnormalities
- metabolic abnormalities/↑ chemical loading
- decontitioning
- ↑ inspiratory muscle loading and/or functional weakness
- ↓ PaCO2 set point
  - a) metabolic acidosis due to an impaired stroke volume response to exercise
  - b) exercise-induced hypoxemia
  - c) sympathetic system over-activation
  - d) increased stimulation of blood pressure-responsive receptors in the pulmonary vasculature

(2) abnormal dynamic ventilatory mechanics

(3) increased neuromechanical uncoupling of the respiratory system

(4) increased limbic system activation (distress, fear, panic)

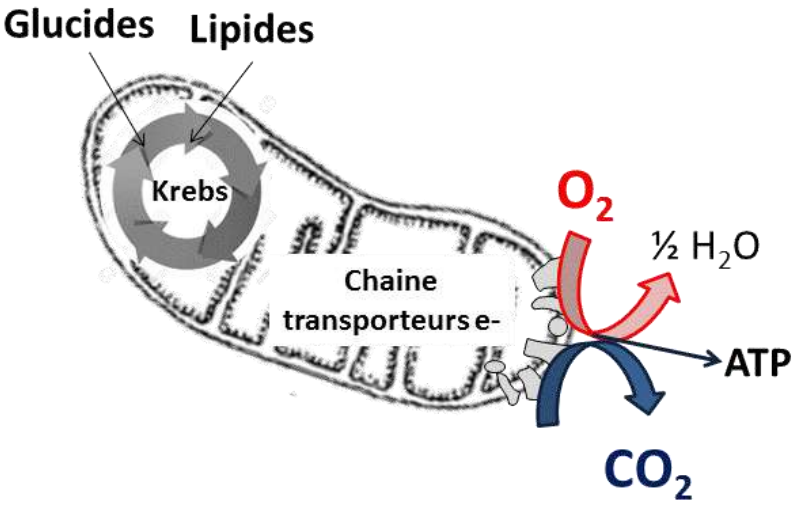
Laveneziana P, Eur Respir J 2013

L'EXERCICE PHYSIQUE

=Tout mouvement corporel produit par le muscle squelettique, induisant une dépense énergétique> DE repos

Caspersen et al. *Public Health Rep.* 1985

Mise en jeu des filières énergétiques



Les cellules synthétisent l'ATP par 3 processus :

La voie aérobie qui fait intervenir l'O2 :

1. Le système oxydatif : ce système fait appel à l'oxydation des nutriments (glucides, lipides, protéines) en présence de l'O2 pour la production d'énergie nécessaire à la resynthèse de l'**ATP**. C'est un processus aérobie

La voie anaérobie qui ne fait pas intervenir l'O2 :

2. Le système ATP-CP : l'**ATP** est renouvelé grâce à l'énergie fournie par la réserve cellulaire de CP. C'est un processus anaérobie alactique

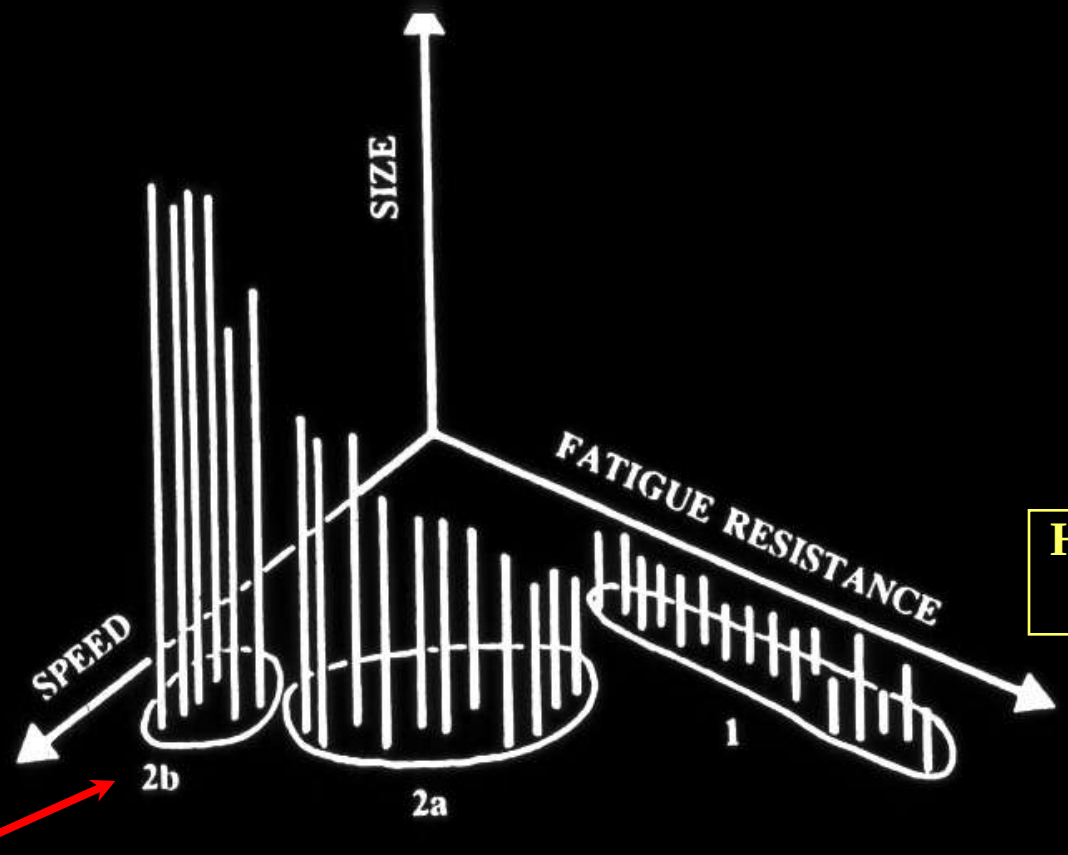
3. Le système glycolytique : c'est un nutriment énergétique, le glucose (apporté par la digestion des aliments) qui produit l'énergie nécessaire à la resynthèse de l'**ATP**. C'est un processus anaérobie lactique.

- Système oxydatif
  - Glycolyse aérobie
    - Incorporation de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs qui est couplé à la chaîne de transport des électrons
    - **Énergie libérée:**
      - **Glycogène ATP ++++++++++**
      - **Glucose ATP +++++++++**

- Glycolyse anaérobie
  - Glycogène musculaire → glucose 6 phosphate glucose
  - Formation d'acide pyruvique transformé en acide lactique qui est transformé en lactate
  - **1 molécule de glycogène → peu ATP**
  - **1 molécule de glucose → peu ATP**

SKELETAL MUSCLE

High force generation



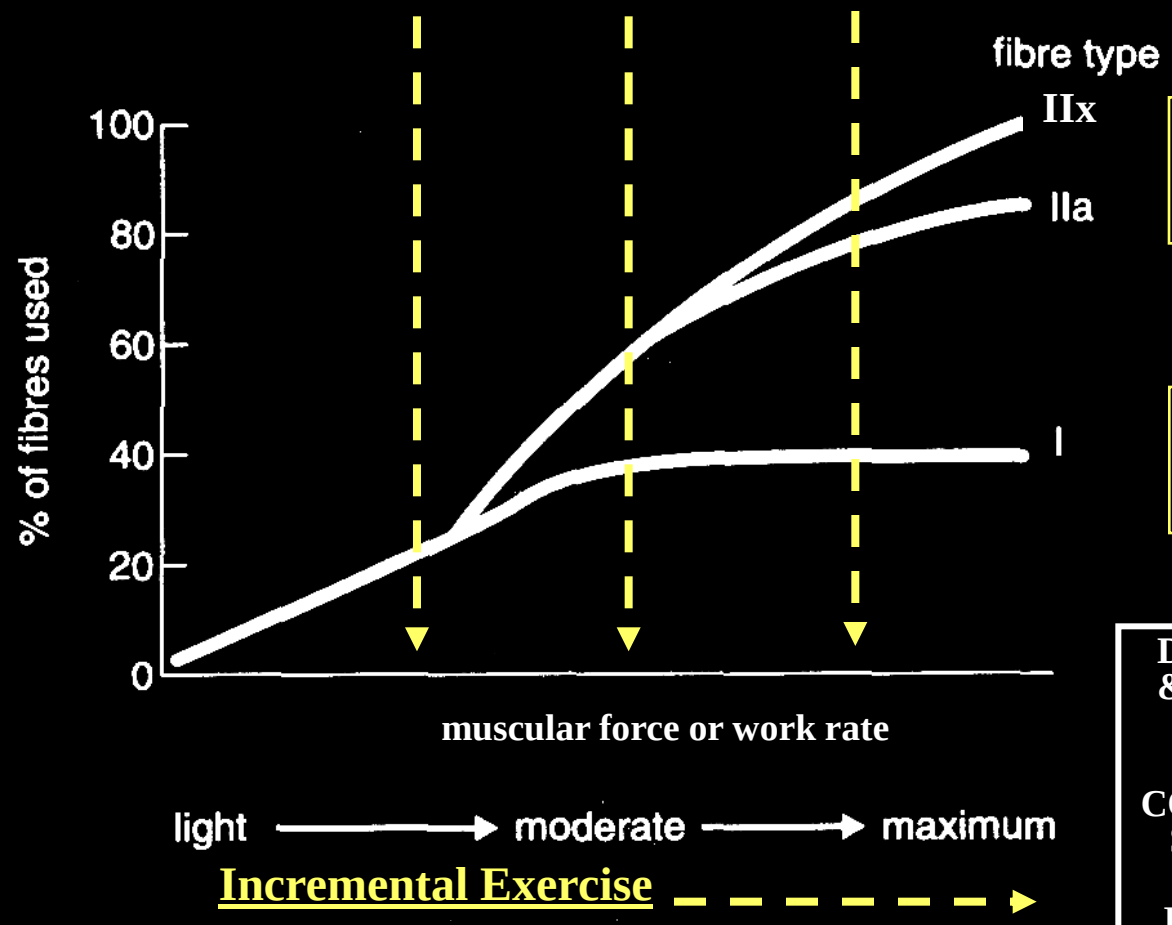
High glycolytic capacity

High oxidative capacity

Fig. 4.6 Contractile properties of motor units. The size, speed and fatigue resistance of different types of motor unit, as defined by their histochemical properties.

Modified from Jones DA & Round JM. Skeletal Muscle in Health and Disease: A Textbook of Muscle Physiology. Manchester Univ Press, 1990.

Constant Work-Rate Exercise



High force-generation; high glycolytic capacity

Low force-generation; high oxidative capacity

Decrd. proportion of Type 1 & incrd. proportion of Type 2x fibres (with loss of oxidative capacity):

COPD (Whittom et al. Med Sci Sports Exerc 30:1467-1474, 1998)

PAH (Mainguy et al. Thorax 65:113-117, 2010)

Modified from Maughan R, Gleeson M & Greenhaff PL. Biochemistry of Exercise and Training, Oxford University Press, 1977.

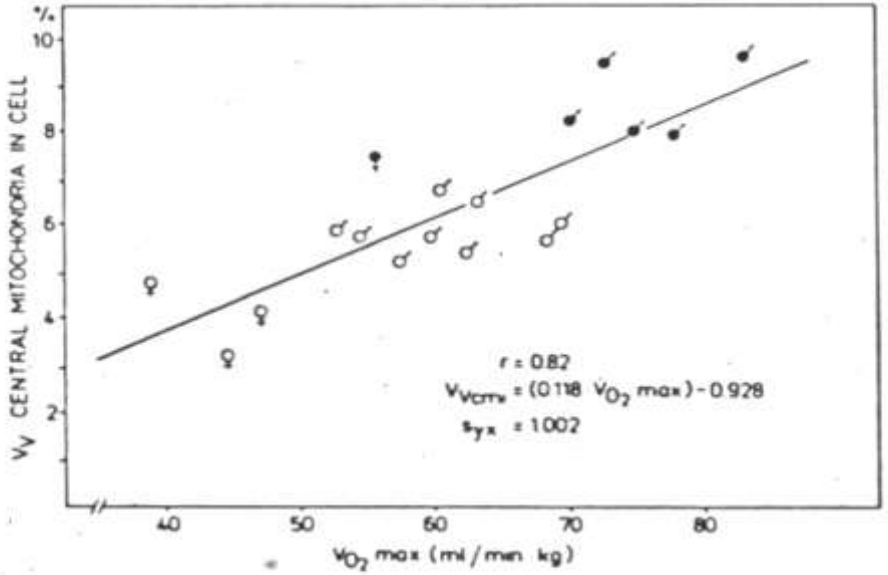
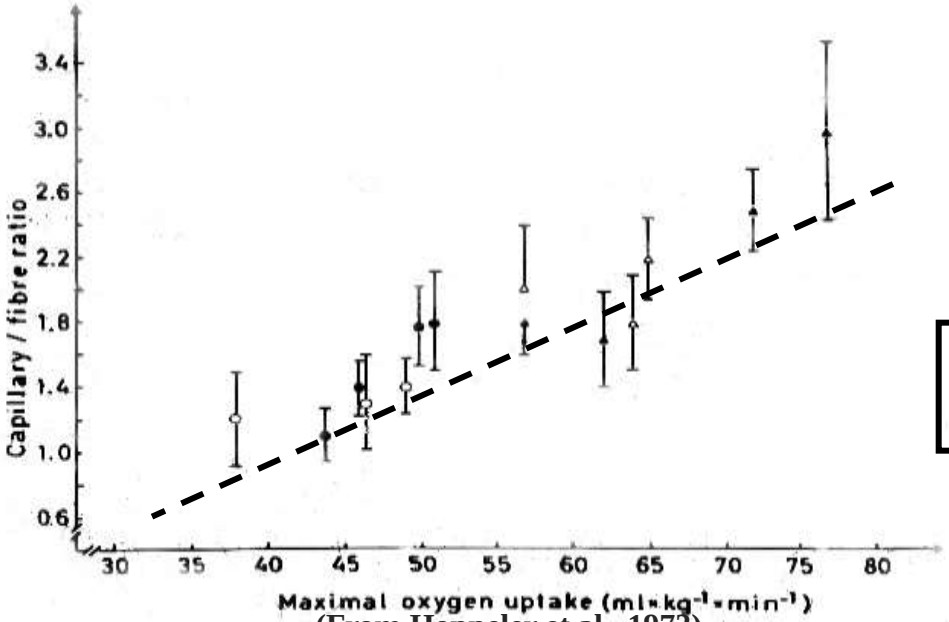


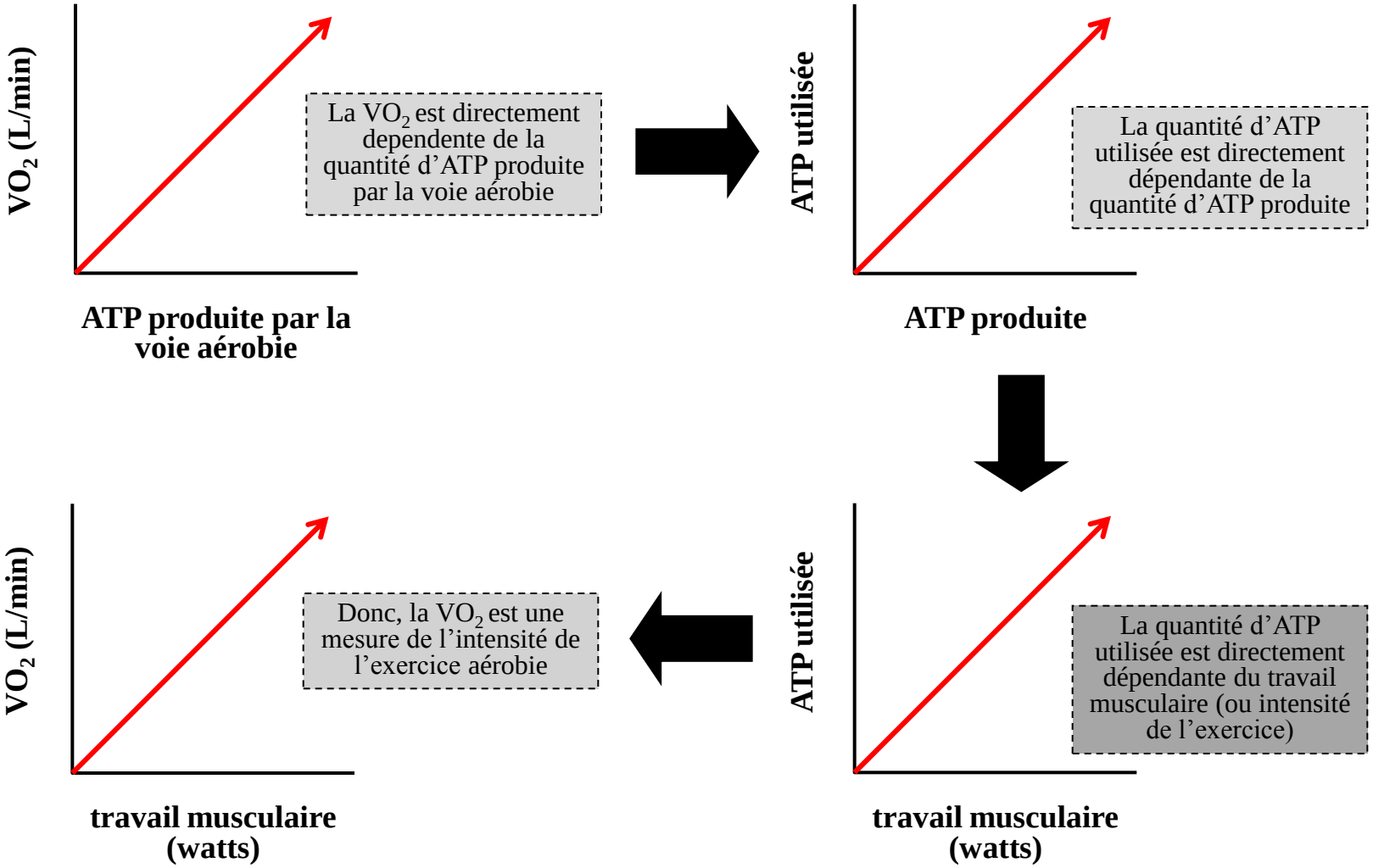
Fig. 5.11 The volume density of mitochondria in leg muscle cells is proportional to $\dot{V}_{O_2}$max in a population of untrained (open circles) and trained (full circles) humans. (From Hoppeler et al., 1973.)

COPD: ↓ (Gosker et al. Eur Respir J 30: 73-79, 2007)

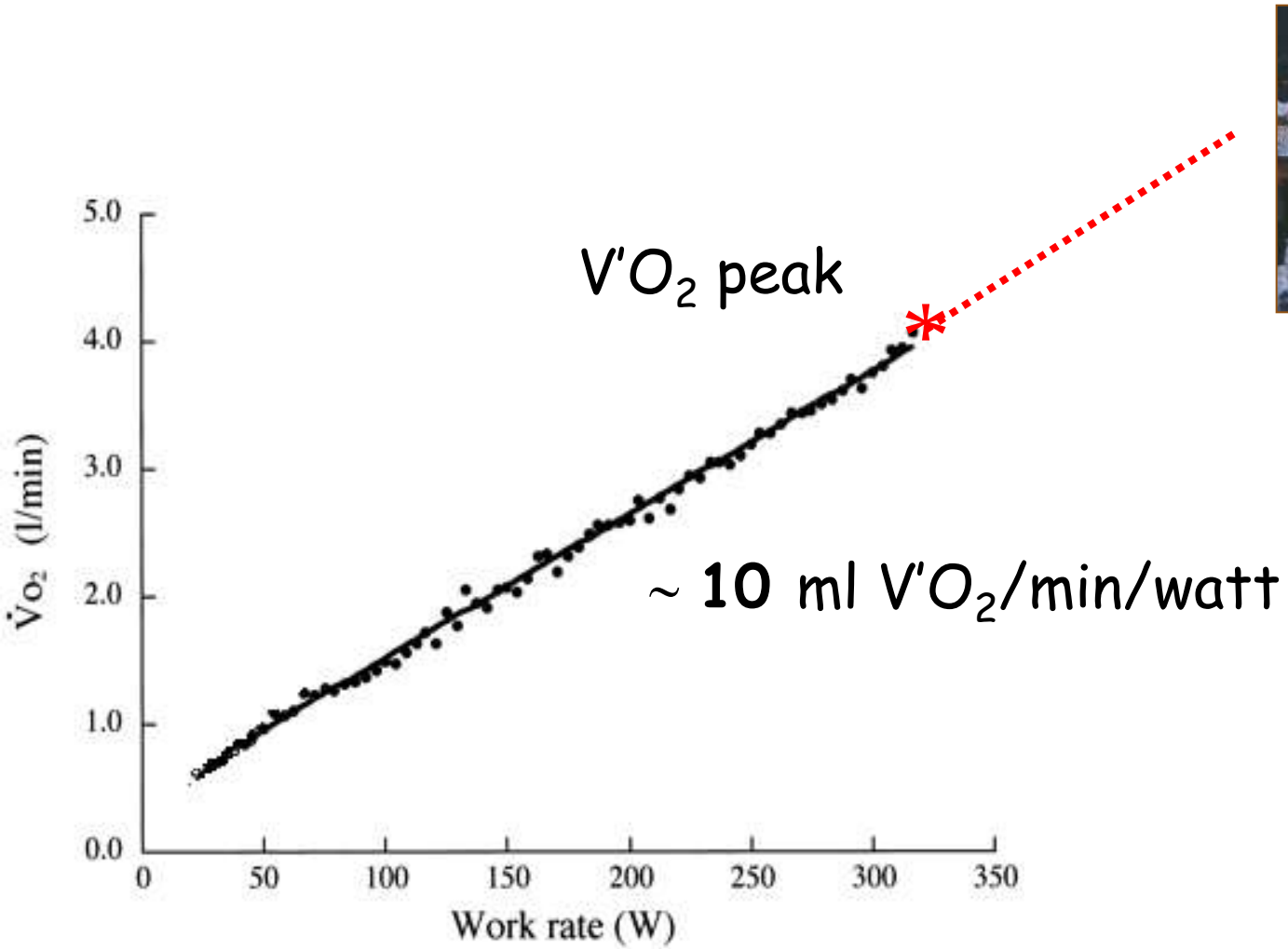


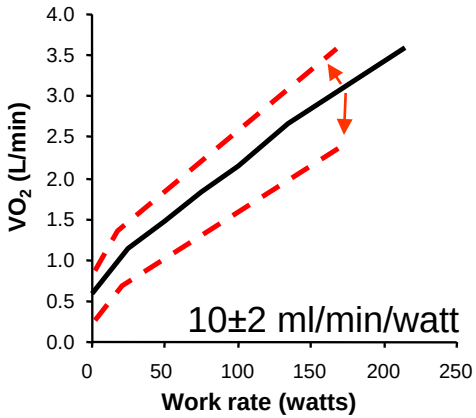
(From Hoppeler et al., 1973)

COPD : ↓ (Whittom et al. Med Sci Sports Exerc 30:1467-1474, 1998)


VO2 (L/min)
ATP produite par la voie aérobie
La VO2 est directement dependente de la quantité d'ATP produite par la voie aérobie
ATP utilisée
ATP produite
La quantité d'ATP utilisée est directement dépendante de la quantité d'ATP produite
ATP utilisée
travail musculaire (watts)
La quantité d'ATP utilisée est directement dépendante du travail musculaire (ou intensité de l'exercice)
VO2 (L/min)
travail musculaire (watts)
Donc, la VO2 est une mesure de l'intensité de l'exercice aérobie

$V'O_2$ – Workrate relationship

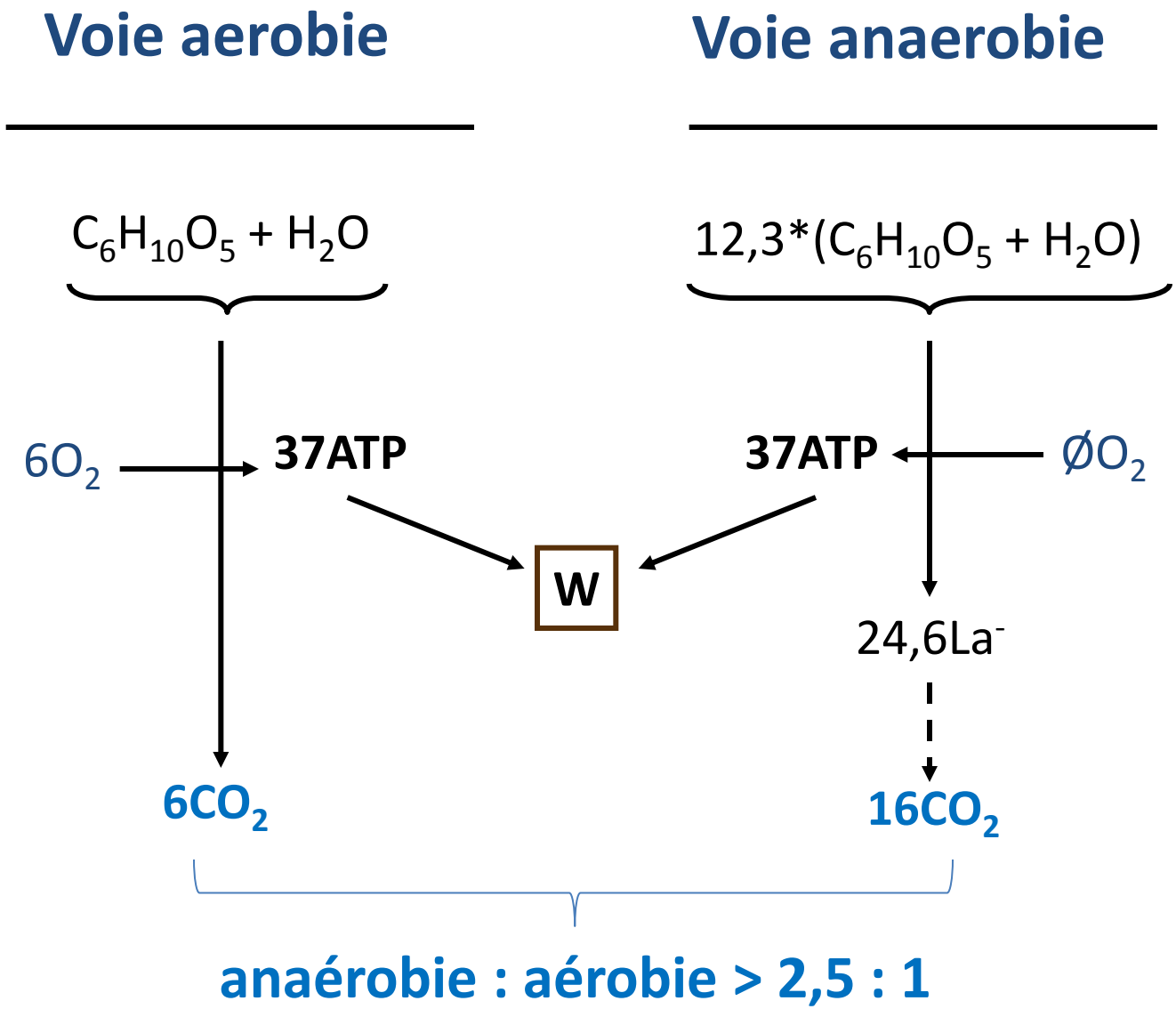


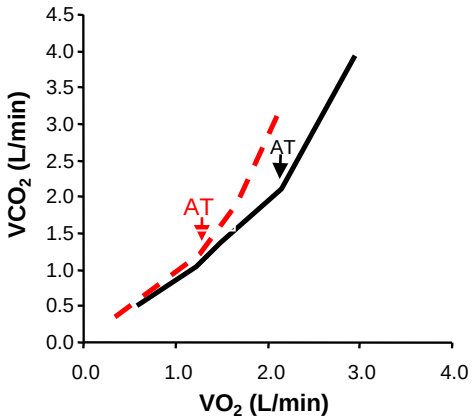


Obesity
↓ Type I fibers
↑ Type II fibers

↓ Q
Low body weight
Mitochondrial myopathies
↓ Hb

PRODUCTION DE CO_2





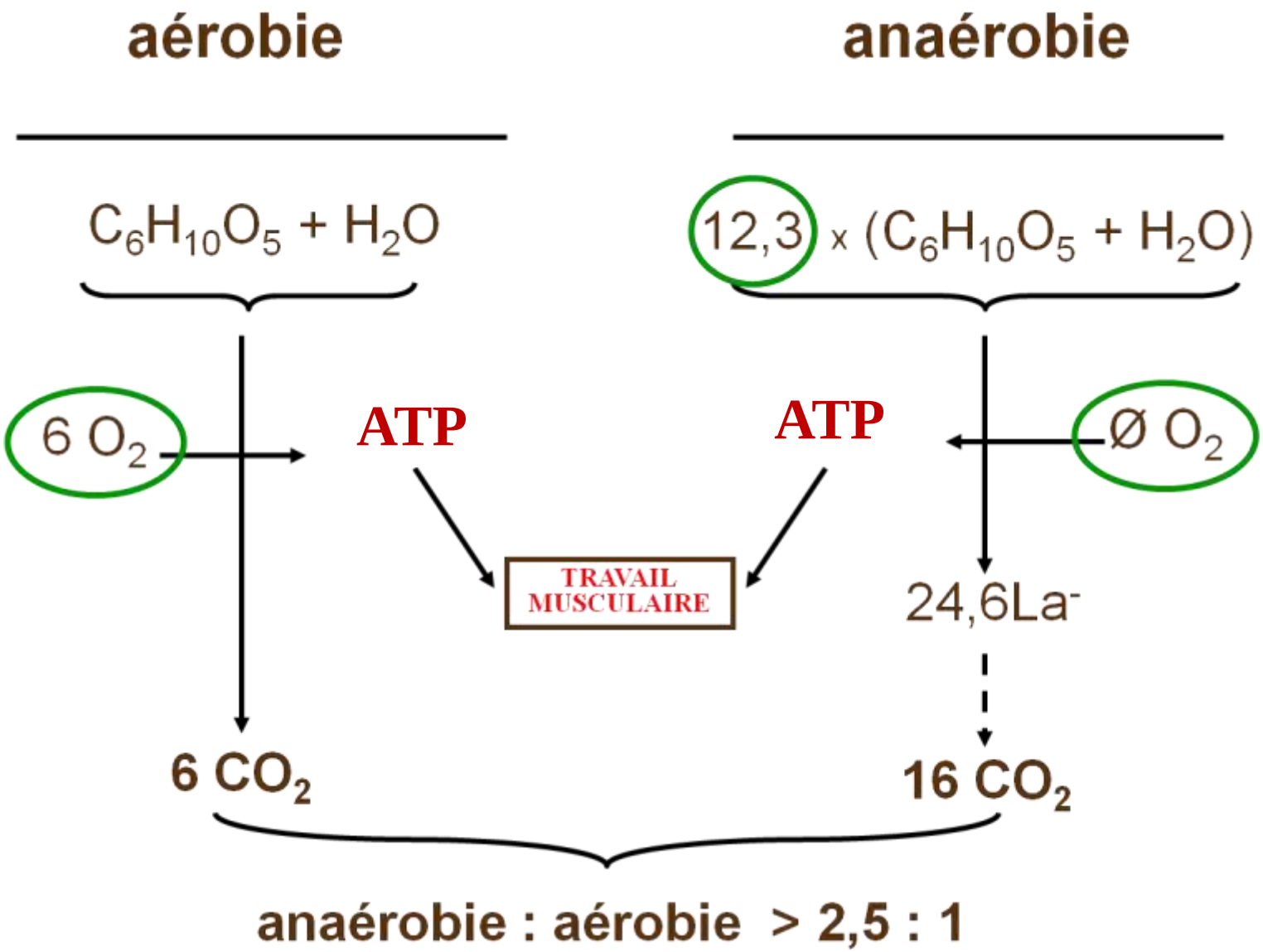
Deconditioning

↓ Q

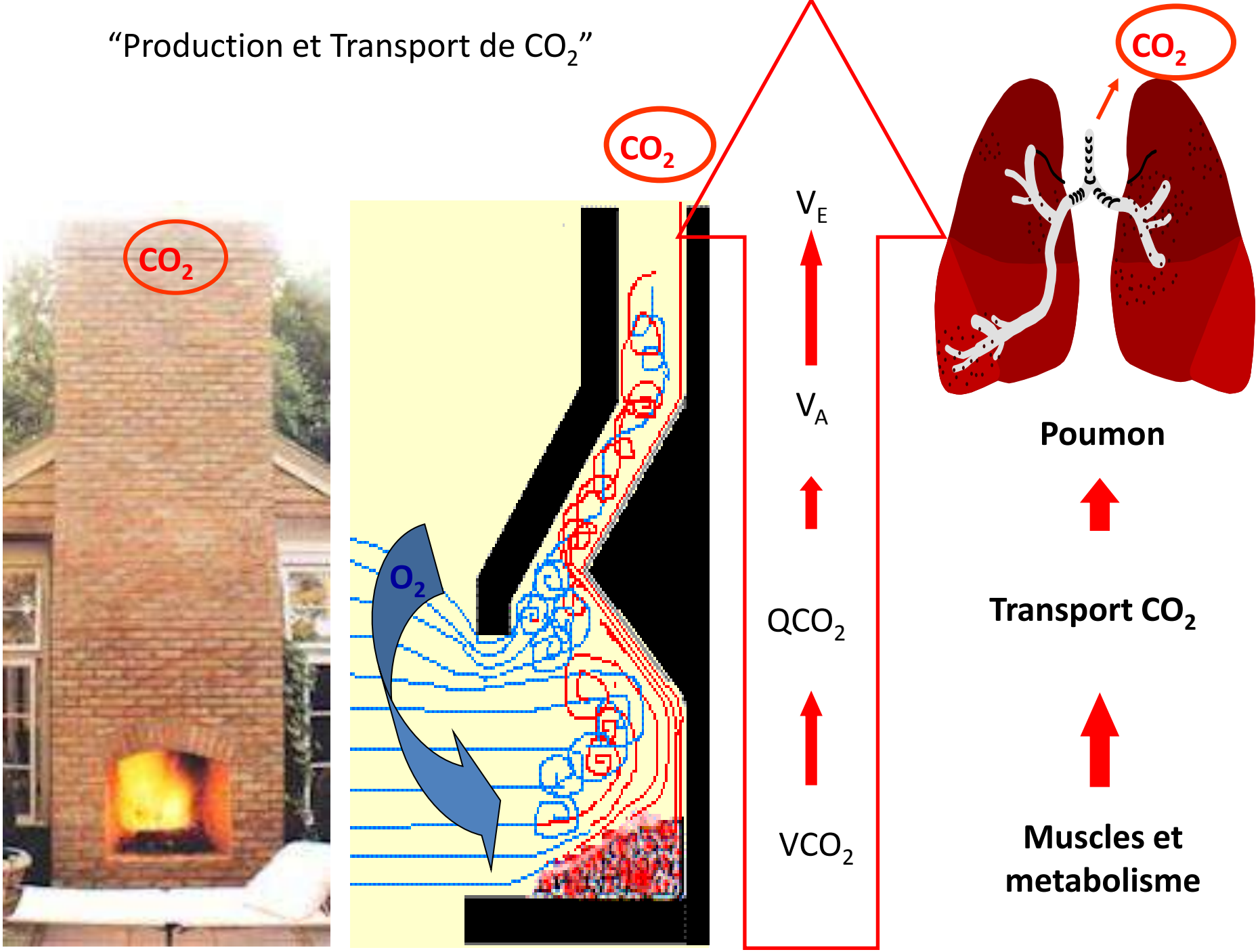
Mitochondrial myopathies

↓ Hb, COHb

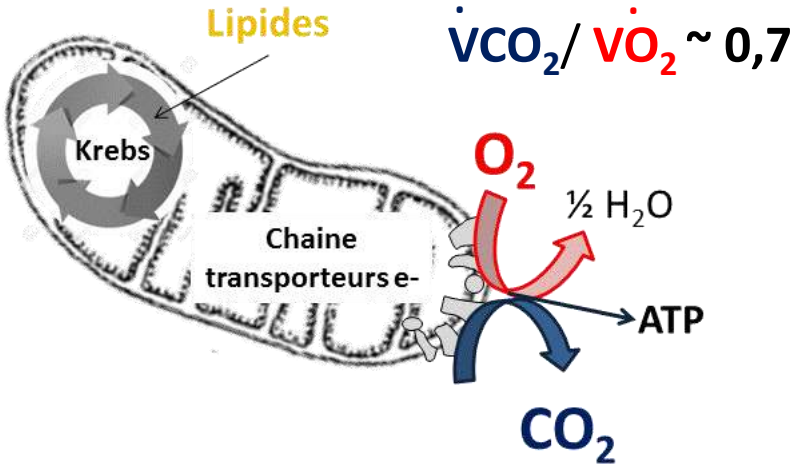
PRODUCTION DE CO_2

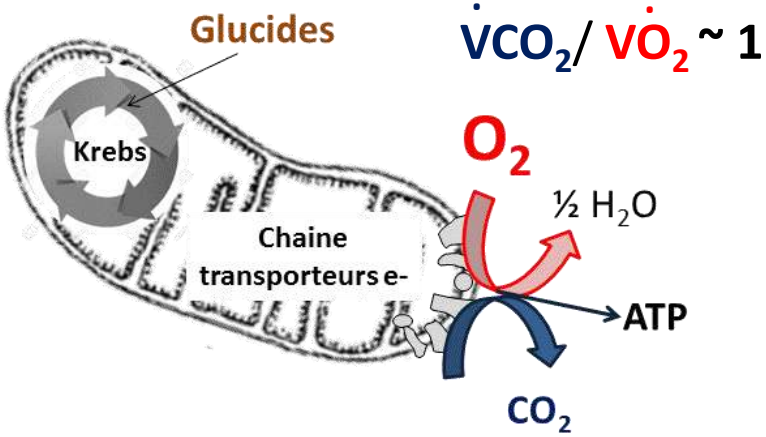


“Production et Transport de CO_2”

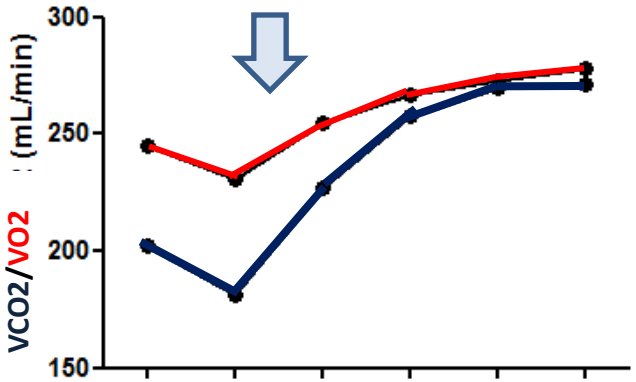


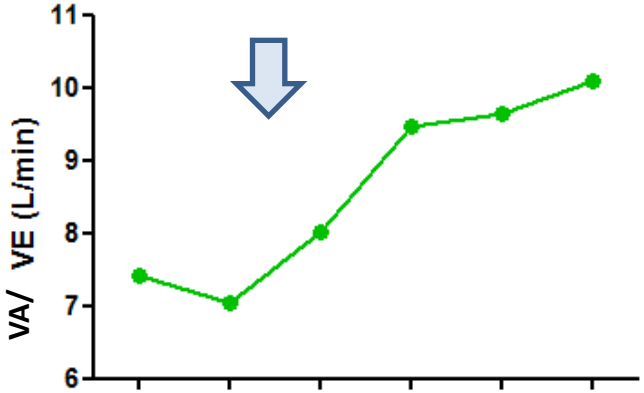
Expérience: Augmenter la $\dot{V}CO_2$





Ingestion de 75 g de sucre

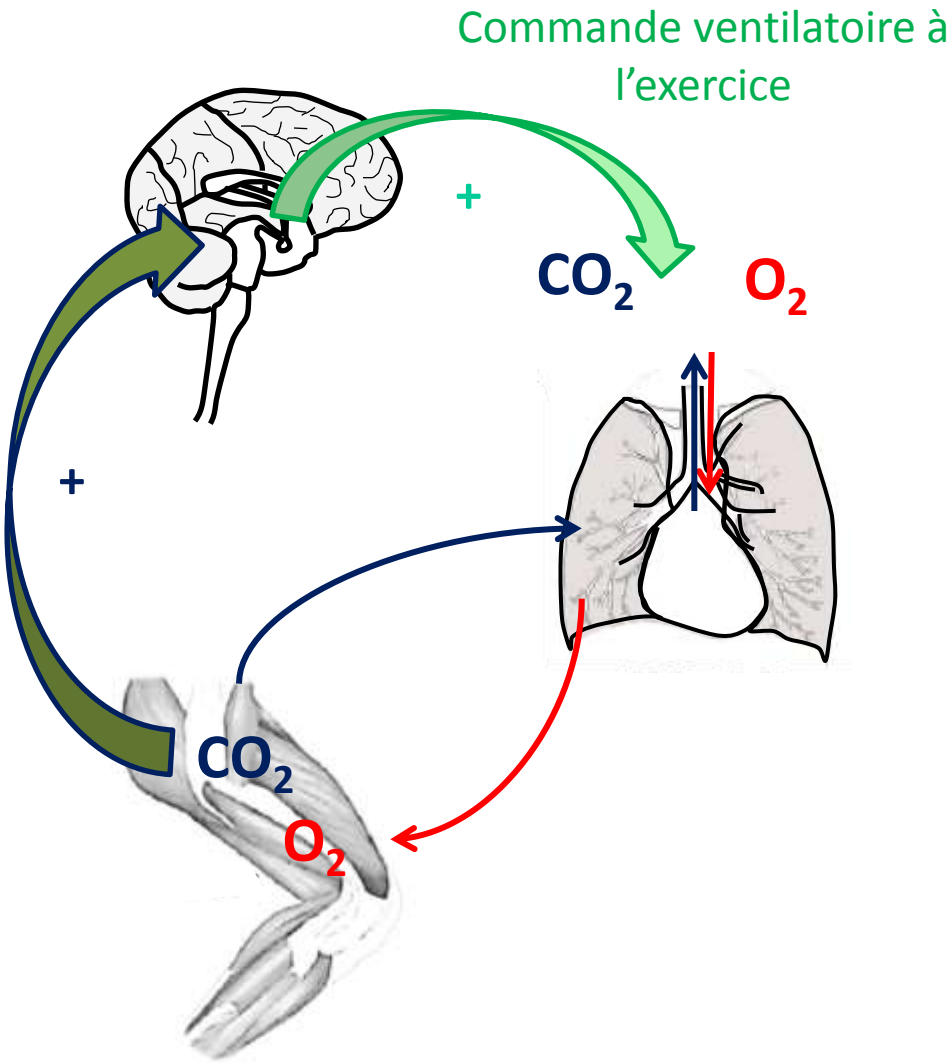




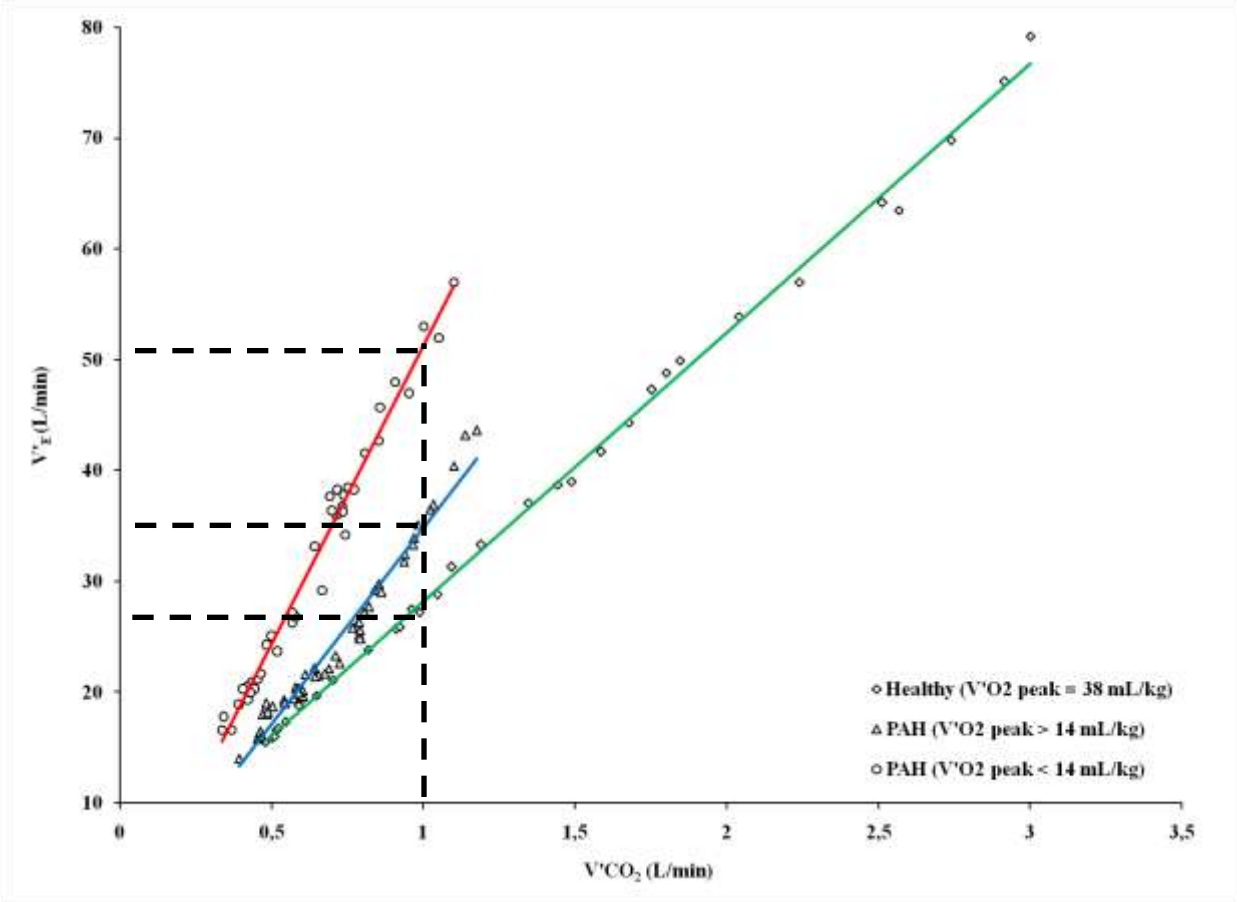
D'après Douglas CG, Priestley JG. *J Physiol*. 1924

La $\dot{V}CO_2$ cause l'élévation de la VE / VA

La $\dot{V}CO_2$ cause l'élévation de la VE à l'effort

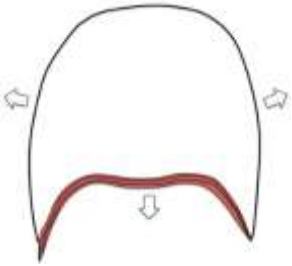


Ventilatory response

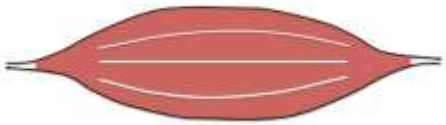


Laveneziana P, Eur Respir J 2013
Laveneziana P, Montani D, et al Eur Respir J 2014

Expiratory flow-limitation → Dynamic Hyperinflation
↑ Ventilatory muscle mechanical loading
Mechanical constraints on tidal volume expansion

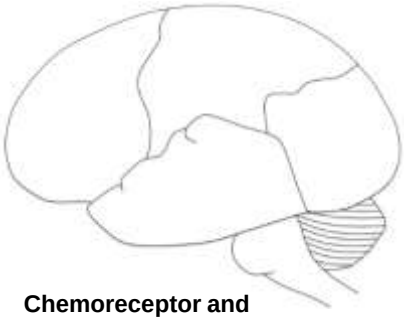


Metabolic demand

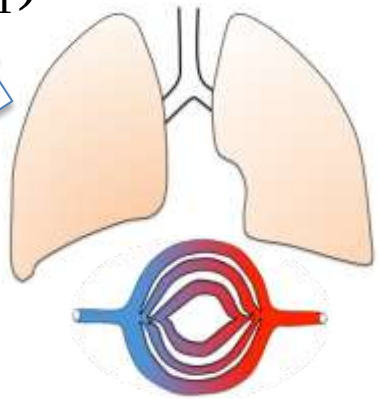


$$V'_E = \frac{863 * V'CO_2}{PaCO_2 * (1 - V_D/V_T)}$$

CO_2 set-point



Chemoreceptor and
Ergoreceptor Reflexes

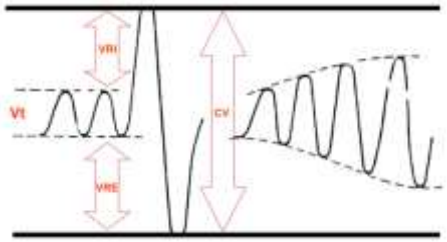


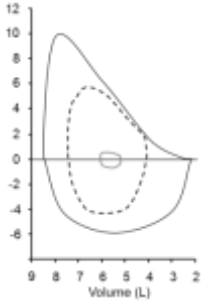
Alveolar-capillary gas diffusion
V_A/Q inequality
Breathing pattern (V_T and RR)

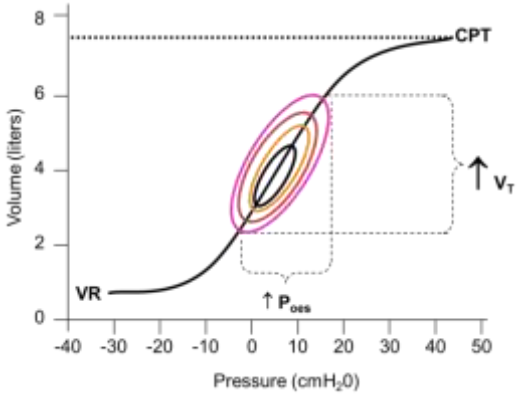
Laveneziana P, Eur Respir J 2018

↑ ventilation minute $V_E = V_T \times FR$

mécanique respiratoire







échanges gazeux

VE (débit ventilatoire) = Vt (volume courant) × Fr (fréquence respiratoire)

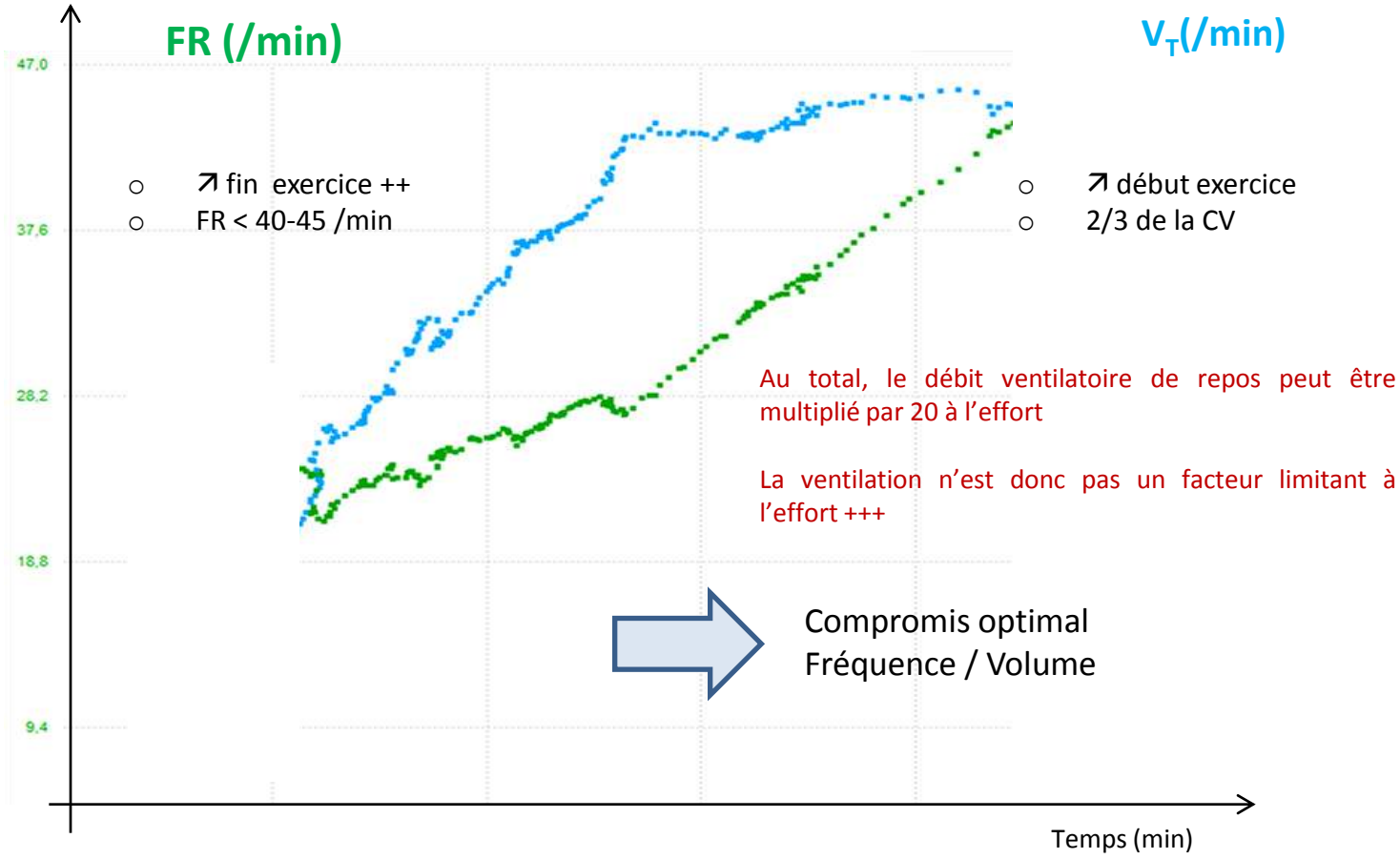
Il est égal à 5 à 8 litres / minute au repos (pour une température de 37° C, et une pression atmosphérique avec saturation complète en vapeur d'eau)

En début d'exercice à charge croissante (intensité faible), c'est le volume courant (autour de 500 à 600 ml au repos), qui va augmenter et ceci jusqu'à 4 fois le volume courant de repos

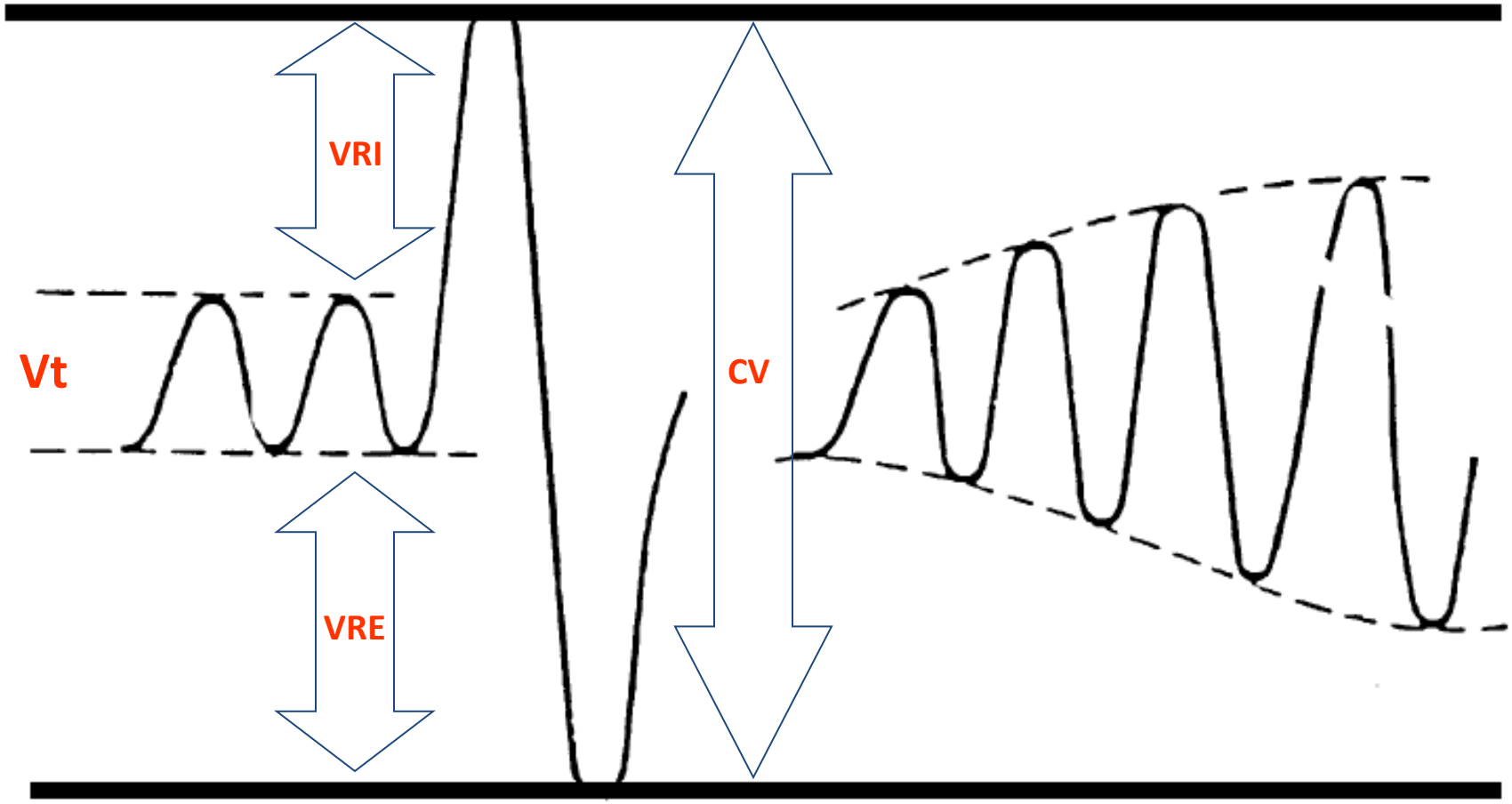
Cette adaptation est permise par l'utilisation des volumes de réserve.

En fin d'exercice (intensité élevée), c'est <u>la fréquence respiratoire</u> qui augmente dans un rapport de 4 à 5 (10 à 16 cycles / minute au repos → 12 à 40 / minute à l'effort)

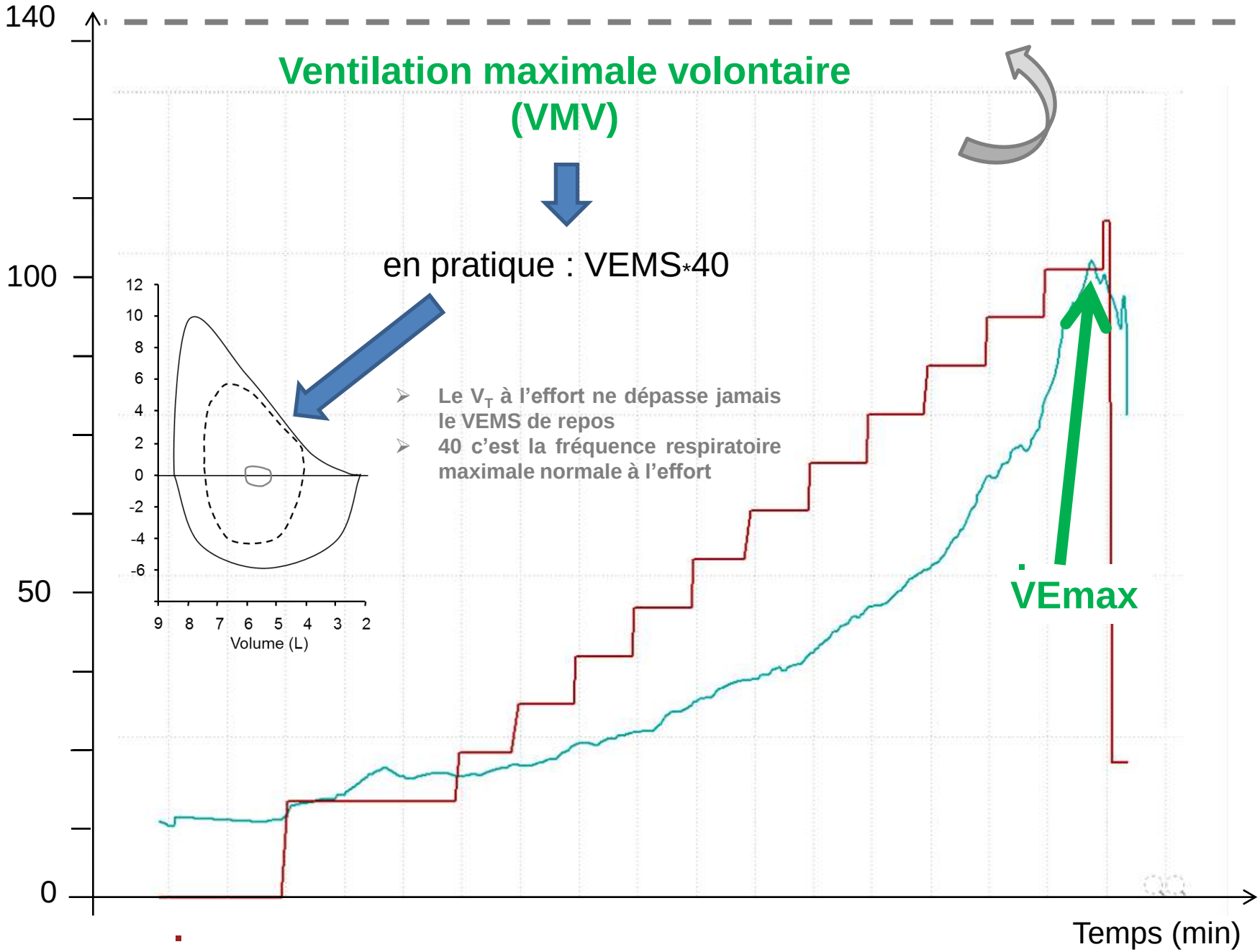
- ceci grâce au raccourcissement du temps inspiratoire et surtout expiratoire



V_T augmente au dépend des réserves inspiratoire (+++) et expiratoire (+)
pic de V_T limité à 60-70 % CV

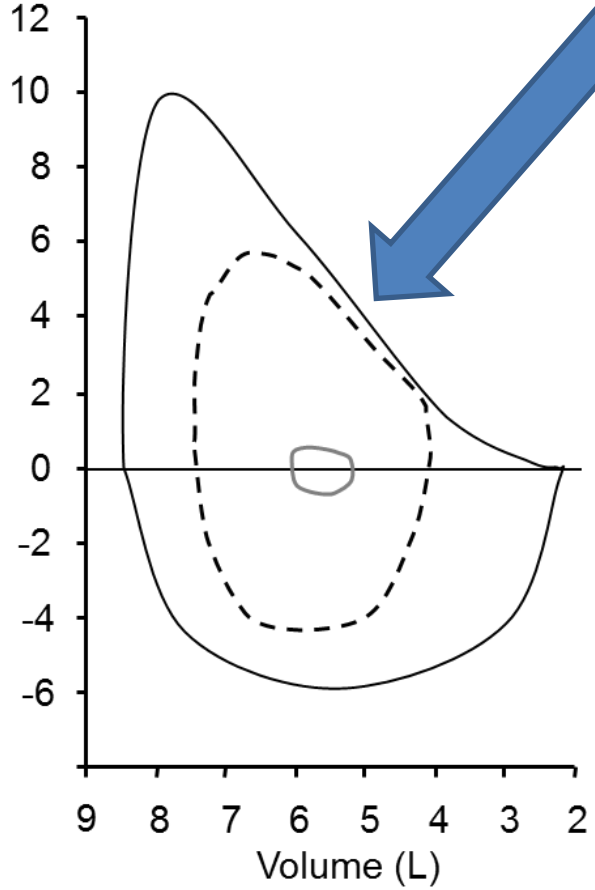


Repos **Effort**



$\dot{V}E$ max < Ventilation maximale Volontaire

Tiffeneau R, Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. Paris Méd 1947; 37: 624–628.



CPUE (Capacité pulmonaire utilisable à l'effort), 1947

VEMS (volume expiratoire maximum seconde), Paris 1954

FEV_1 (forced expiratory volume in one second), 1957 British Thoracic Society

Exertional V_T < resting FEV_1

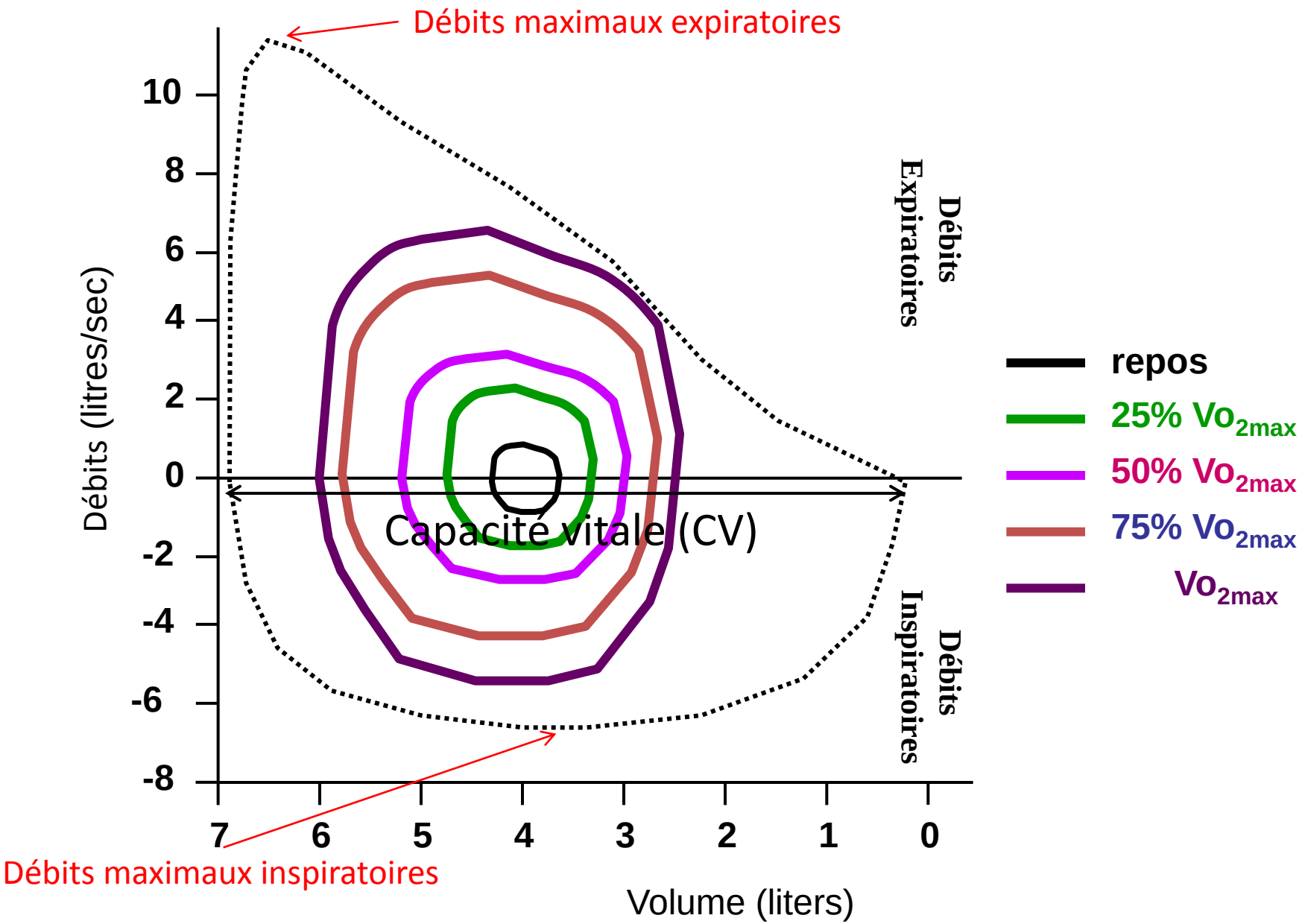
ADAPTATION VENTILATOIRE EXERCICE

✓ Réserve ventilatoire :

$$\frac{VMV - \dot{V}Emax}{VMV} \times 100 = 15\text{-}20\,\%$$

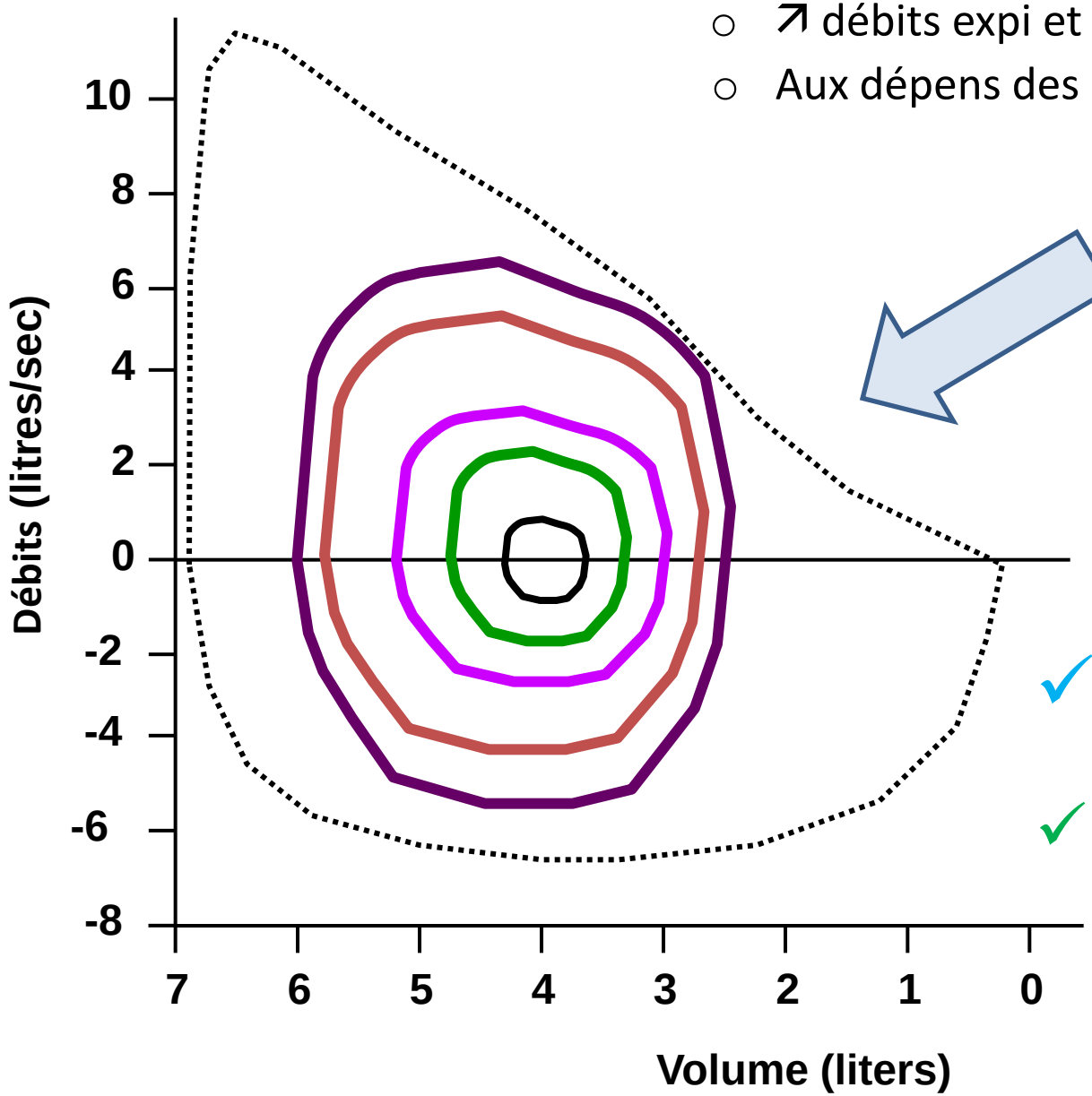
Capacité pulmonaire maximale non atteinte
= Ventilation non limitante

DÉBITS VENTILATOIRE À L'EXERCICE



DÉBITS VENTILATOIRE À L'EXERCICE

- ↗ débits expi et inspiratoires
- Aux dépens des réserves inspi. et expi.

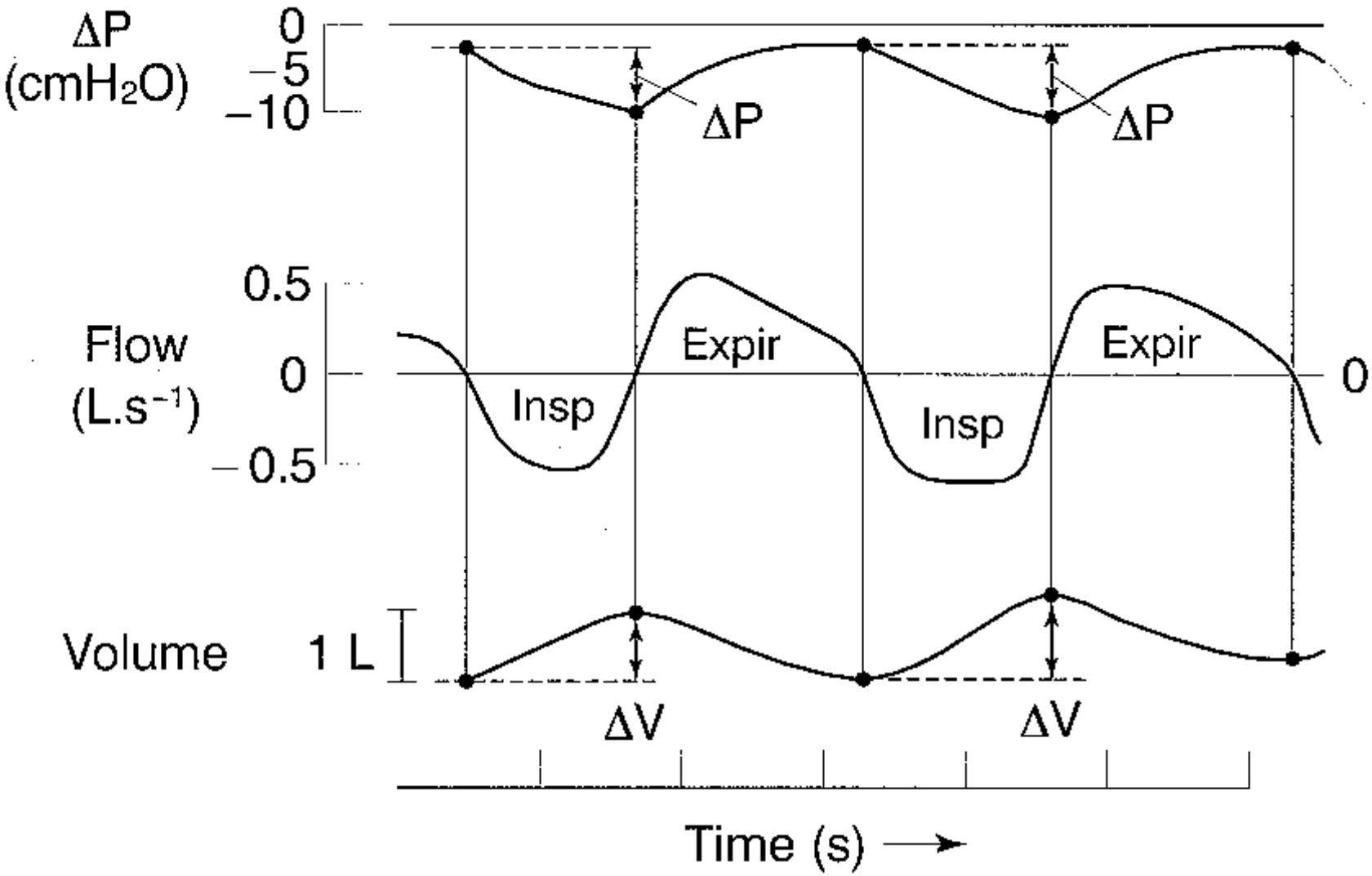


✓ V_T CV non atteinte

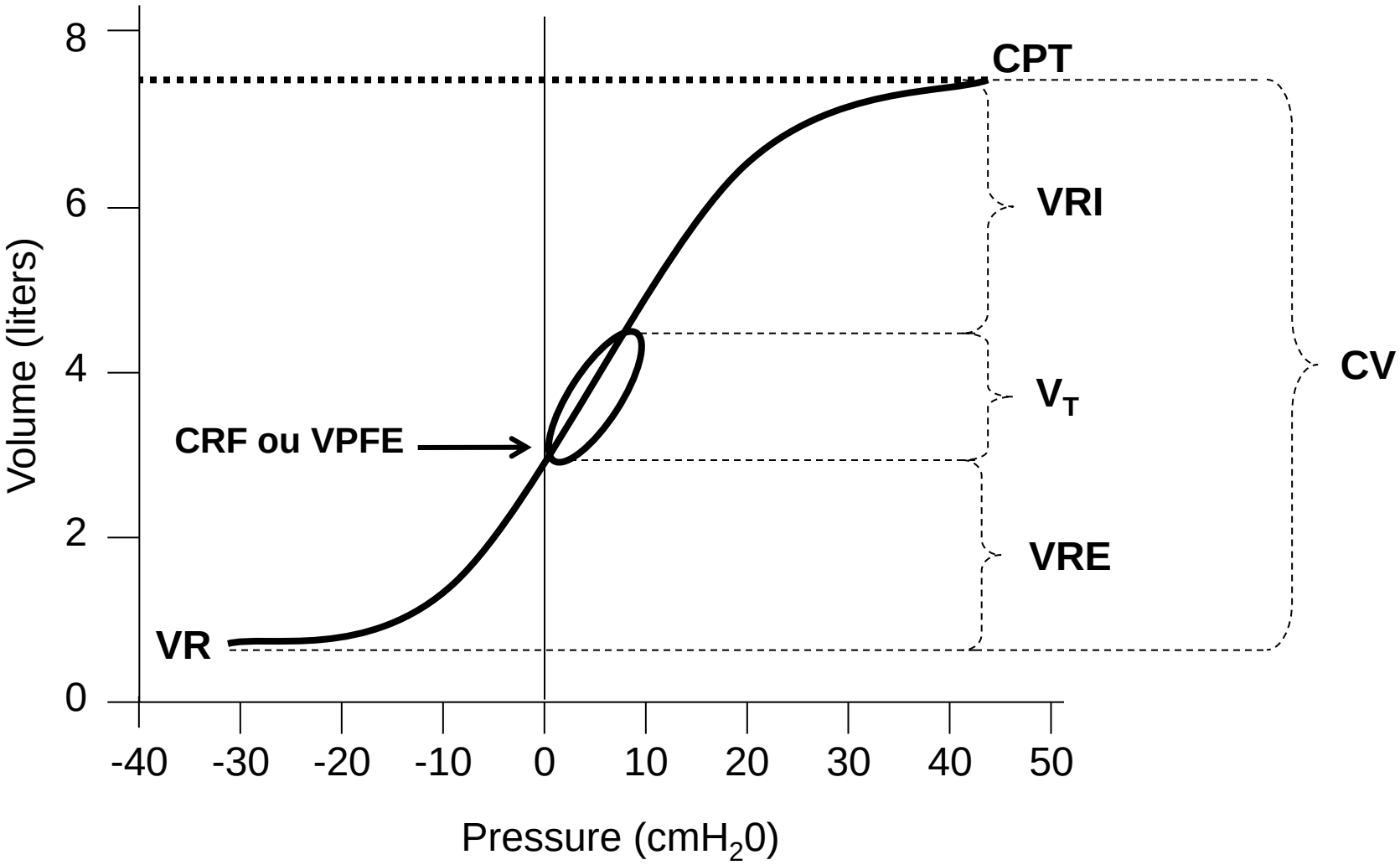
✓ FR Débits maximaux non atteints

Ventilatory Mechanics: Healthy

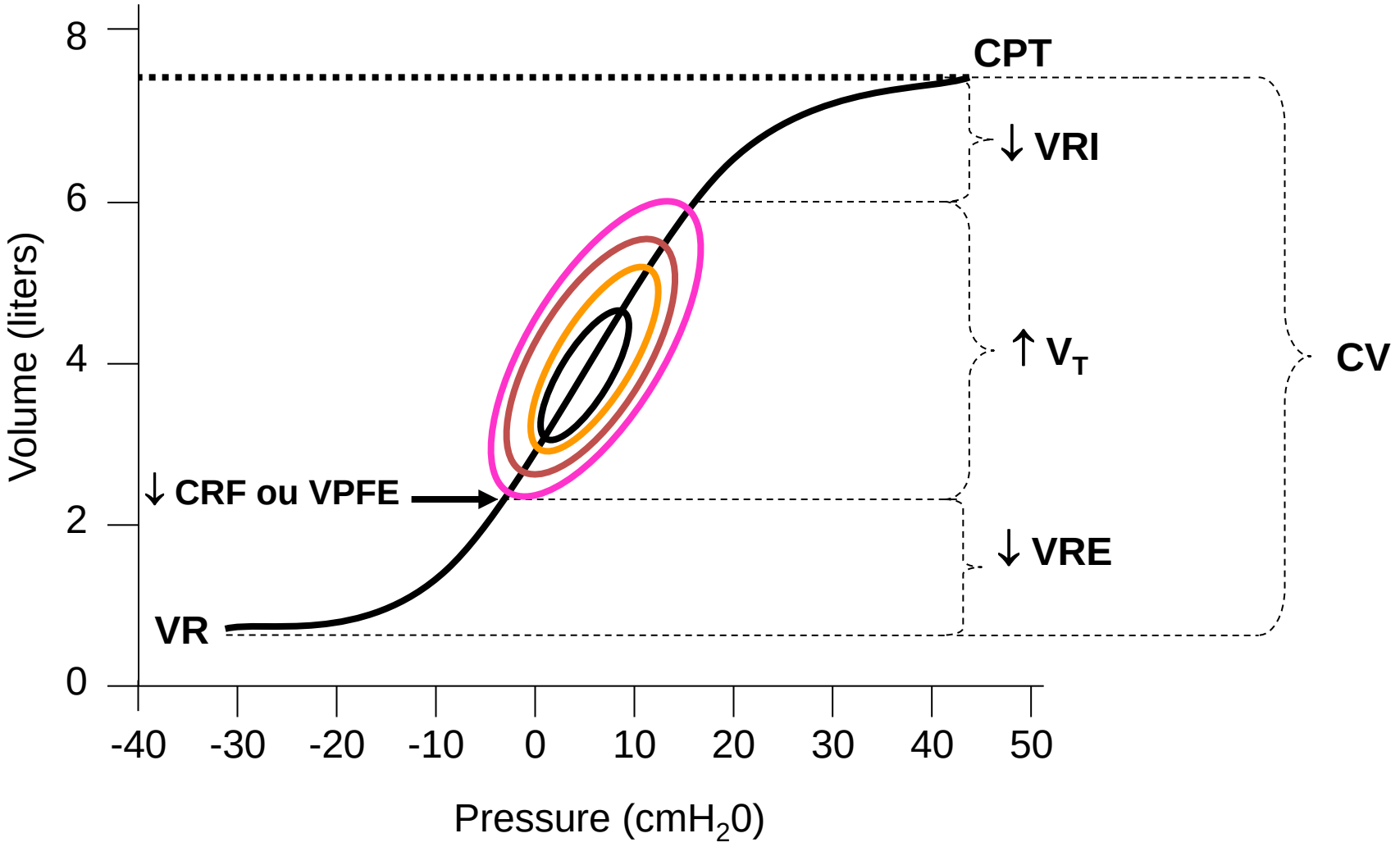
Esophageal balloon



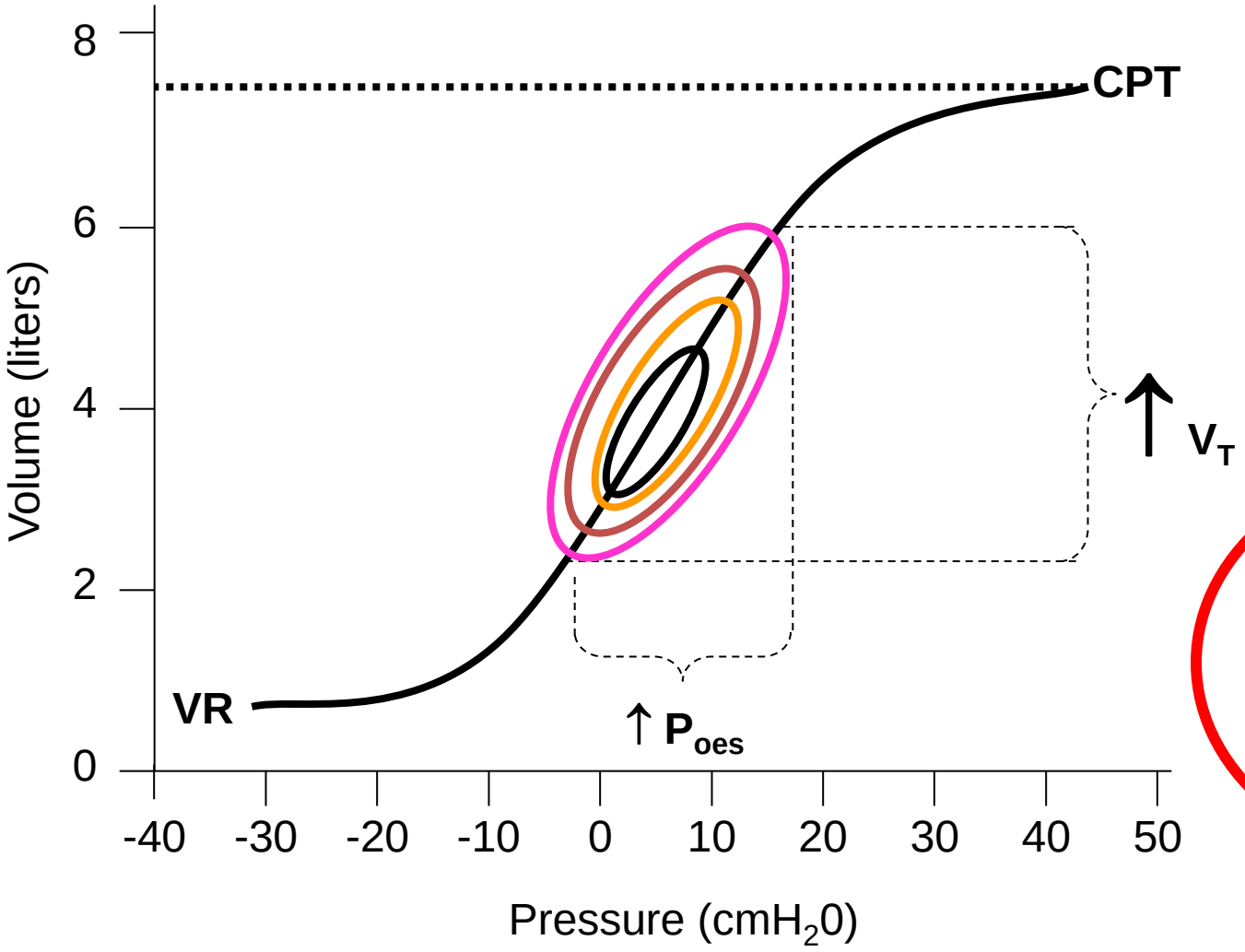
Pressure-volume relationships of the respiratory system: REST



Pressure-volume relationships of the respiratory system: control of operating lung volumes during progressive exercise



sujet sain

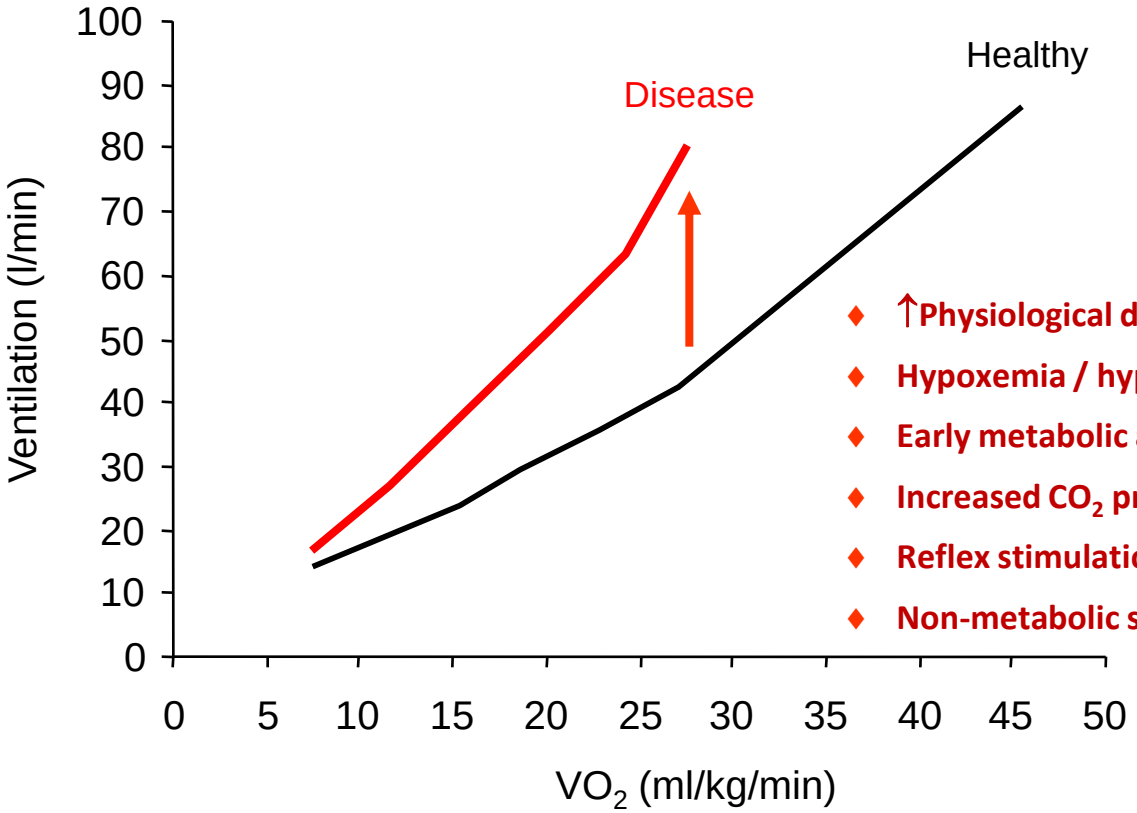


Réponse ventilatoire mécanique suffisante ou adapté à l'effort demandé

Laveneziana P et al, RESPNB 2014

Ventilatory Limitation to Exercise

Excessive Ventilatory Requirement……

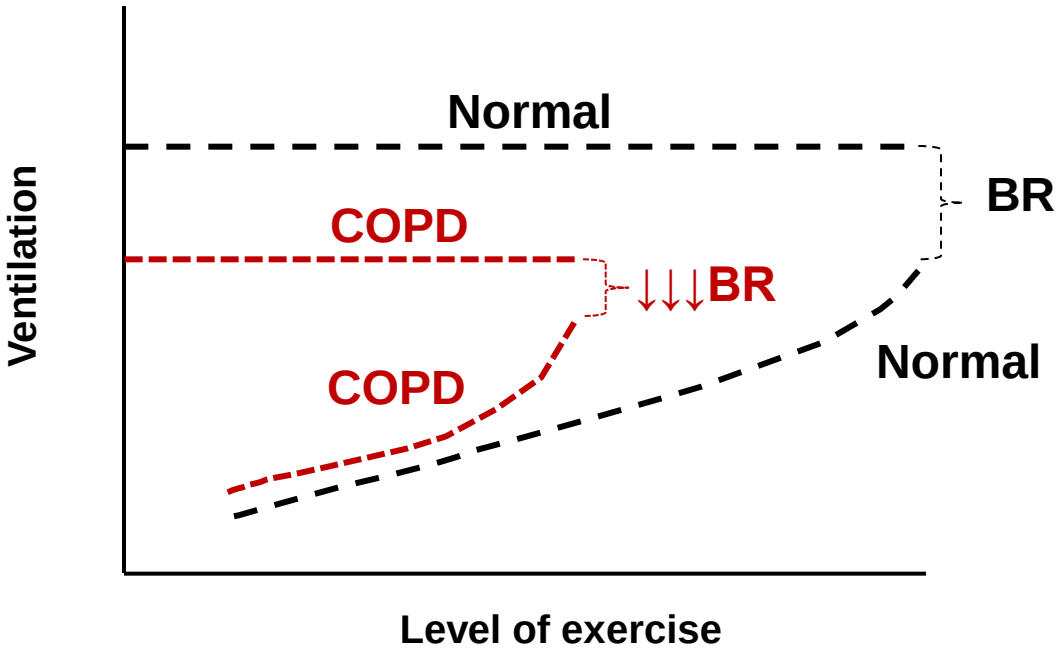


- ↑Physiological dead space
- Hypoxemia / hypercapnia
- Early metabolic acidosis
- Increased CO_2 production
- Reflex stimulation (neural)
- Non-metabolic sources

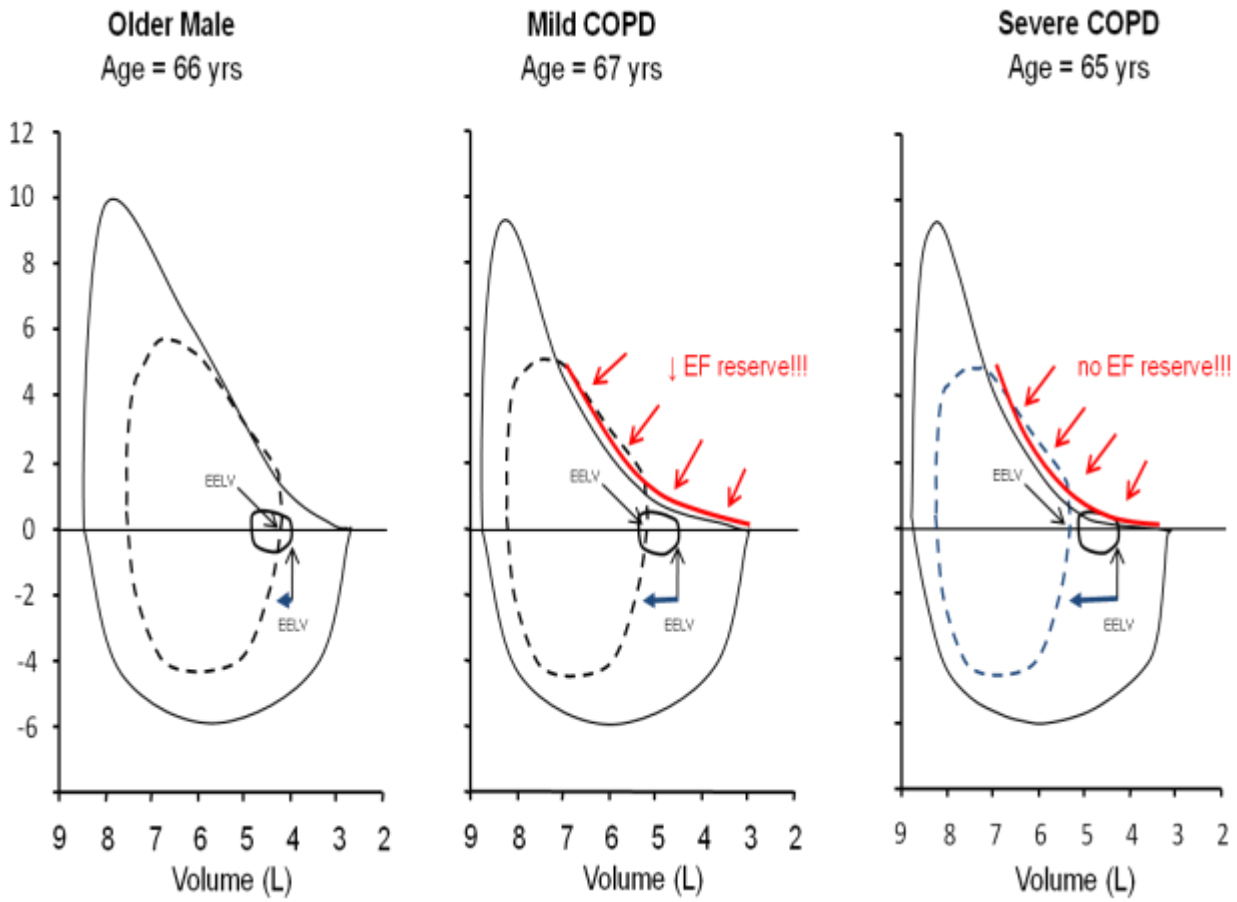
Laviolette L and Laveneziana P, Eur Respir J. 2014
Laveneziana et al, ERS Task Force 2016

Ventilatory Limitation to Exercise

….and Limited Ventilatory Capacity



Ventilatory Mechanics: Healthy vs COPD



Laveneziana P, et al. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007

- **Dynamic hyperinflation: a temporary and variable increase in end expiratory lung volume (EELV) beyond its baseline value**

- **EELV: volume of gas left in the lung at the end of a quiet breath out**

Determinants of Dynamic Hyperinflation during Exercise

- Extent of expiratory flow limitation
- Ventilatory demand
- Breathing pattern
- Resting level of hyperinflation

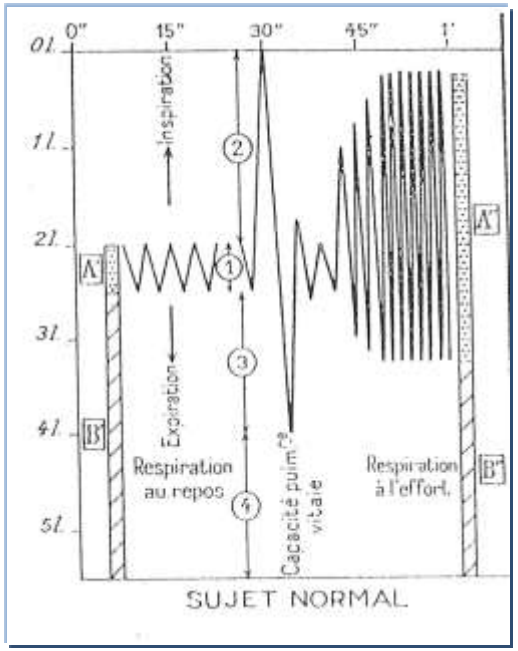
Dynamic Lung Hyperinflation

AIR CIRCULANT ET AIR CAPTIF
DANS L'EXPLORATION
DE LA FONCTION VENTILATRICE
PULMONAIRE

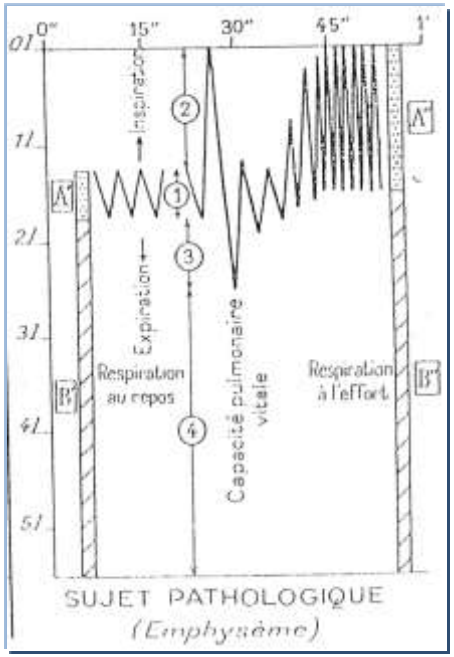
PAR

Robert TIFFENEAU et PINELLI

27 Décembre 1947



SUJET NORMAL

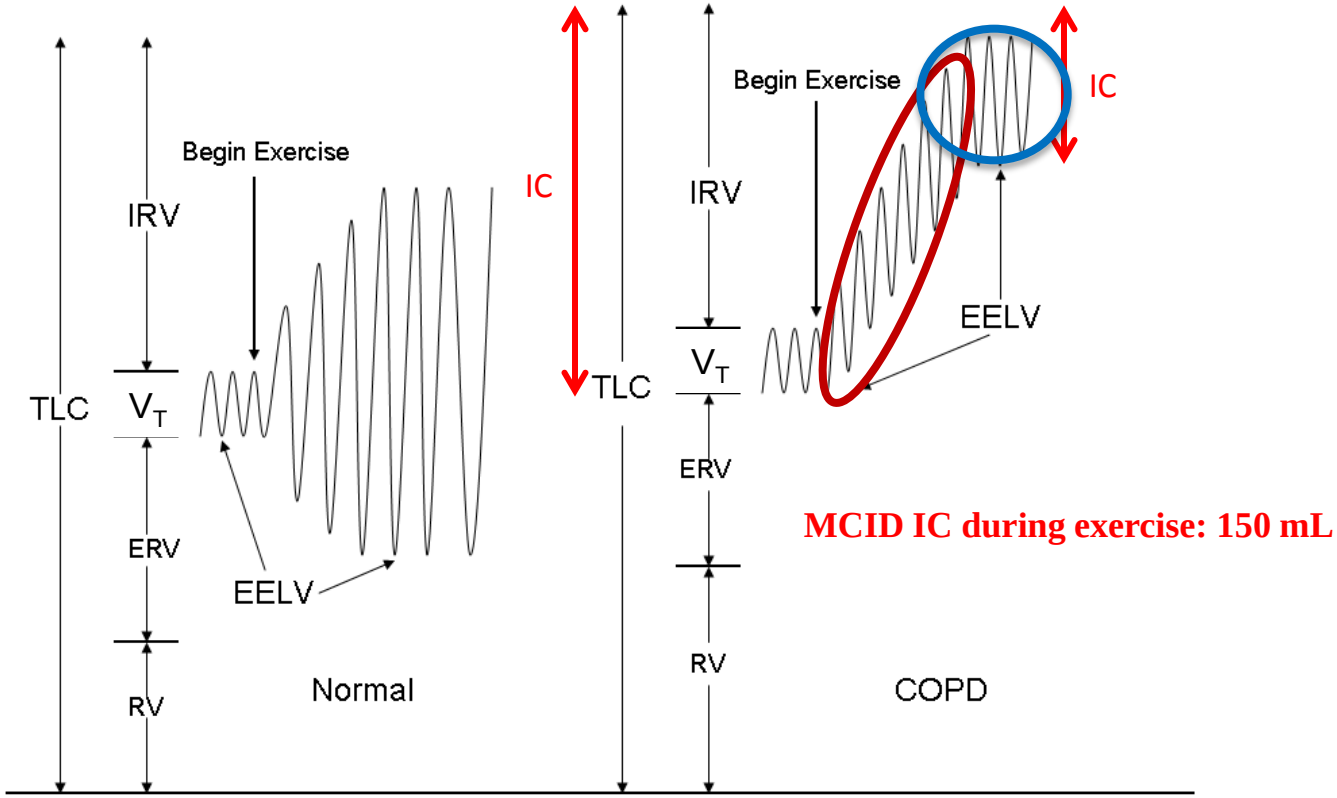


SUJET PATHOLOGIQUE
(Emphysème)

Ventilatory Mechanics: dynamic hyperinflation

- Gas dilution techniques
- Exercise body plethysmography
- Respiratory inductance plethysmography
- Optoelectronic plethysmography
- Inspiratory capacity measurements

Dynamic Lung Hyperinflation



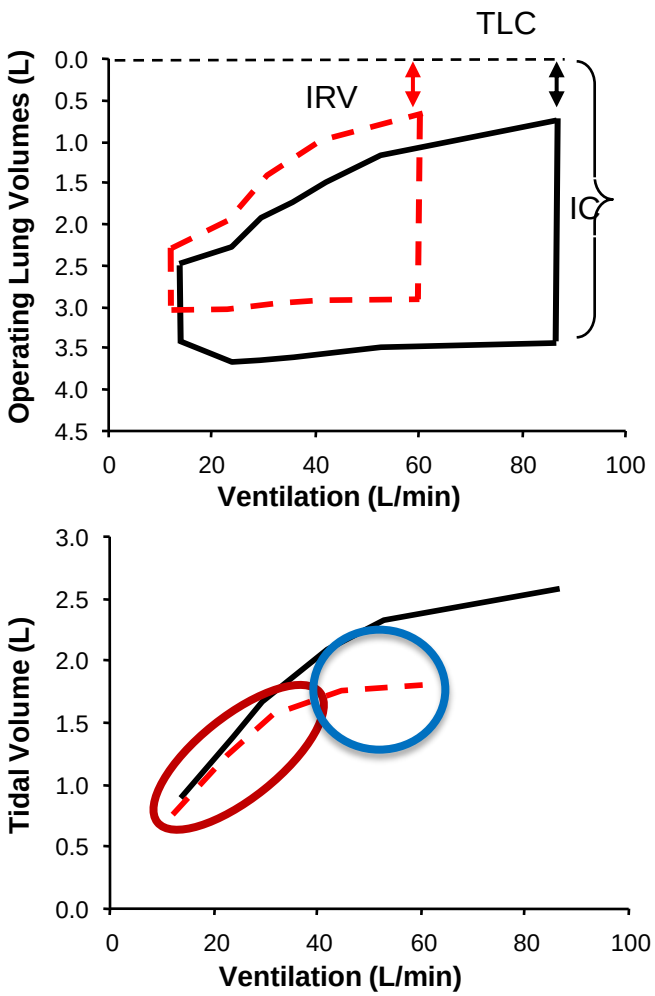
MCID IC during exercise: 150 mL

Puente-Maestu et al, ERS Task Force 2016

- ✓ **A measure of the proximity of V_T to TLC**

- ✓ **IC represents the operating limits for V_T expansion during exercise**

- ✓ **Change in IC reflects change in EELV if TLC remains stable and subjects do not suffer from clinically significant inspiratory muscle weakness**



Mechanical restriction:
Muscle weakness
ILD
CW restriction
COPD
Dynamic hyperinflation
Asthma (Laveneziana P et al, RPNB 2012)
CHF (Laveneziana P et al . JAP 2009)
PAH (Laveneziana et al. ERJ 2013 and 2015)

Inspiratory Capacity

- MCID IC during exercise: 150 mL
- MCID IC at isotime after interventions: 200 mL

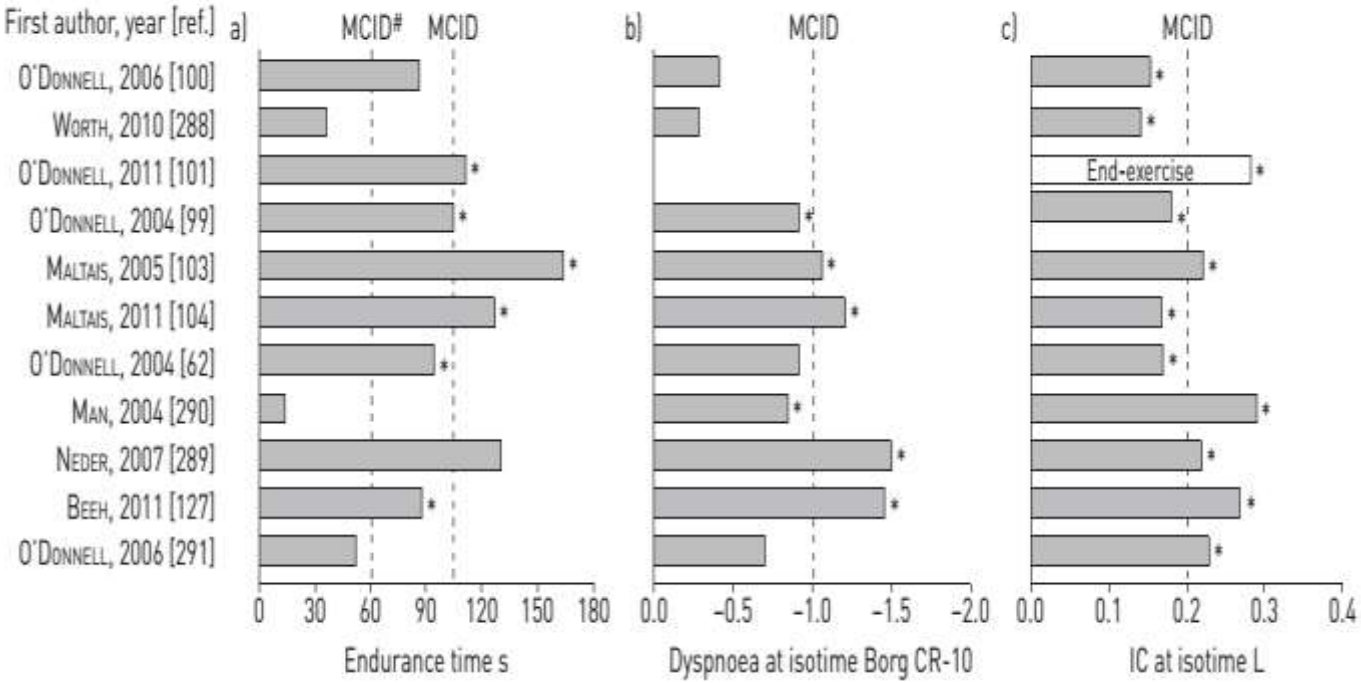
ERJ Express. Published on January 21, 2016 as doi: 10.1183/13993003.00745-2015

TASK FORCE REPORT
IN PRESS | CORRECTED PROOF

CrossMark

Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement

Luis Puente-Maestu[1,2,3], Paolo Palange[4], Richard Casaburi[5], Pierantonio Laveneziana[6,7], François Maltais[8], J. Alberto Neder[9,10], Denis E. O'Donnell[11], Paolo Onorati[4,12], Janos Porszasz[5], Roberto Rabinovich[13], Harry B. Rossiter[5,14], Sally Singh[15], Thierry Troosters[16,17] and Susan Ward[18]



Puente-Maestu et al, ERS Task Force 2016

Les échanges gazeux

Volume alvéolaire

- Un élément important : le volume de gaz inspiré comporte deux fractions, une fraction alvéolaire et un espace mort.

- **Fraction alvéolaire** (VA) : correspond à la partie qui va participer aux échanges avec l'organisme et donc à l'apport d'oxygène

Volume alvéolaire-volume mort

- **Espace mort** (VD) : il n'y a pas d'échanges avec l'organisme

- C'est la partie qui conduit l'air de l'extérieur aux alvéoles comme la trachée, les bronches…

- ……..il est environ de 150 ml chez le sujet normal

Ventilation alvéolaire

- La ventilation alvéolaire est donc égale à :

$$(Vt - VD) * FR$$

- C' est la ventilation efficace

- Comment adapter sa respiration de façon efficace : il faut augmenter le volume plutôt que la fréquence

Exemples

- Exemple sujet normal : F = 10, Vt = 500 ml, VD= 150 ml
- V_A = (500-150)*10 = 3500 ml/mn

  On double le Vt soit Vt = 1000 ml
- V_A = (1000-150)*10 = 8500 ml/mn

  On double la fréquence soit FR = 20
- V_A = (500-150) * 20 = 7000 ml/mn

Breathing pattern & pulmonary gas exchange

(1) V_A depends on breathing pattern, which depends on breathing mechanics, which affects the work (O_2 cost) of breathing and (2) V_E does not always reflect V_A

BREATHING PATTERN	V_T (L)	x	*f* (bpm)	=	V'_E (L/min)	-	V'_D (L/min)	=	V'_A (L/min)
Rapid & Shallow	0.15		50		7.5		(0.15 x 50)		0
Normal	0.50		15		7.5		(0.15 x 15)		5.25
Deep & Slow	1.5		5		7.5		(0.15 x 5)		6.75

During exercise the control of operating lung volumes helps to (1) maintain alveolar gas exchange and (2) minimize the work (O_2 cost) of breathing

Ventilation alvéolaire

- La ventilation alvéolaire est la ventilation efficace

- Pour augmenter sa ventilation alvéolaire et donc l'apport d'oxygène, il faut augmenter le volume courant avant la fréquence respiratoire

- Une respiration ample est plus efficace qu'une respiration rapide

ECHANGES GAZEUX À L'EXERCICE

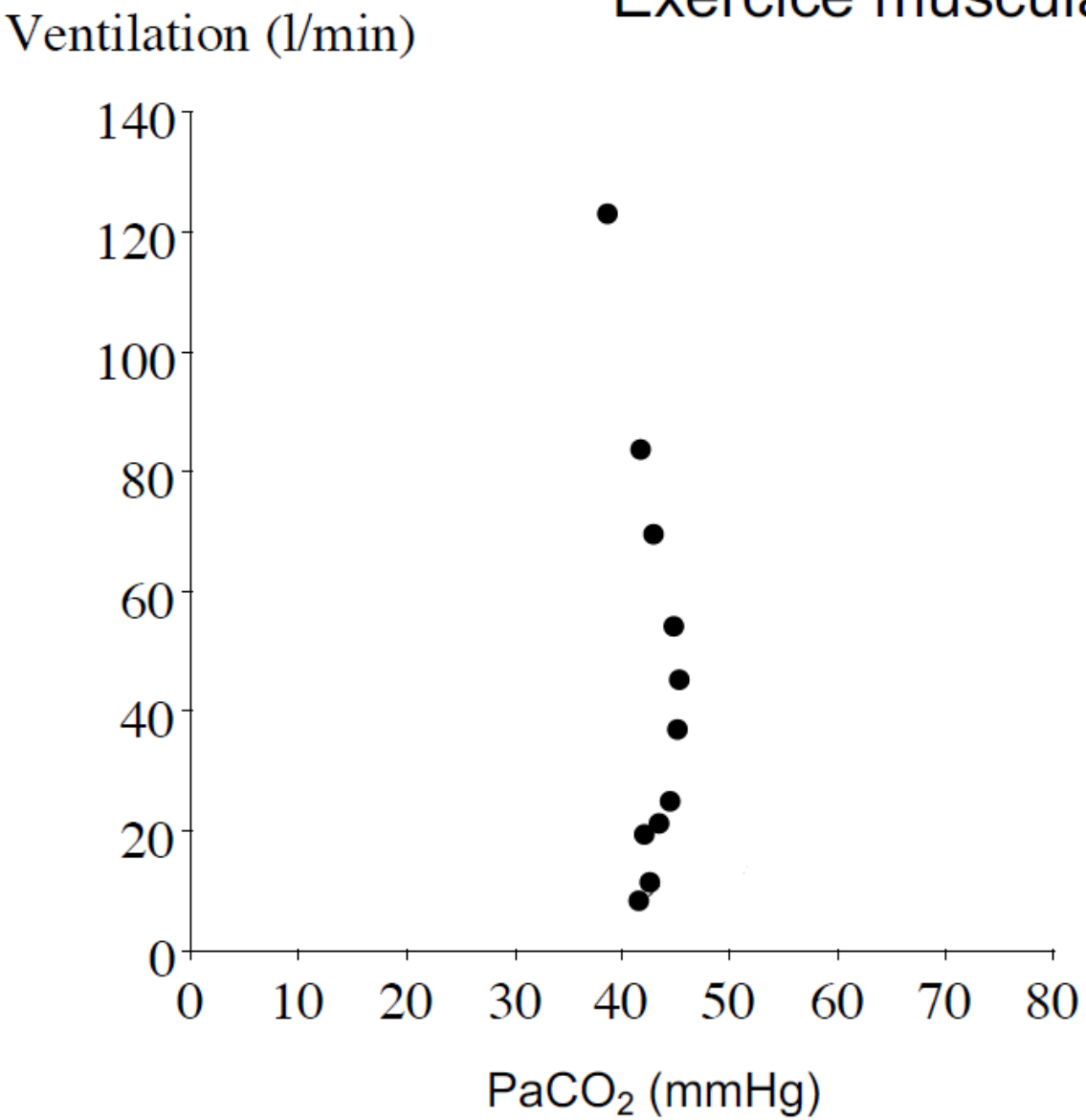
SpO_2 : Constante

PaO_2 : Stable

$PaCO_2$: Stable ou Hypocapnie

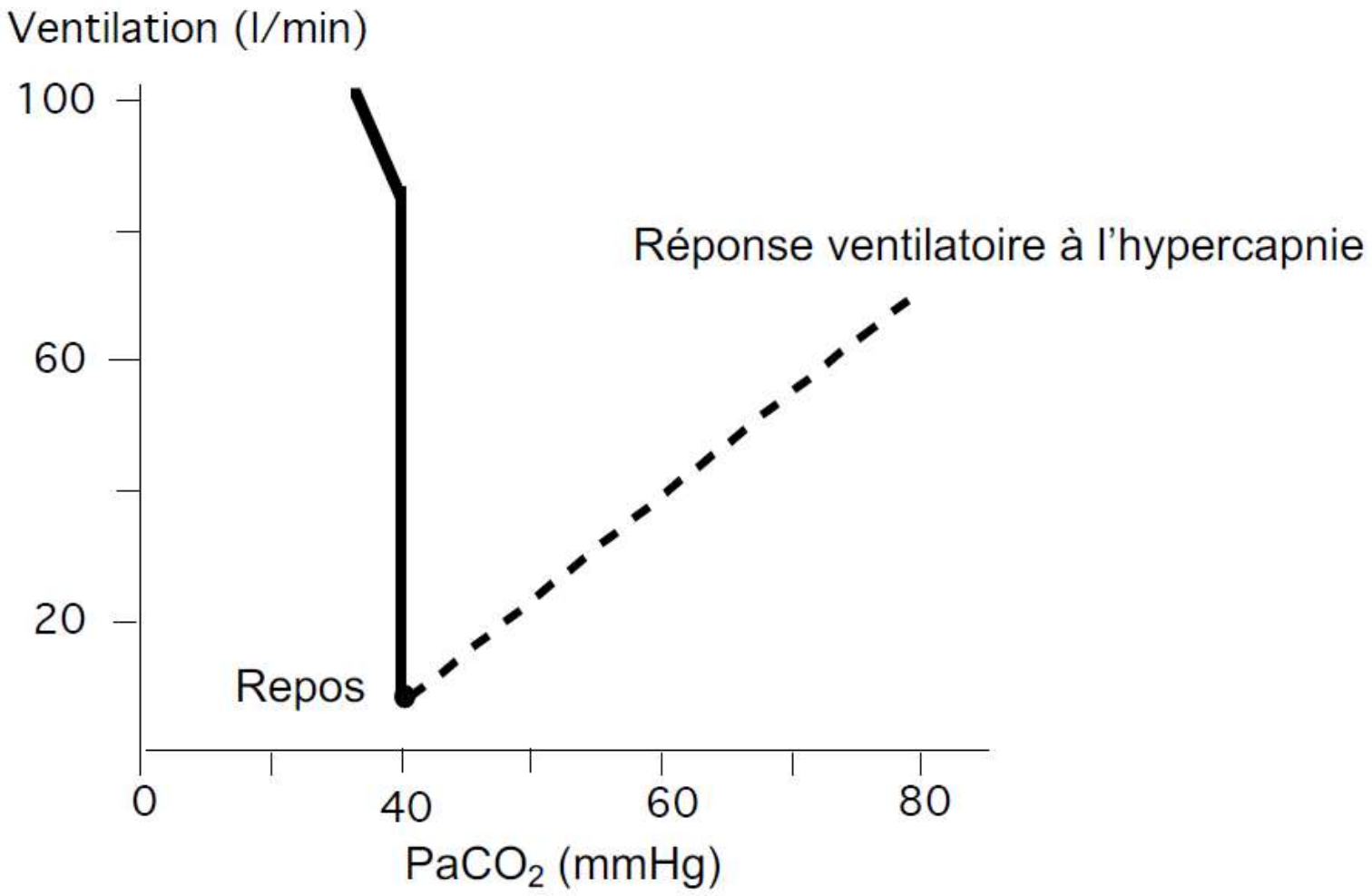
Contenu en O2 artériel constant qq soit la $\dot{V}O_2$

Exercice musculaire

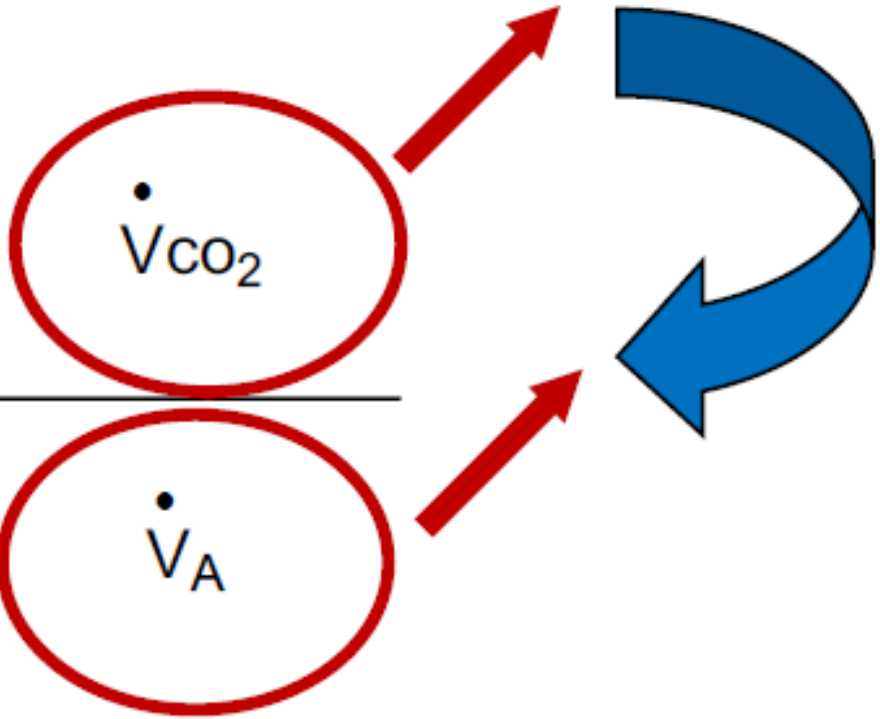


XING-GUO SUN et al. , JAP 2001

….un rôle pour la chémosensibilité ?



$$Paco_2 = k \frac{\dot{V}co_2}{\dot{V}_A}$$



Alveolar gas equations for O_2 and CO_2

During exercise, the respiratory system is faced with the challenge of maintaining alveolar gas exchange by protecting both alveolar PO_2 (PAO_2) and PCO_2 ($PACO_2$) *via* precise matching of alveolar ventilation and muscle metabolism.

$$PACO_2 = \frac{VCO_2}{V_A} \bullet (Pb - 47) \longrightarrow PaCO_2$$

$$PAO_2 = PiO_2 - \frac{PaCO_2}{(VCO_2/VO_2)} \longrightarrow \begin{matrix} PaO_2 \\ SaO_2 \\ CaO_2 \end{matrix}$$

$PACO_2$ = alveolar PCO_2; VCO_2 = rate of CO_2 production; Pb = barometric pressure; 47 = water vapor pressure; $PaCO_2$ = arterial PCO_2; PAO_2 = alveolar PO_2; PiO_2 = inspired PO_2 (PiO_2 = % O_2 in inspired air [0.21] x (Pb – 47)); VO_2 = rate of O_2 consumption; PaO_2 = arterial PO_2; SaO_2 = arterial O_2 saturation (%); CaO_2 = arterial O_2 content

ECHANGES GAZEUX À L'EXERCICE

SpO_2 : Constante

PaO_2 : Stable

$PaCO_2$: Stable ou Hypocapnie

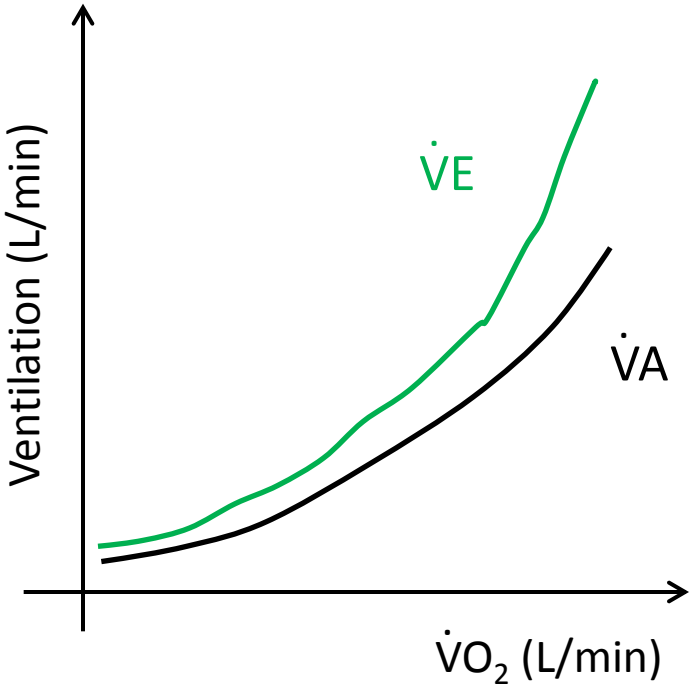
Contenu en O2 artériel constant qq soit la $\dot{V}O_2$

Grâce au contrôle de l'élévation du D(A-a)O2 à l'exercice

Déterminants du D(A-a)O2 à l'exercice ?

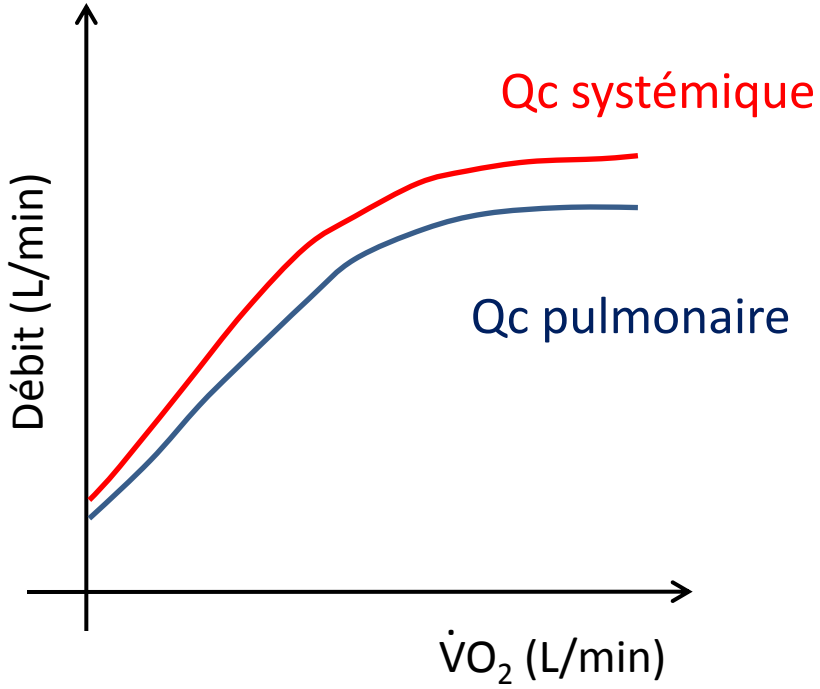
Ventilation alvéolaire globale

$$\dot{V}E = V_T \times FR$$
$$\dot{V}A = (V_T - V_D) \times FR$$



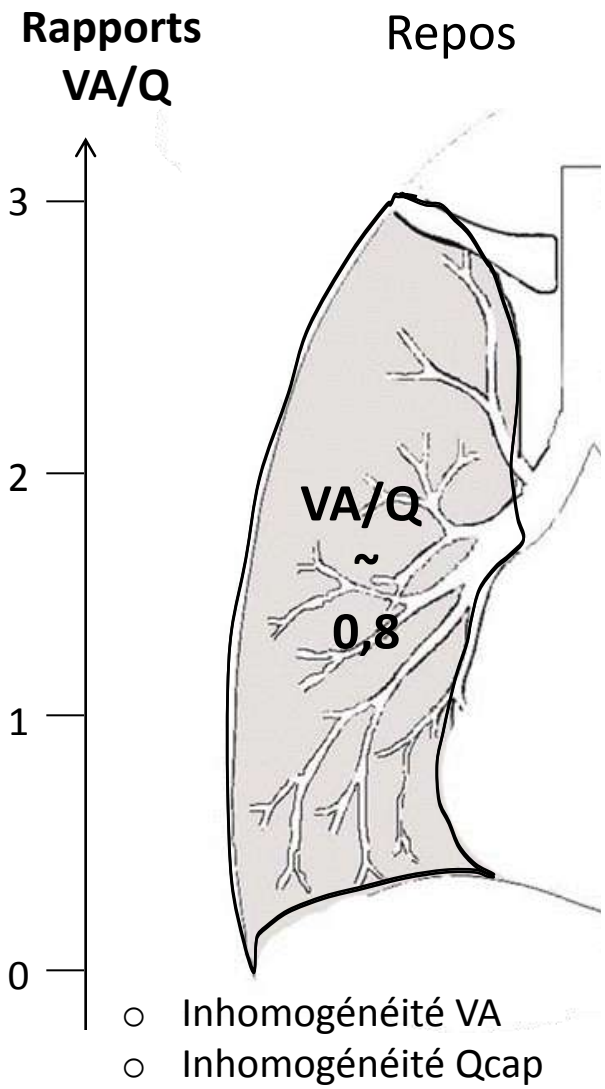
↗V̇E se traduit par une ↗V̇A favorable aux échanges gazeux

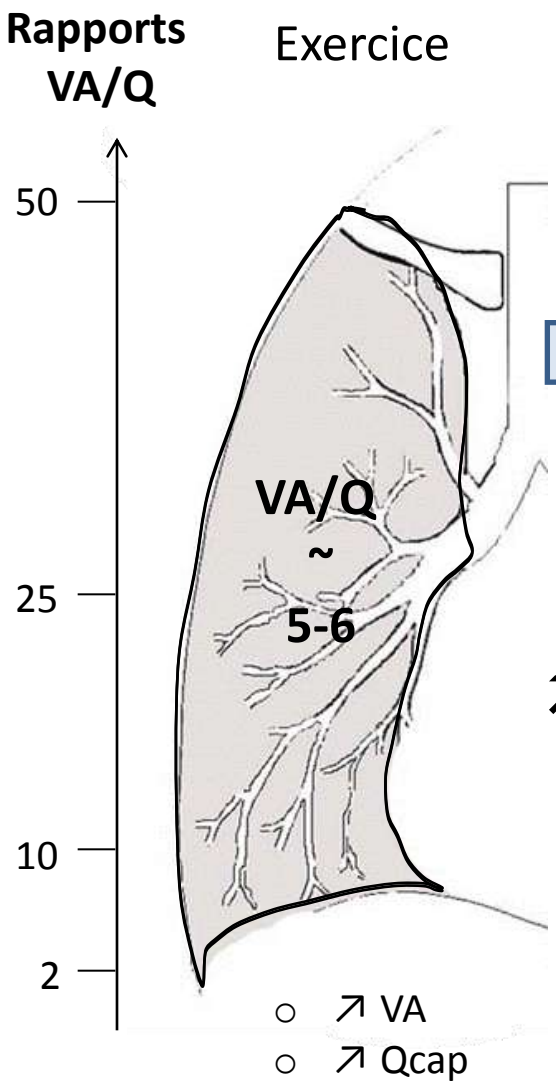
Perfusion pulmonaire globale



↗ Débit cardiaque (*4-5)
↗ Débit capillaire pulmonaire

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES RATIO VA/Q





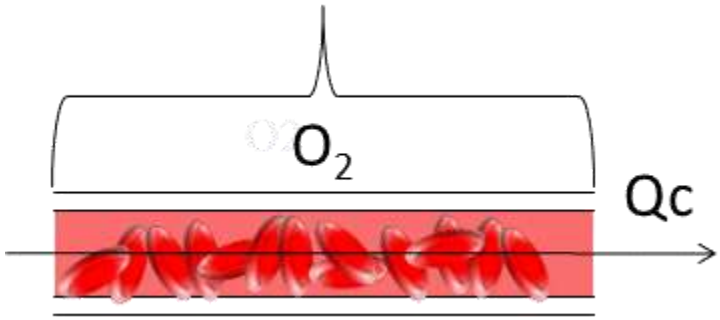
↗ D(A-a)O2 à l'exercice

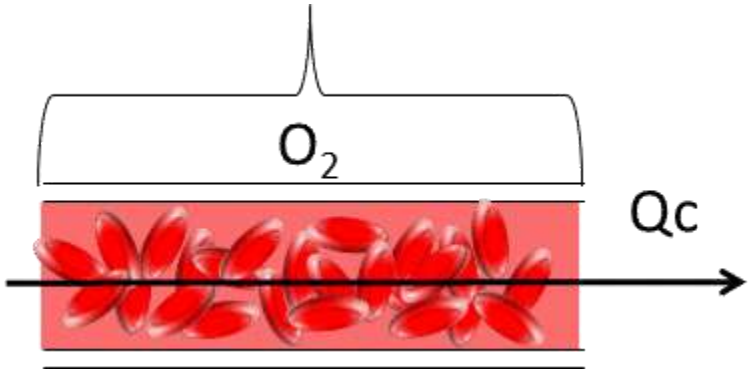
Inhomogénéité des ratios VA/Q

↗ Inhomogénéités VA/Q

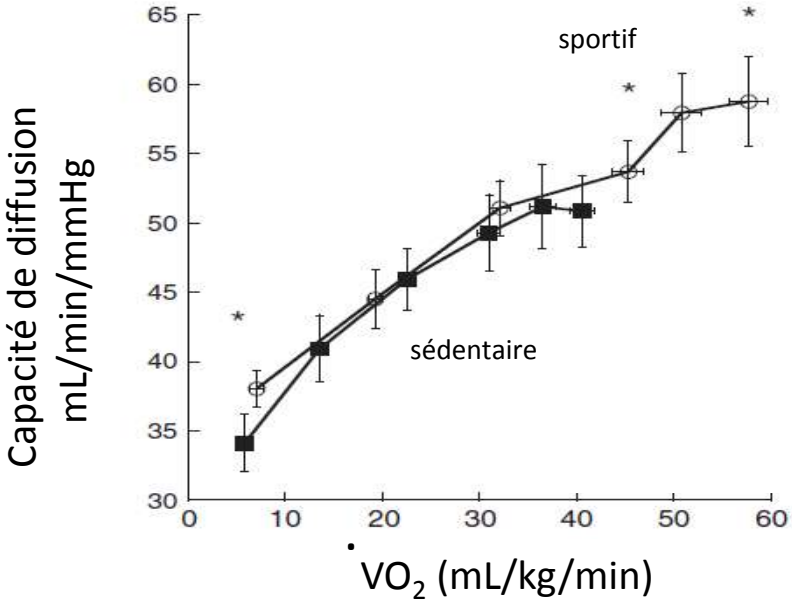
DIFFUSION ALVÉOLO-CAPILLAIRE

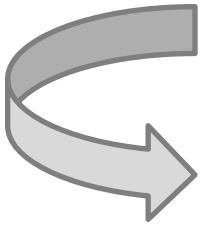
↘ Temps de transit des GR compensé par ↗ du volume sanguin capillaire





↗ Capacité de diffusion à l'exercice





Peu d'impact sur la D(A-a)O2 à l'exercice

Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

Capacité de transfert à l'exercice

Transfert intrapulmonaire d'oxygène

$$VO_2 = D_{L,O2} \times (P_AO_2 - P_{cap}O_2)$$

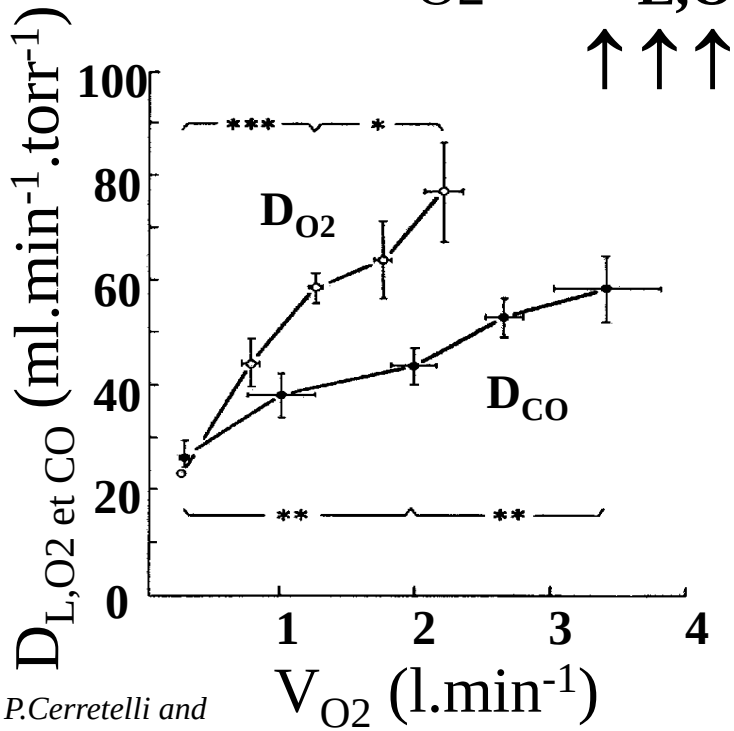
↑↑ ↑↑↑ ↑

Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

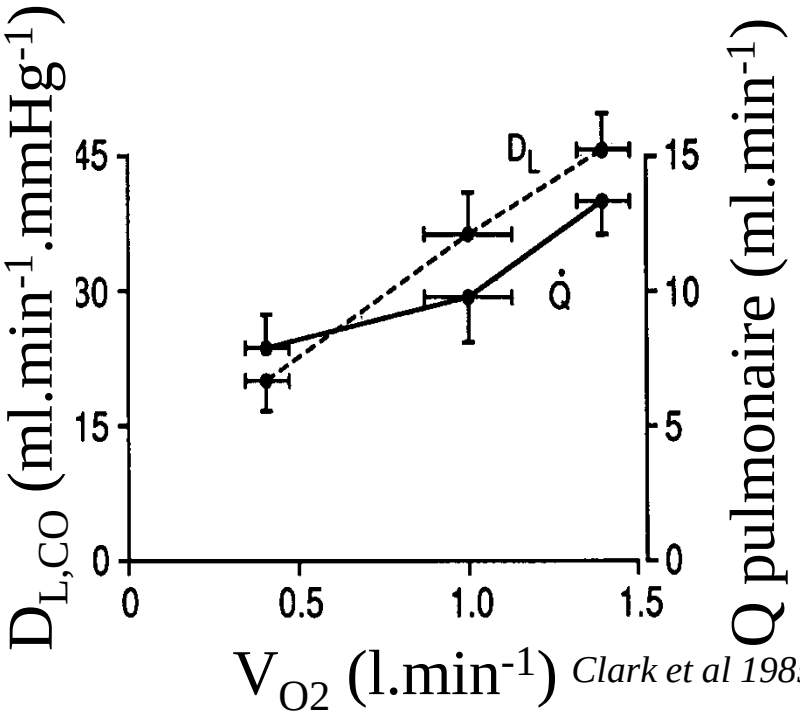
Capacité de diffusion à l'exercice

$$V_{O2} = \mathbf{D_{L,O2}} \times (P_AO_2 - P_{cap}O_2)$$

↑↑↑



P.Cerretelli and P.E. di Prampero 1997



Clark et al 1985

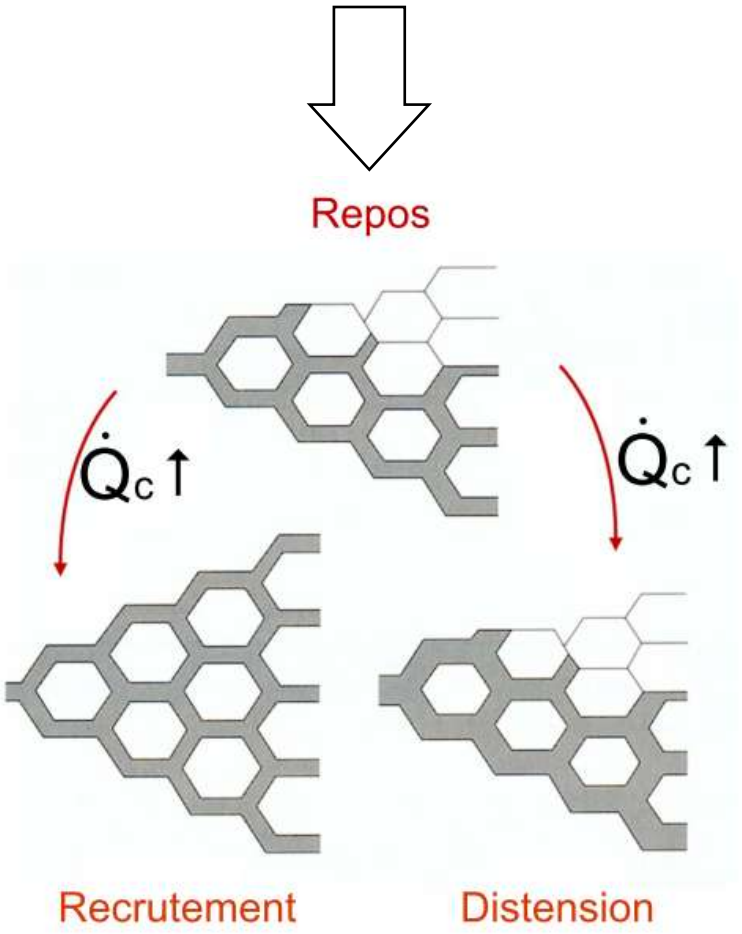
liée au recrutement de la perfusion capillaire pulmonaire

Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

Capacité de diffusion à l'exercice

↑ perfusion capillaire pulmonaire à l'exercice par :

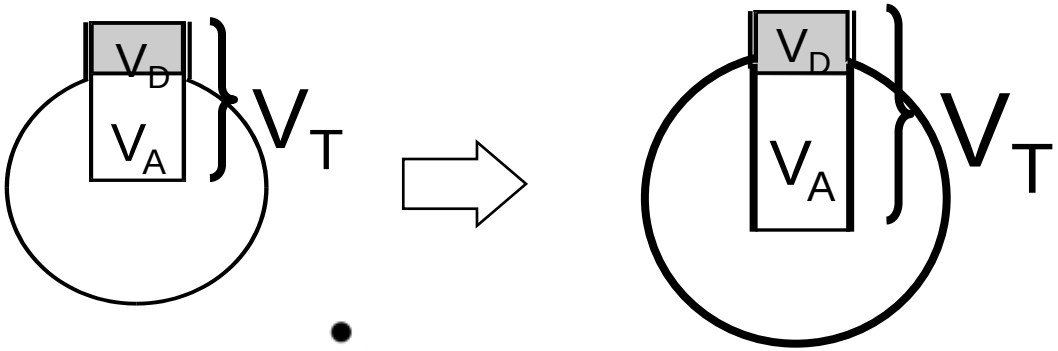
Augmentation PAP et Débit cardiaque → pulmonaire

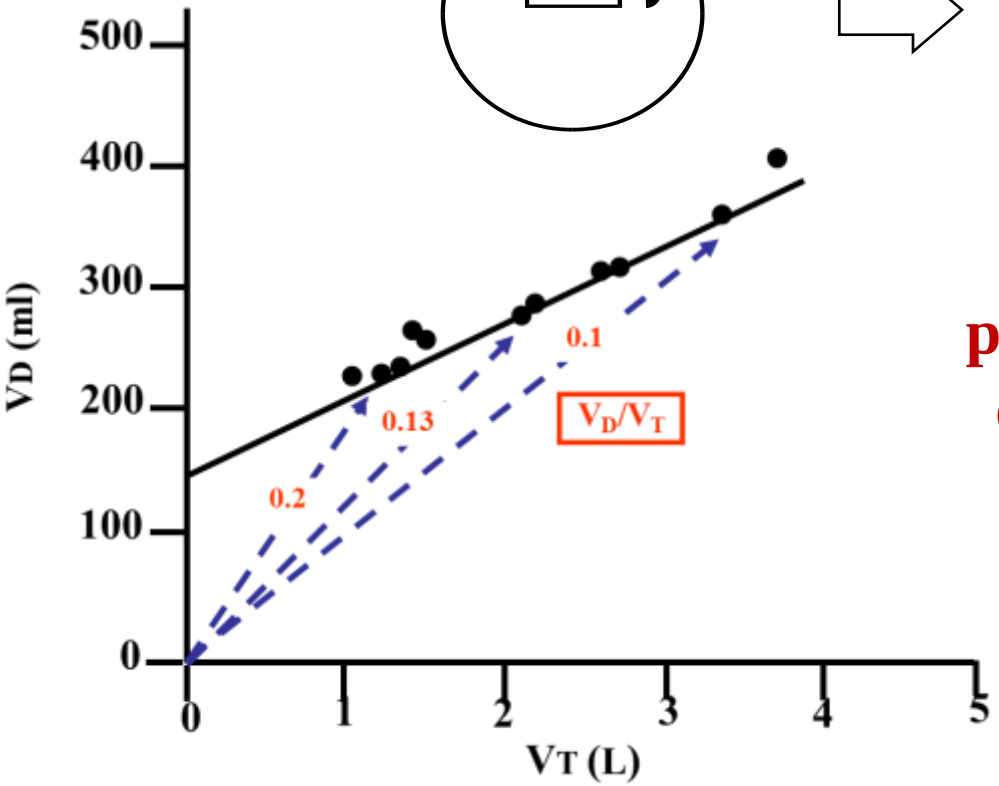


Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

Diminution de l'espace mort à l'exercice

par augmentation du V_T surtout au profit du V_A





par une meilleure répartition de la perfusion pulmonaire

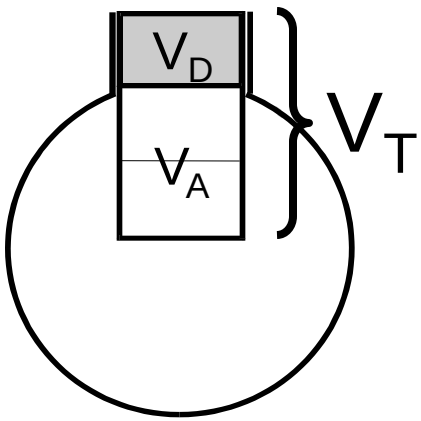
- L'augmentation prédominante précoce de VT diminue l'importance de l'espace mort (VD) et augmente le rendement ventilatoire :

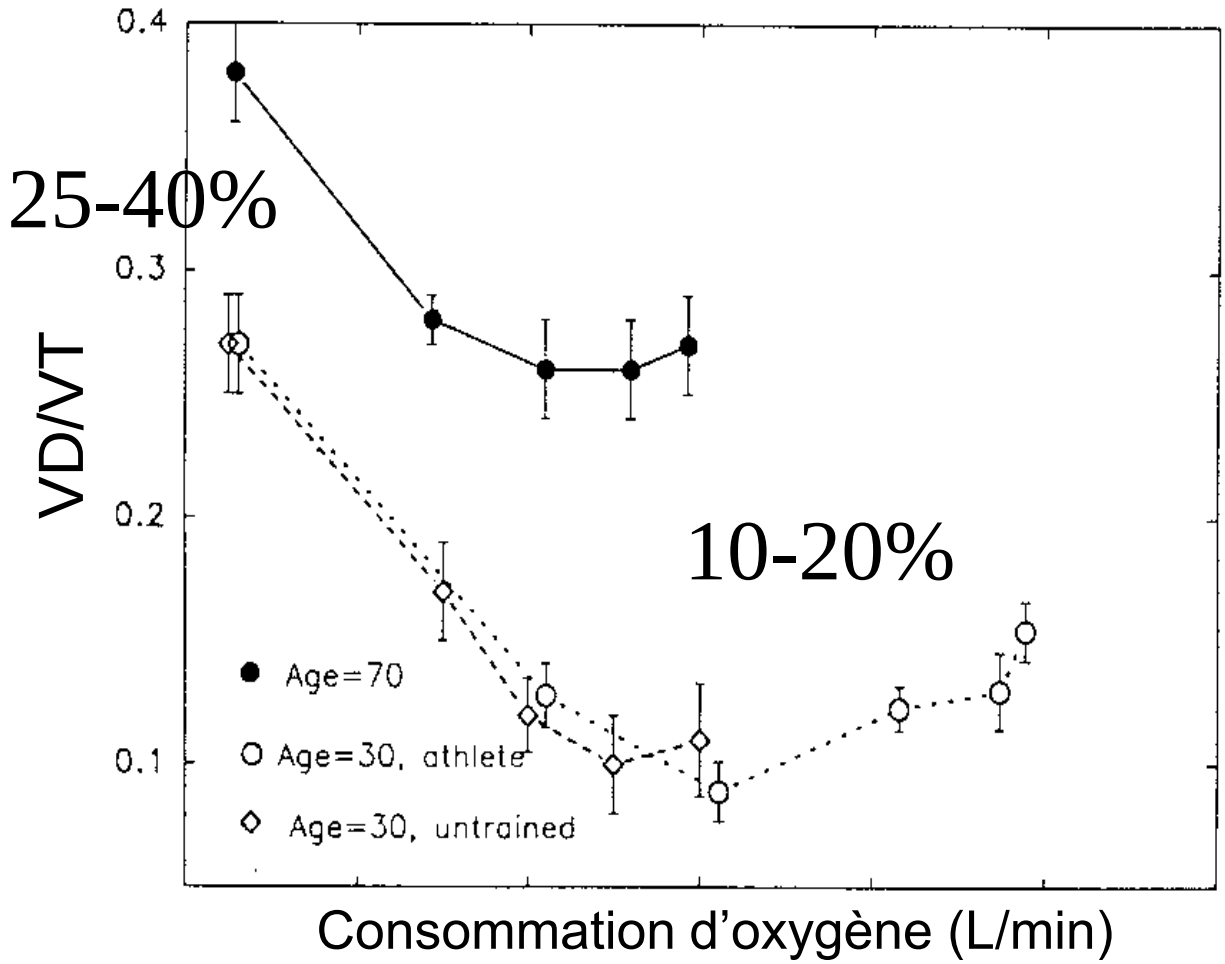
- la ventilation de l'espace mort représente 25 à 40 % de la ventilation totale au repos
  - pour 10 à 20 % seulement à l'exercice

l'espace mort est un espace ventilé non perfusé

Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

Diminution de l'espace mort à l'exercice

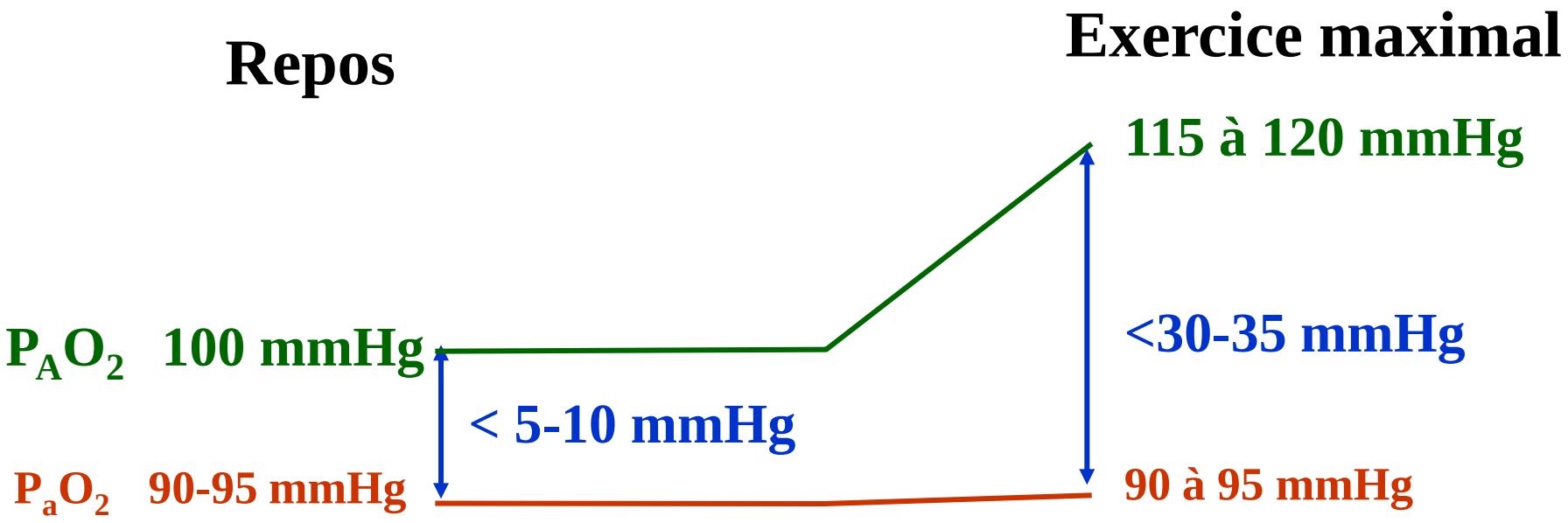




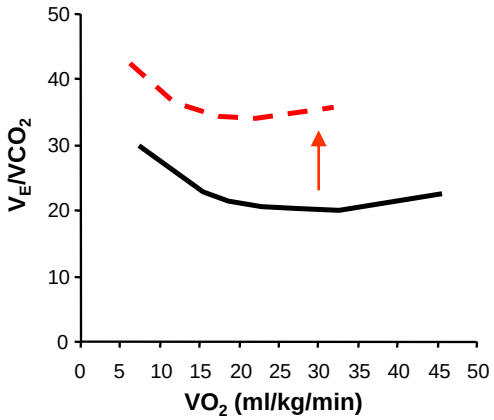
d'après Johnson CCM 1994

Adaptation des échanges alvéolo-capillaires d'O_2 à l'exercice

Echanges gazeux à l'exercice



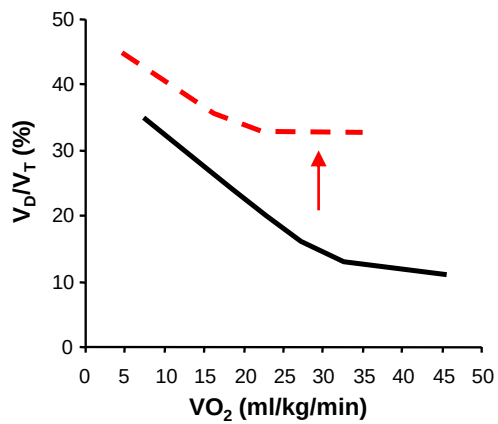
Chez le sujet sain : **pas d'hypoxémie notable**
augmentation du gradient alvéolo-artériel de P_{O2}
pas de diminution du C_aO_2



Hyperventilation

↑ V_D/V_T

$$V_E/VCO_2 = \frac{863}{PaCO_2 \times (1 - V_D/V_T)}$$

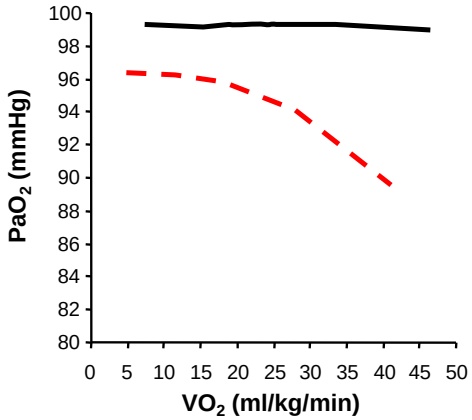


PAH

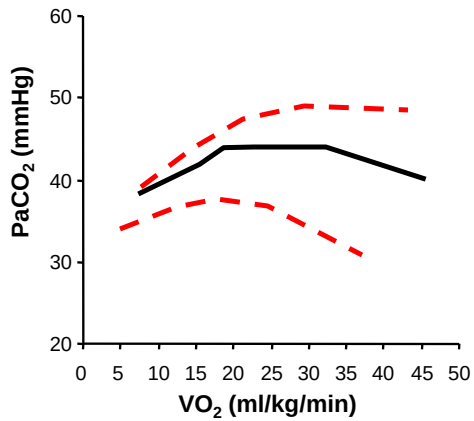
COPD

ILD

CHF



↓ Alveolar ventilation
↑ V/Q mismatching
R-L shunt
Diffusion limitation
↑ [H+]
Rightward shift of O2 dissociation curve



Alveolar hypoventilation

Alveolar hyperventilation

Le débit cardiaque augmente au cours de l'effort

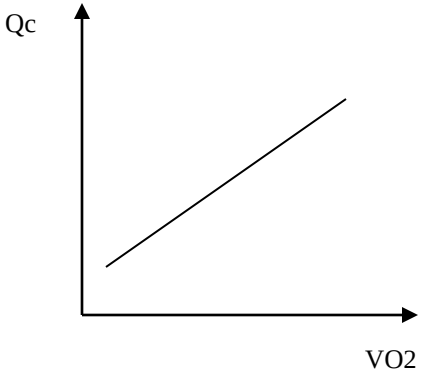
- Le débit cardiaque est le volume de sang éjecté par chaque ventricule pendant une minute (L/min)

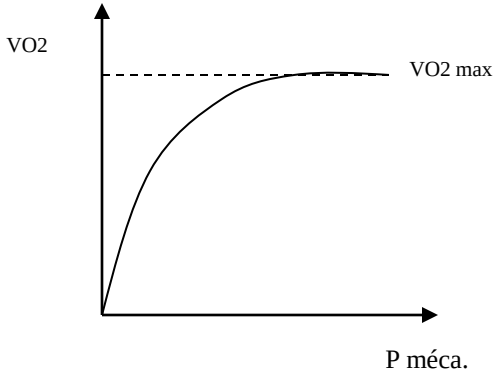
- Il dépend du volume de sang éjecté à chaque contraction ventriculaire

- Il dépend de la fréquence cardiaque exprimée en battements par minute

Adaptations cardiovasculaire

- Repos:
  - Débit cardiaque 5 l/min ; 15 - 20 % distribué vers les muscles squelettiques
- Exercice intense: 20 l/min ; 80 % vont vers les muscles
  - Perfusion du SNC non modifiée
  - Baisse de la perfusion rénale et du système digestif

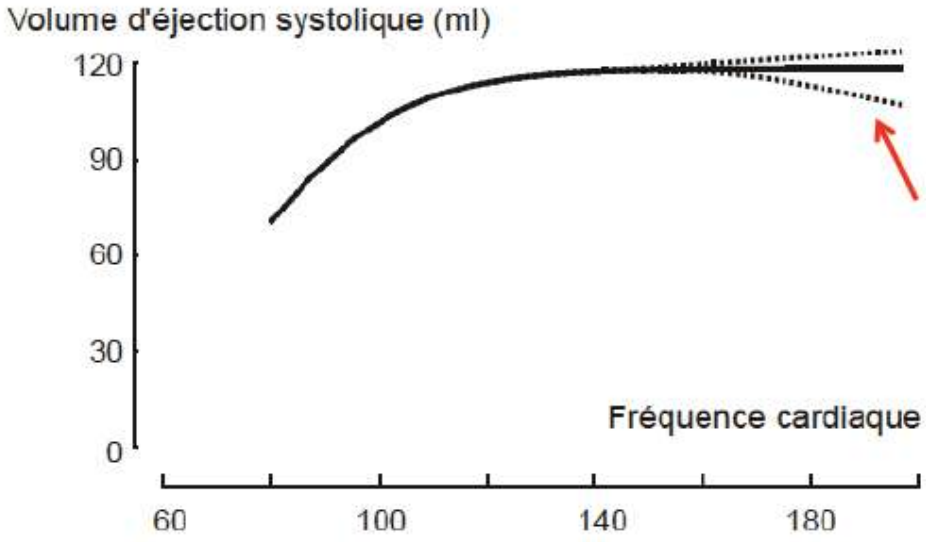




Lors d'un exercice à charge croissante de travail :

Augmentation linéaire du débit cardiaque Qc avec la charge de travail de puissance croissante, donc avec la VO2.

Le débit cardiaque Qc plafonne au niveau de la puissance correspondant à la VO2 max.



Evolution du volume d'éjection systolique à l'exercice dynamique

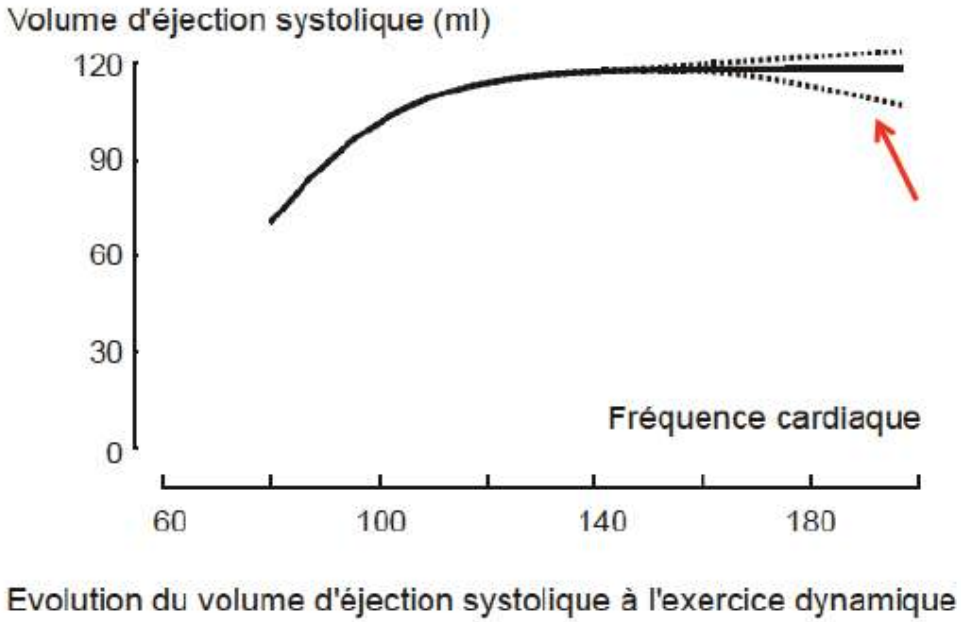
Mécanismes :

- Augmentation de la contraction myocardique (inotrope positif) par augmentation de l'activité sympathique et étirement des fibres musculaires.

- Augmentation du retour veineux : augmentation du remplissage veineux grâce à la contraction des muscles périphériques et à la veinoconstriction, chassant le sang vers le cœur et grâce à l'inspiration augmentant la pression abdominale et diminuant la pression thoracique.

-Augmentation du volume sanguin total.

→ Donc, augmentation du remplissage ventriculaire.

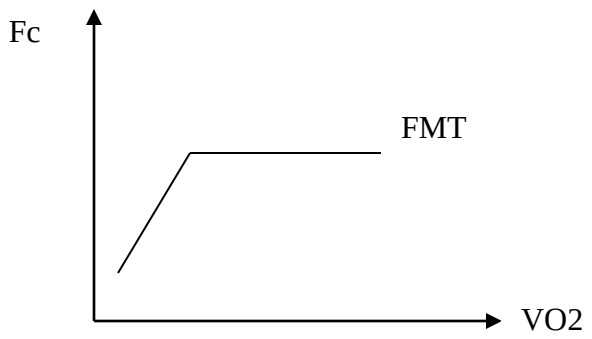


Evolution du volume d'éjection systolique à l'exercice dynamique

VES n'augmente que de 1,6 à 1,7 fois au max

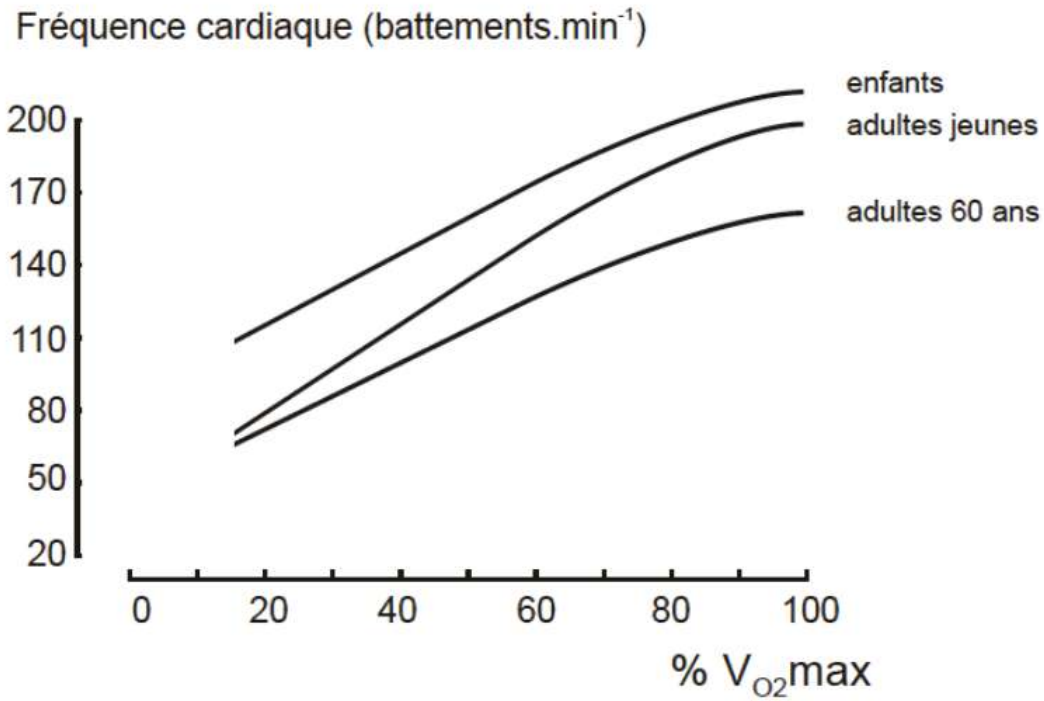
Au total, l'augmentation du VES se fait surtout pour un effort modéré puisqu'elle est proche de sa valeur de repos lors d'un effort intense.

Le mécanisme principal d'adaptation du débit cardiaque est donc l'augmentation de la fréquence cardiaque



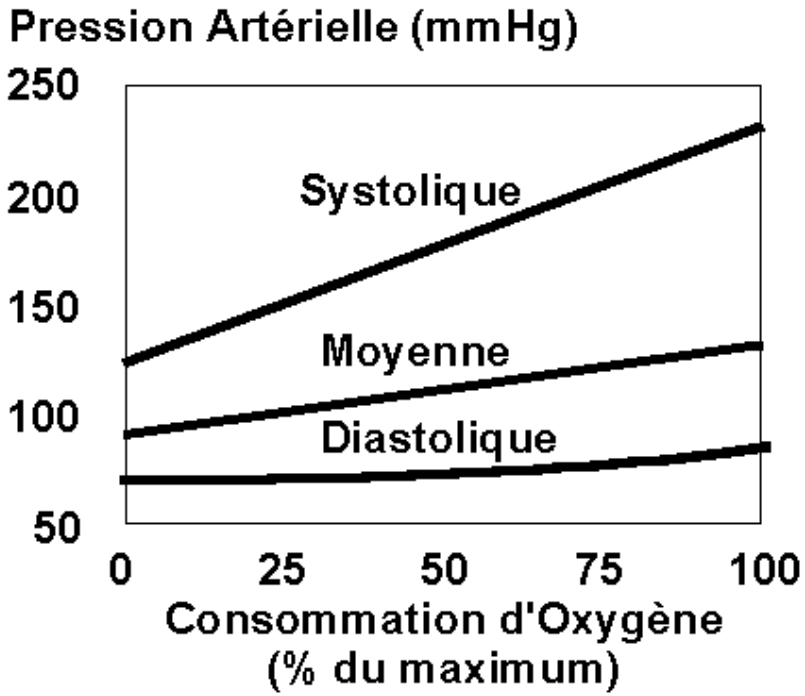
Pour un travail musculaire de puissance faible ou moyenne, augmentation linéaire de la Fc avec la puissance de l'exercice (donc, avec la VO2), jusqu'à 3-4 fois sa valeur de repos, pour atteindre une valeur maximale = fréquence maximale théorique (FMT) = 220 – âge (formule d'Astrand).

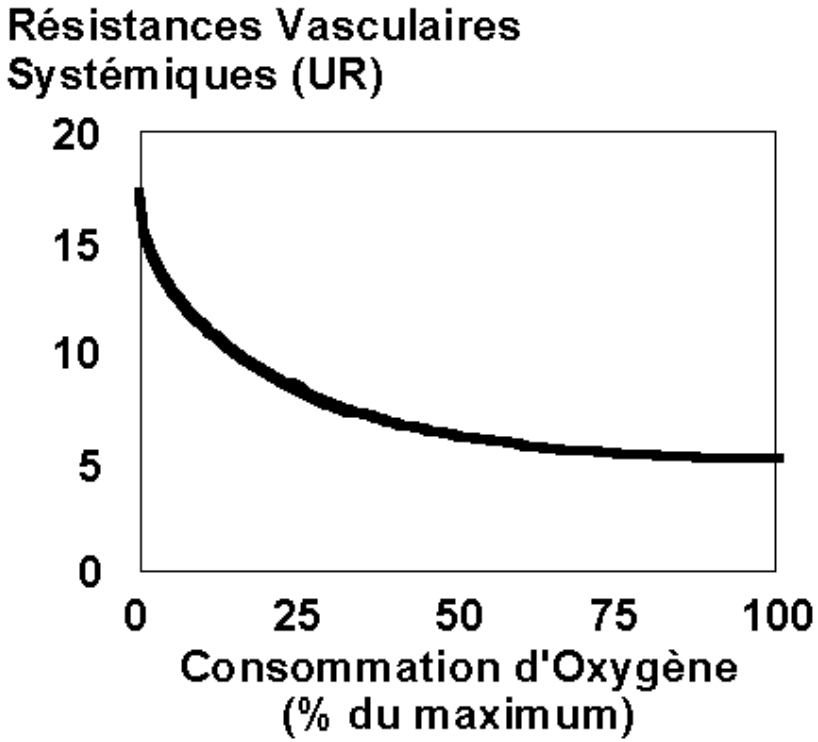
L'accélération de la fréquence cardiaque est donc le principal facteur d'augmentation du débit cardiaque



- **Fréquence cardiaque:**
  - ✓ **de 70 à 140-150 (doublement) à 60-70 ans**
  - ✓ **de 70 à 180 - 200 chez sujet jeune (2,5 à 3 fois)**

- **Alors que VES n'augmente que de 1,6 à 1,7 fois au max**





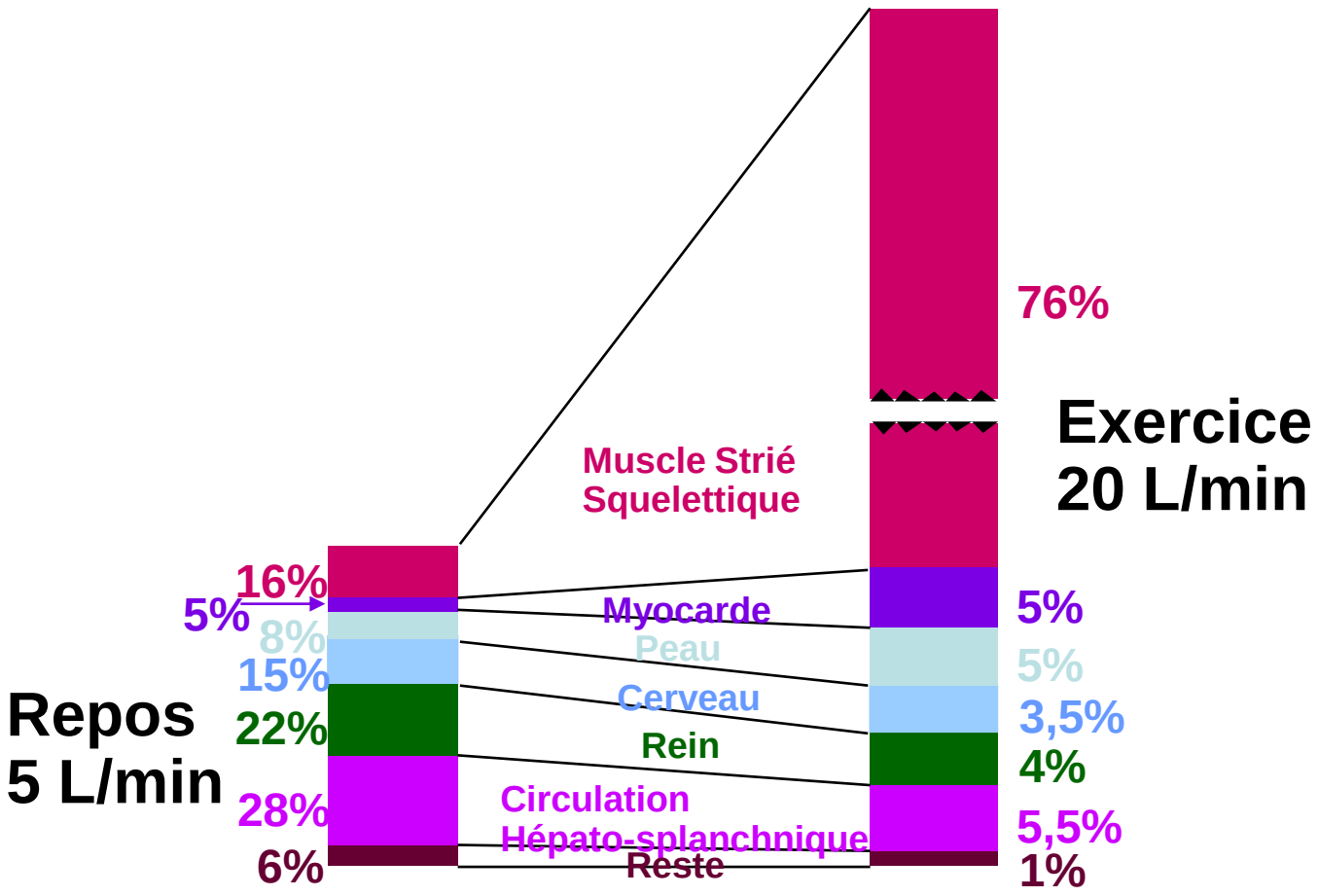
D'après Higginbotham et coll. Circ Res 1986; 58: 281-291.

Modification de la pression sanguine

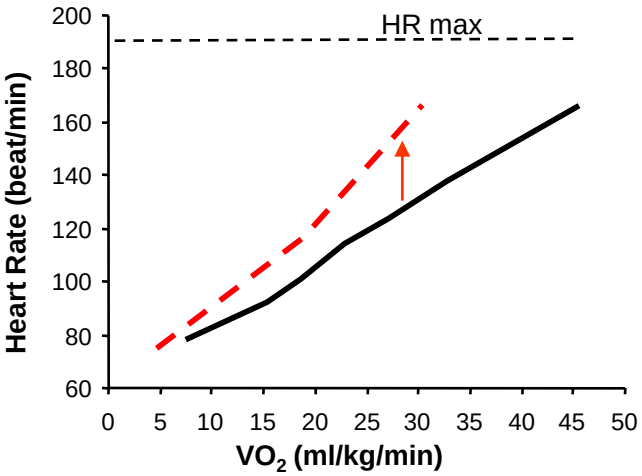
- Exercice dynamique:
  - Augmentation de la pression systolique
  - Pression diastolique stable ou baisse modérée
  - Baisse des résistances vasculaires périphériques

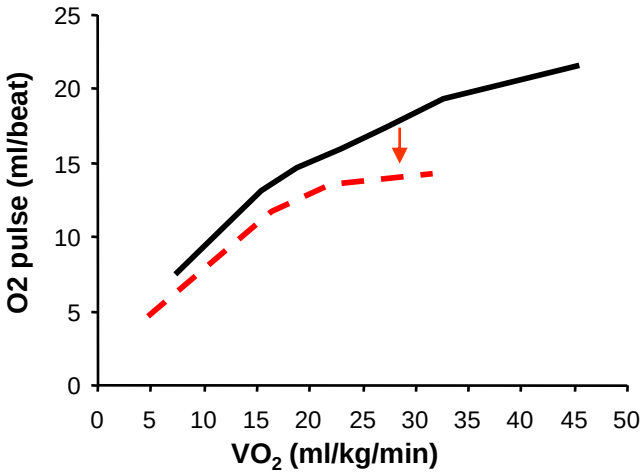
d'où une meilleure irrigation

Redistribution du débit cardiaque à l'exercice



Manifestations of Cardiovascular Limitation





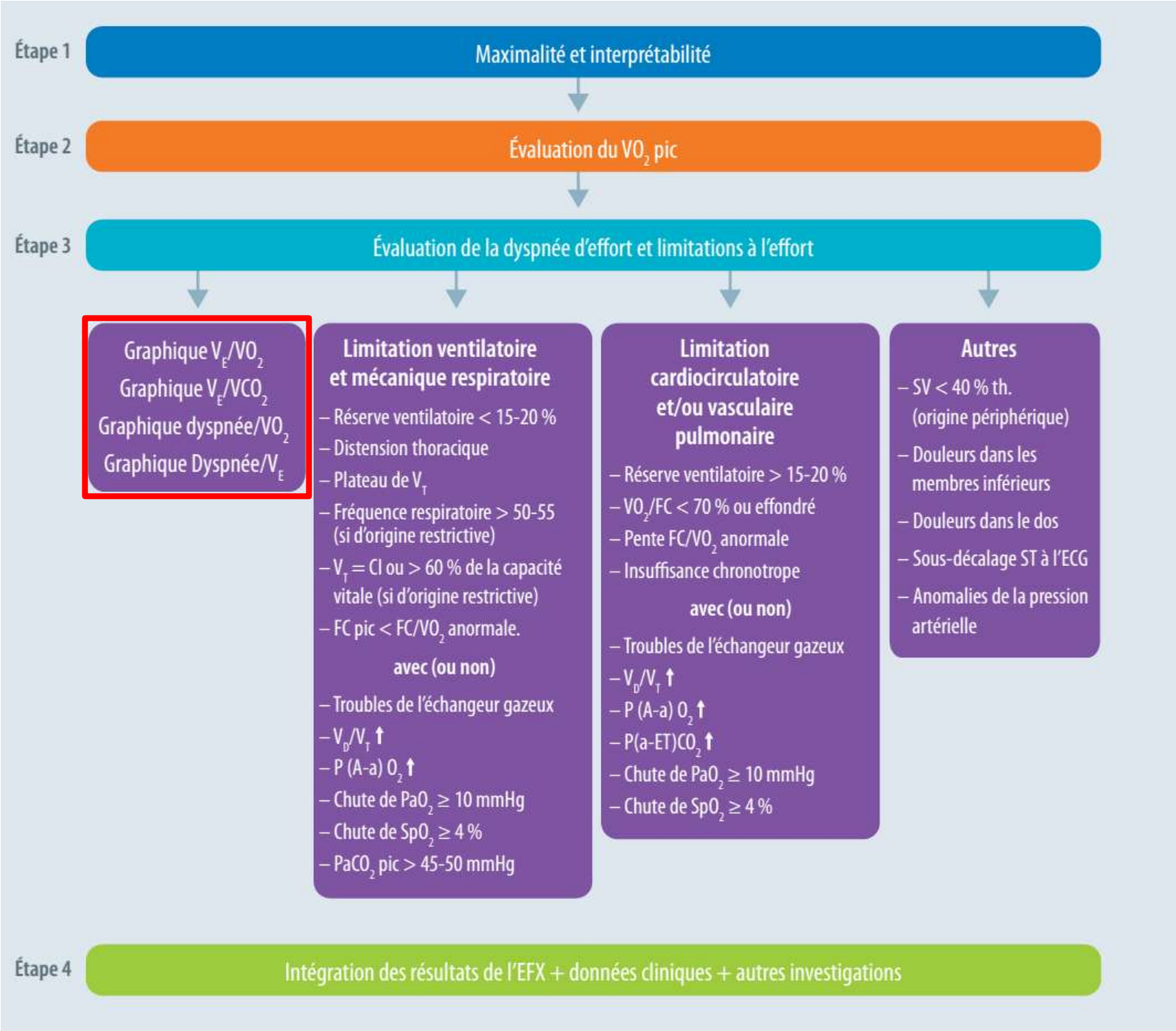
Primary cardiac acceleration
↓ stroke volume
↑ cardiac output
Drug induced

↓ Cardiac output

L'épreuve d'effort pour les pneumologues

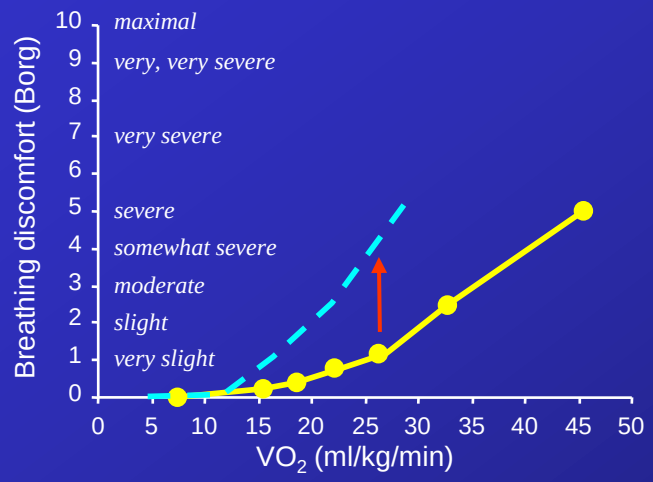
CardioPulmonary Exercise Testing (CPET): a pulmonologist's perspective

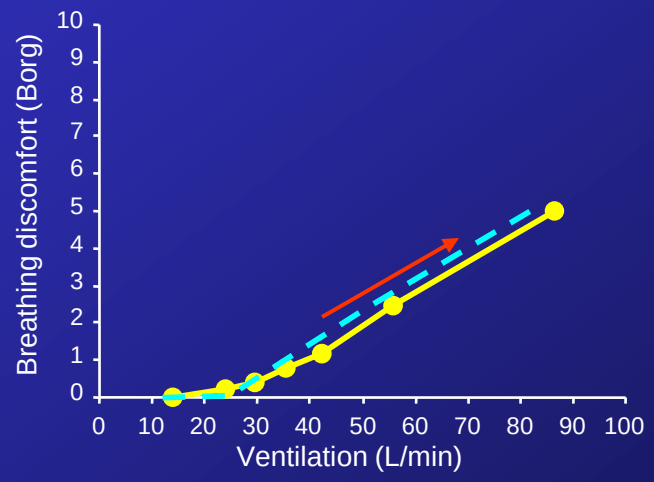
P. Laveneziana*, B.P. Dubé*, G. Garcia**


Étape 1
Maximalité et interprétabilité
Étape 2
Évaluation du VO_2 pic
Étape 3
Évaluation de la dyspnée d'effort et limitations à l'effort
Graphique V_E/VO_2
Graphique V_E/VCO_2
Graphique dyspnée/VO_2
Graphique Dyspnée/V_E
Limitation ventilatoire et mécanique respiratoire
– Réserve ventilatoire < 15-20 %
– Distension thoracique
– Plateau de V_T
– Fréquence respiratoire > 50-55 (si d'origine restrictive)
– V_T = CI ou > 60 % de la capacité vitale (si d'origine restrictive)
– FC pic < FC/VO_2 anormale.
avec (ou non)
– Troubles de l'échangeur gazeux
– V_D/V_T ↑
– P (A-a) O_2 ↑
– Chute de PaO_2 ≥ 10 mmHg
– Chute de SpO_2 ≥ 4 %
– $PaCO_2$ pic > 45-50 mmHg
Limitation cardiocirculatoire et/ou vasculaire pulmonaire
– Réserve ventilatoire > 15-20 %
– VO_2/FC < 70 % ou effondré
– Pente FC/VO_2 anormale
– Insuffisance chronotrope
avec (ou non)
– Troubles de l'échangeur gazeux
– V_D/V_T ↑
– P (A-a) O_2 ↑
– P(a-ET)CO_2 ↑
– Chute de PaO_2 ≥ 10 mmHg
– Chute de SpO_2 ≥ 4 %
Autres
– SV < 40 % th. (origine périphérique)
– Douleurs dans les membres inférieurs
– Douleurs dans le dos
– Sous-décalage ST à l'ECG
– Anomalies de la pression artérielle
Étape 4
Intégration des résultats de l'EFX + données cliniques + autres investigations

Evaluation of Breathlessness

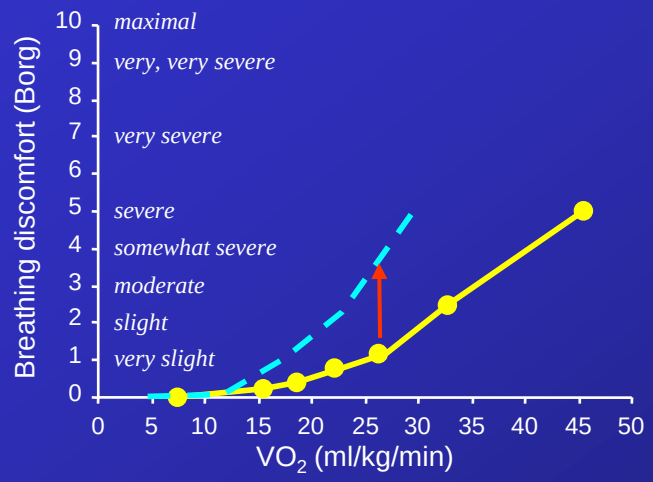
Cardiopulmonary Exercise Testing: Breathing Discomfort

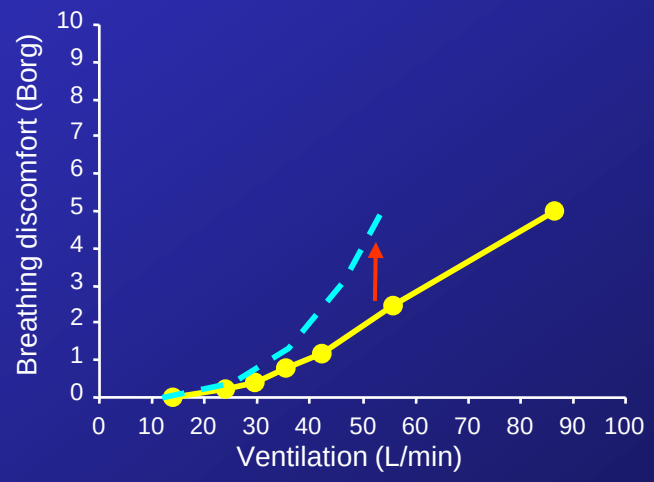




↓ PaO_2
↑ $PaCO_2$
↑ H^+
humoral (i.e., progesterone)
R-L shunt
↑ V_D/V_T
↓ O_2 delivery/utilization (i.e., ↓Q, ↓Hb, mitochondrial enzymes)

Cardiopulmonary Exercise Testing: Breathing Discomfort





↑ Δ*r* (resistive work)
↑ Δ*El* (elastic work)
↓ P_{Imax} (weakness)
↑ pulmonary afferent input
↓ maximal ventilatory capacity

Exertional Dyspnoea: Take-Home Messages

(1) ↑ central ventilatory drive/demand

- pulmonary gas exchange abnormalities
- cardio and pulmonary vascular abnormalities
- metabolic abnormalities/↑ chemical loading
- decontitioning
- ↑ inspiratory muscle loading and/or functional weakness
- ↓ PaCO2 set point
  - a) metabolic acidosis due to an impaired stroke volume response to exercise
  - b) exercise-induced hypoxemia
  - c) sympathetic system over-activation
  - d) increased stimulation of blood pressure-responsive receptors in the pulmonary vasculature

(2) abnormal dynamic ventilatory mechanics

(3) increased neuromechanical uncoupling of the respiratory system

(4) increased limbic system activation (distress, fear, panic)

Laveneziana P, Eur Respir J 2013

Séminaire de Physiologie Respiratoire Avancée pour les internes DES de Pneumologie

Apport de l'EFX à l'exploration fonctionnelle respiratoire : bilan préopératoire, valeur pronostique dans différentes pathologies

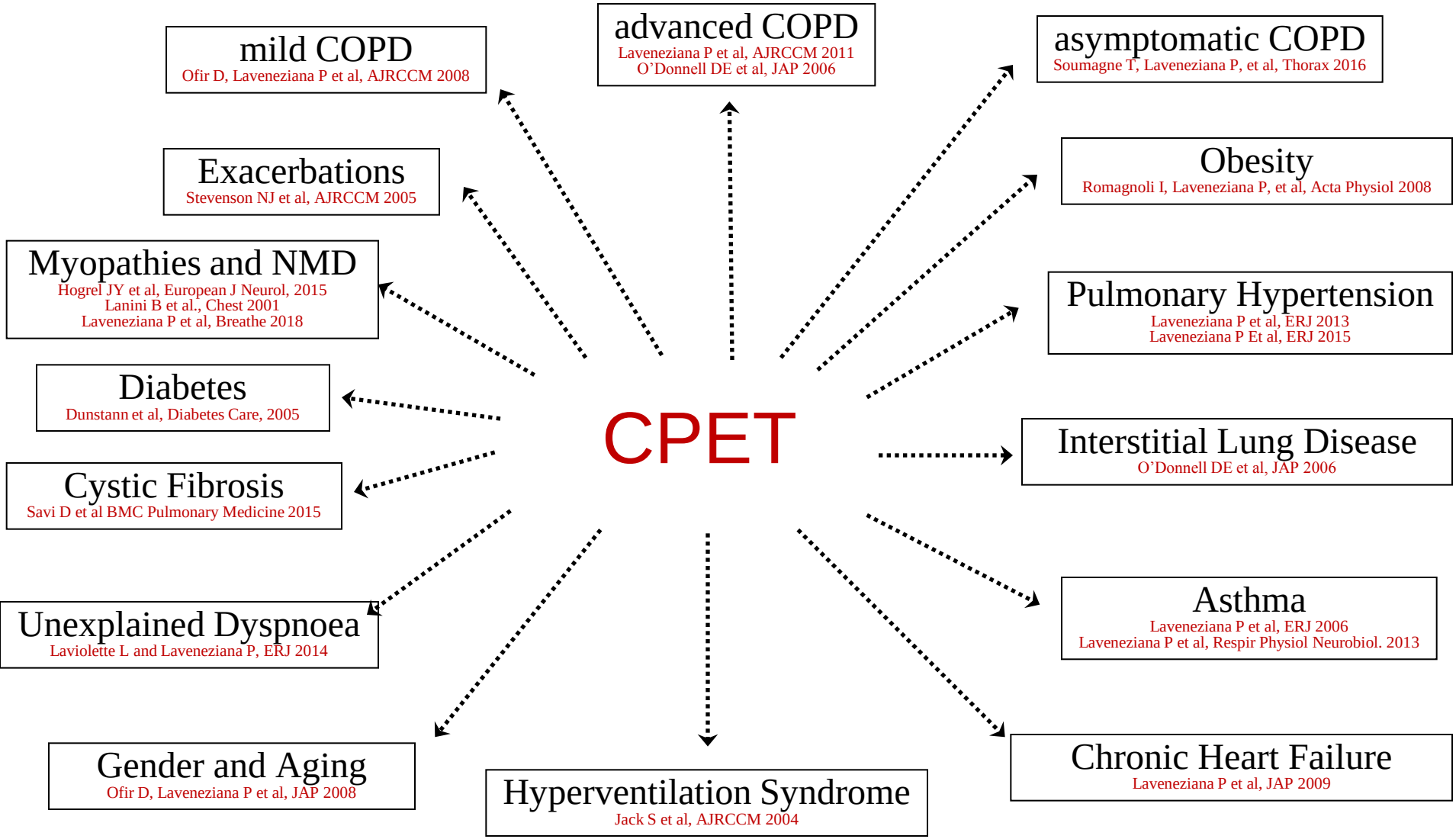
Dr Pierantonio LAVENEZIANA
MCU-PH de Physiologie, Pneumologue
Paris, 20 Novembre 200

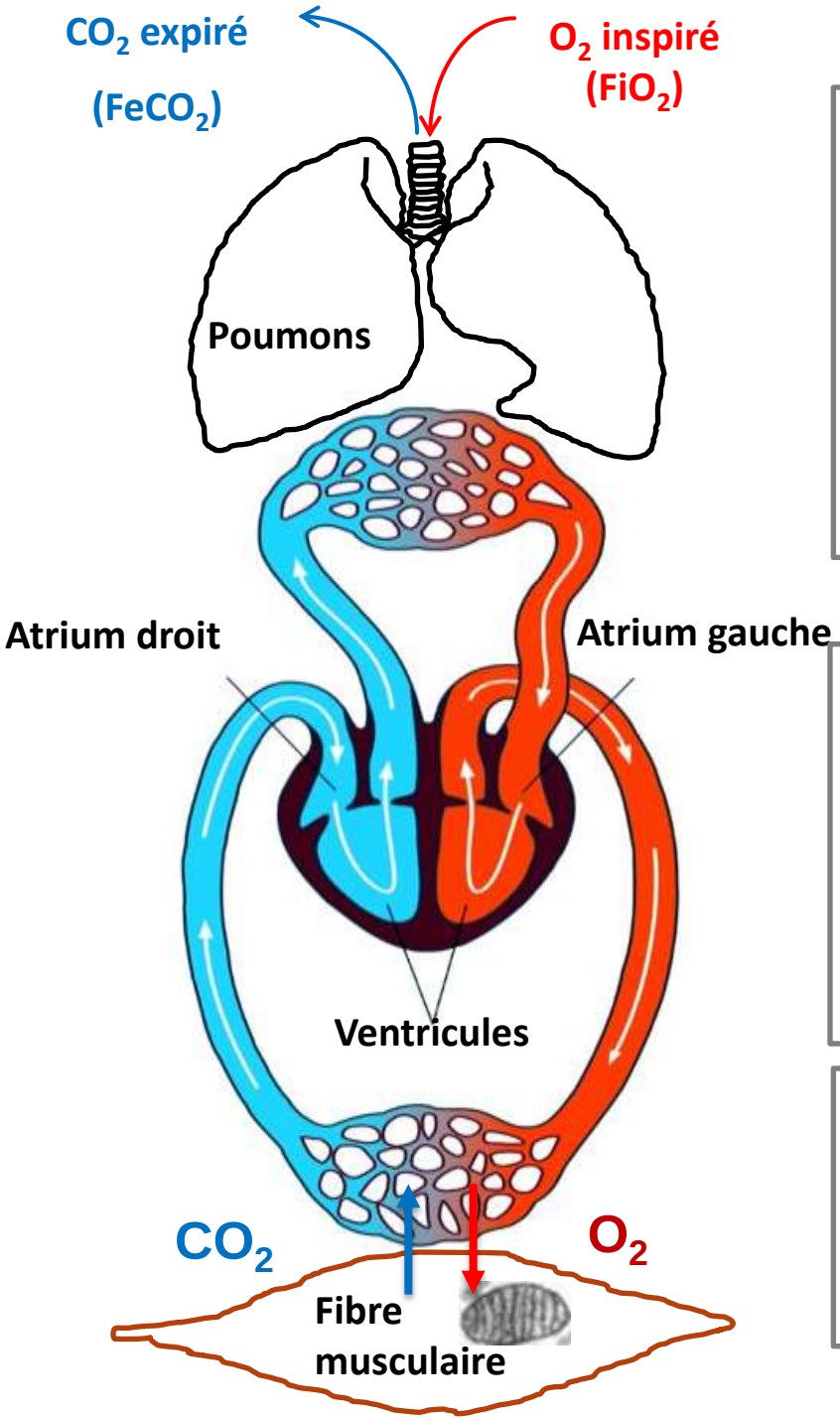
Service d' Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée (EFRED)
Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Antoine
Département Médico-Universitaire "APPROCHES"
Département "R3S" (Respiration, Réanimation, Réhabilitation, Sommeil)

Groupe Hospitalier AP-HP.Sorbonne Université
Charles-Foix • Pitié-Salpêtrière • Rothschild • Saint-Antoine • Tenon • Trousseau/La Roche-Guyon

UMRS 1158 « Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique »
INSERM - Sorbonne Université

Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)





$V'_E \times (FiO_2 - FeO_2) = V'O_2$

étape ventilatoire : convection de l'oxygène du milieu extérieur vers les alvéoles pulmonaires.

étape de diffusion, au cours de laquelle l'oxygène traverse la membrane alvéolaire pour pénétrer dans le sang grâce à la perméabilité et à la différence de pression de l'oxygène entre le sang capillaire et alvéolaire.

$CO \times (CaO_2 - CvO_2) = V'O_2$

étape cardiocirculatoire, où le cœur assure la convection d'oxygène vers les capillaires musculaires

$Dm \times (CcO_2 - CmO_2) = V'O_2$

étape tissulaire, qui comporte l'oxydoréduction des substrats au niveau des mitochondries.

Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018

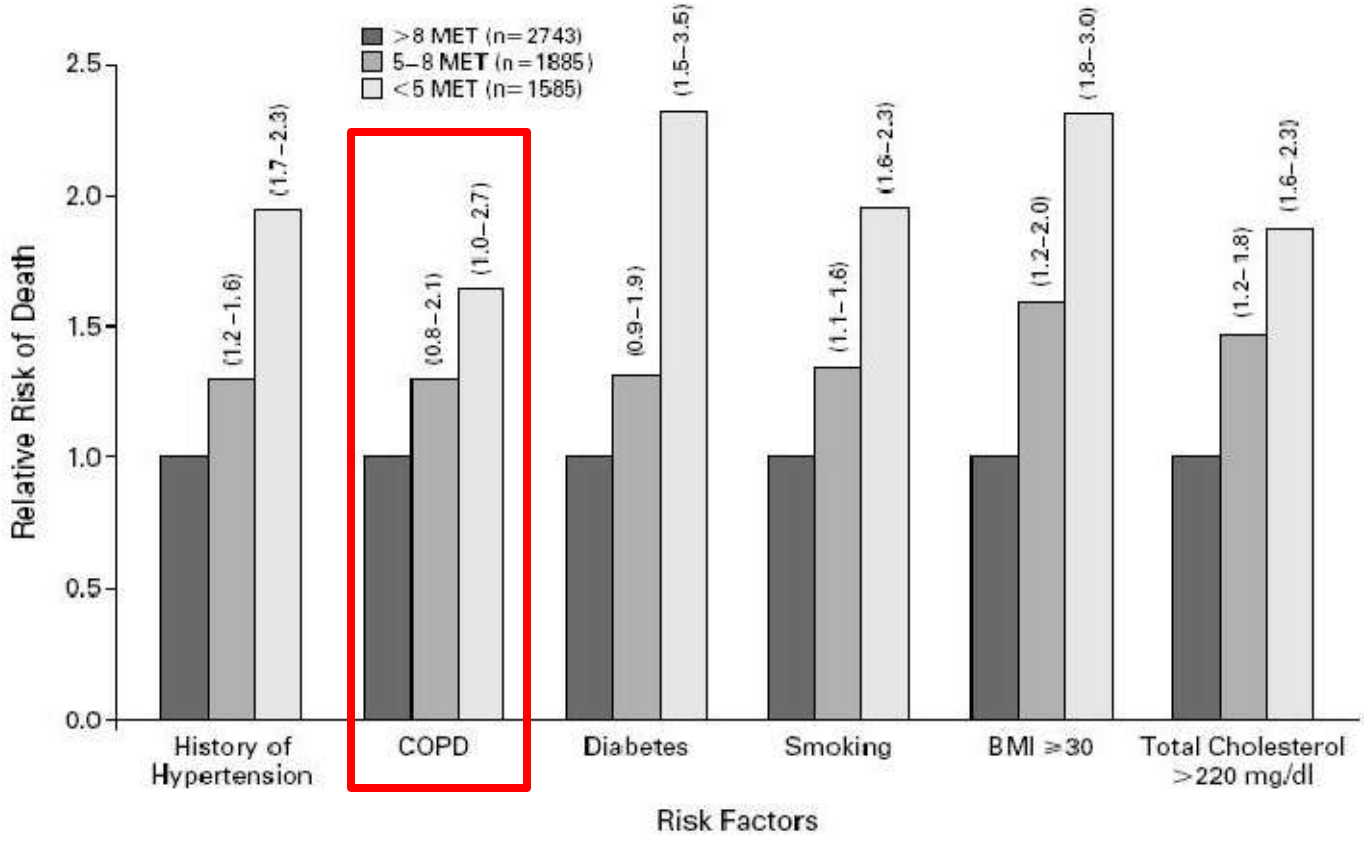
Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)

- It is therefore not surprising that amongst the CPET variables, V′O2 at peak exercise has been reported as being one of the strongest and most consistent predictors of mortality in all respiratory and cardiac diseases.

Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018

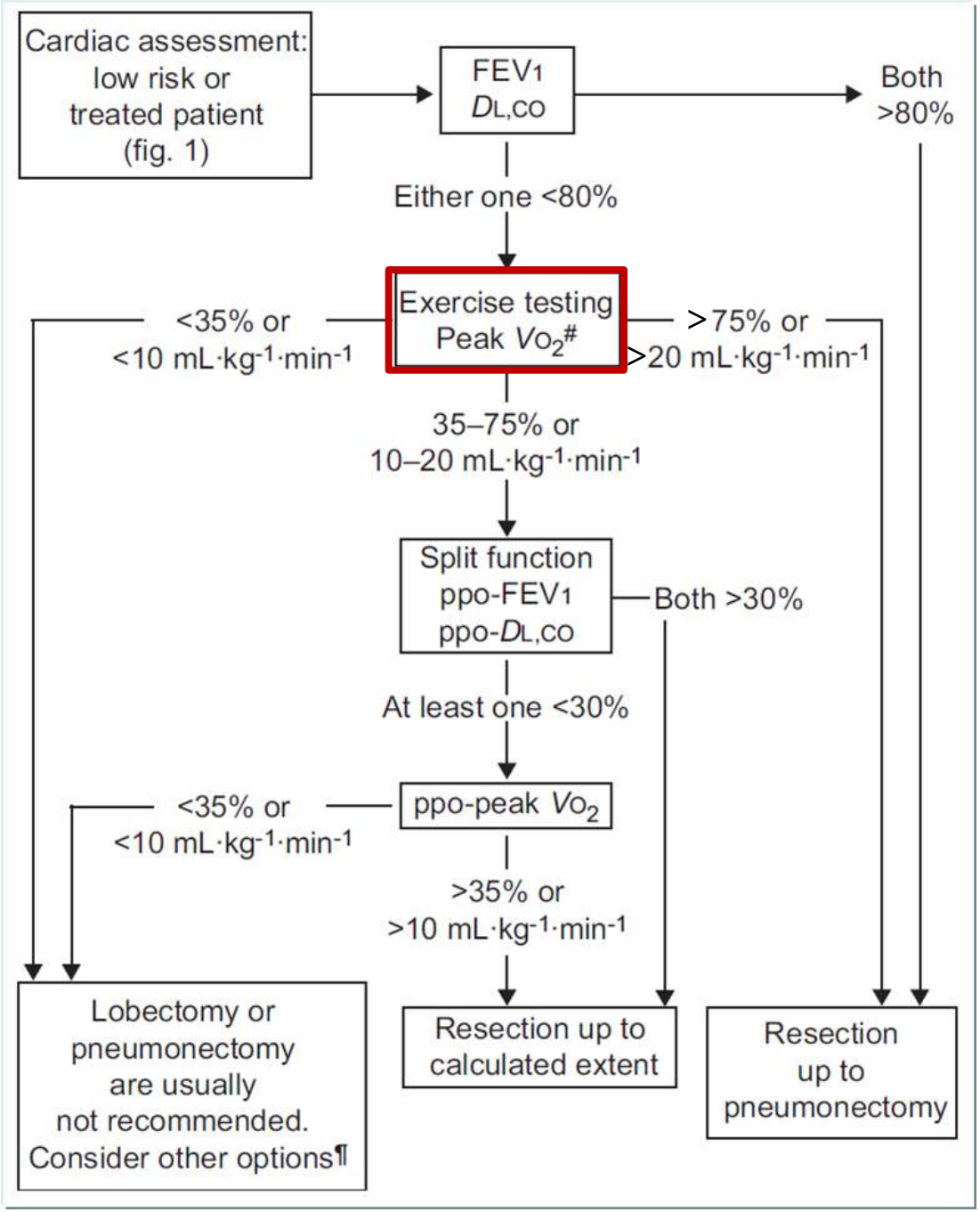
EXERCISE CAPACITY AND MORTALITY AMONG MEN REFERRED FOR EXERCISE TESTING

JONATHAN MYERS, PH.D., MANISH PRAKASH, M.D., VICTOR FROELICHER, M.D., DAT DO, M.D., SARA PARTINGTON, B.SC., AND J. EDWIN ATWOOD, M.D.



1 MET = 3.5 ml/kg/min V'O2

N Engl J Med 2002



ERS/ESTS TASK FORCE

ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)

Eur Respir J 2009; 34: 17–41

Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)

- It is therefore not surprising that amongst the CPET variables, V′O2 at peak exercise has been reported as being one of the strongest and most consistent predictors of mortality in all respiratory and cardiac diseases.

- While peak V′O2 is an excellent indicator of exercise tolerance/intolerance, it is not a perfect measure in terms of prognostic power
  - because it results from the global integration of ventilatory, circulatory and muscle/metabolic responses to exercise.

Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018

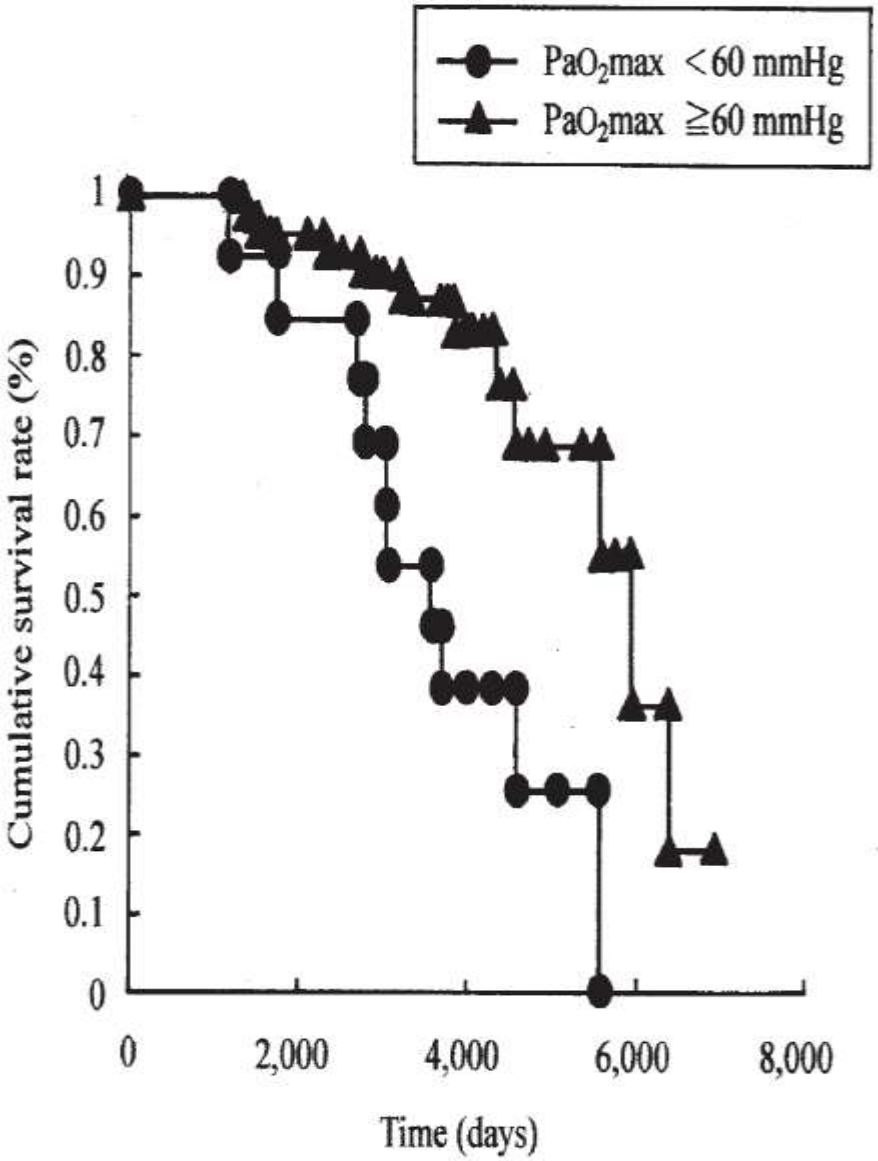
Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)

- Therefore, other CPET variables that look at more specific levels/loci of exercise limitation
  - such as ventilatory
  - circulatory
  - and muscle/metabolic responses to exercise

- may provide more precise prognostic information than peak V′O2
  - which is reduced in the vast majority of pulmonary and cardiac diseases

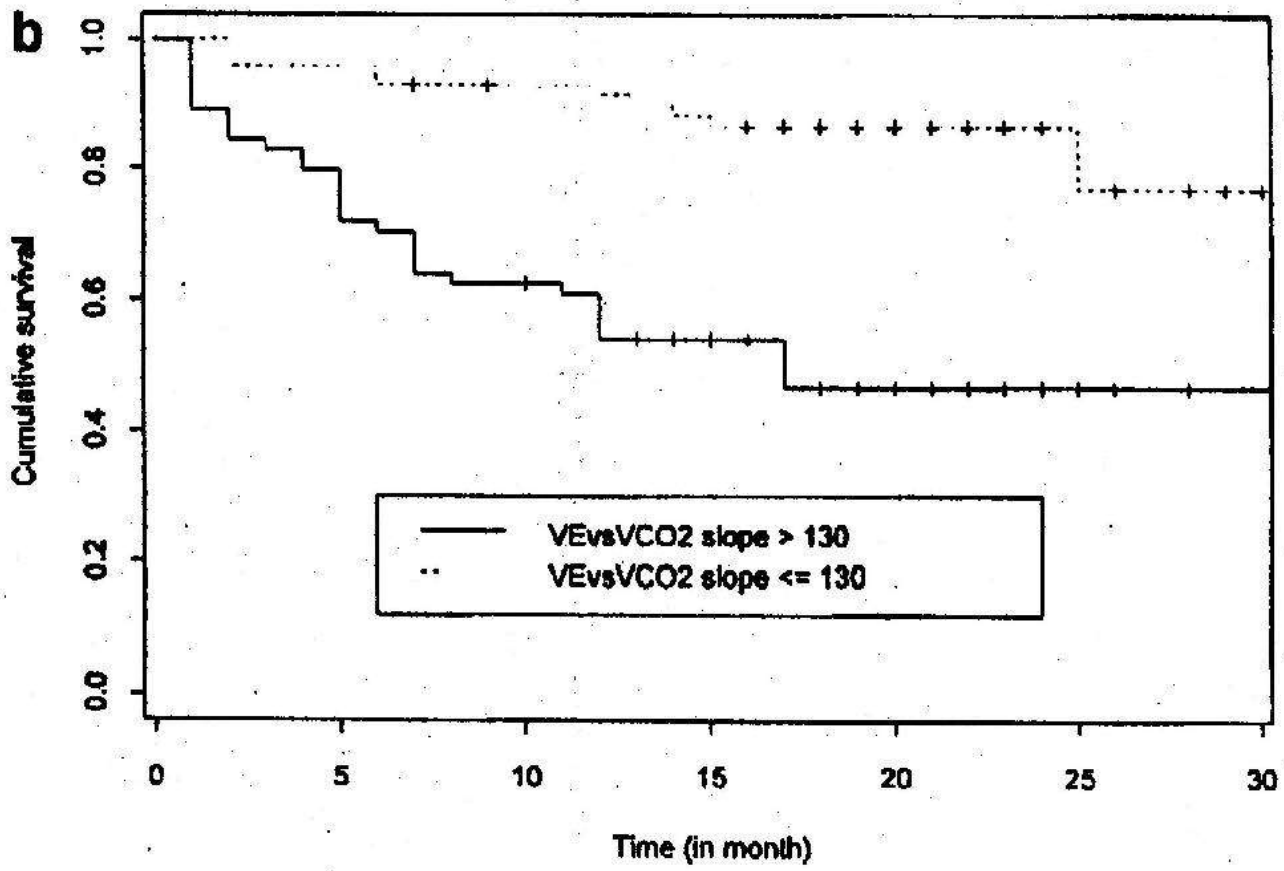
Laveneziana P, Eur Respir Monograph 2018

PaO_2 during exercise and Survival in COPD



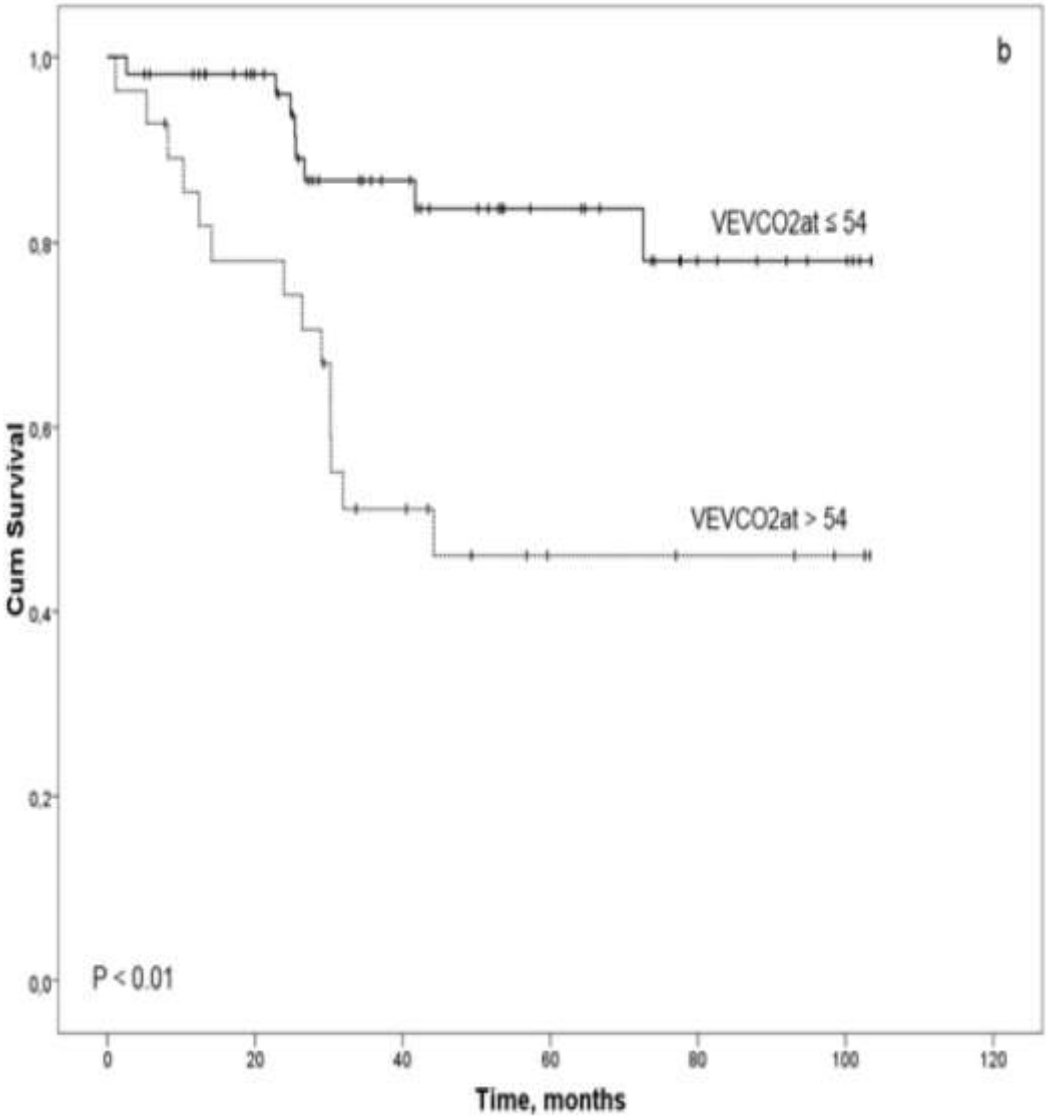
Tojo N et al. Internal Medicine 2005;44:20

Kaplan-Meier life-table analysis for $V'_E/V'CO_2$ slope $\leq$130% vs >130% predicted



Kleber FX, Circulation 2000

Exercise to predict outcome in PAH



Kaplan–Meier cumulative survival curves for the VE/VCO2 at the anaerobic threshold in 85 patients with PAH

DEBOOECK ET AL. EUR RESPIR J. 2012 DEC;40(6):1410-9

An Integrated Index Combined by Dynamic Hyperinflation and Exercise Capacity in the Prediction of Morbidity and Mortality in COPD

Table 4. Independent Predictors of All-Cause (and Respiratory) Mortality*

Variable	Hazard Ratio	95% CI	*P*
6MWD	0.98	0.97–0.99	.006
Δ IC/TLC	1.4	1.09–1.84	.009
IC/TLC	0.91	0.75–1.1	.39
FEV_1	0.92	0.84–1.01	.08
Baseline dyspnea index	1.05	0.58–1.91	.85
Body mass index	1.25	0.93–1.68	.13
P_{aO_2}	0.9	0.66–1.22	.51
P_{aCO_2}	1.14	1.0–1.31	.053

* Multivariable Cox regression analyses.
6MWD = 6-min walk distance
IC = inspiratory capacity
TLC = total lung capacity

Table 5. Predictors of Morbidity

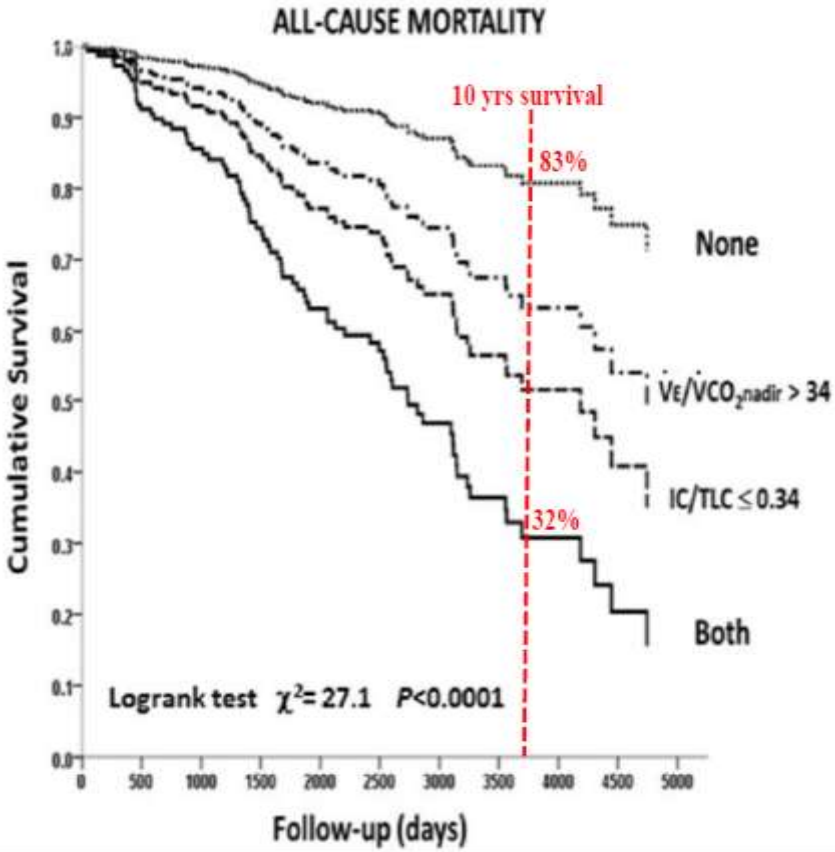
	Emergency Visits Because of Exacerbations		Exacerbation-Related Hospitalizations	
	r	*P**	r	*P**
6MWD	–0.28	.02	–0.41	< .001
Body mass index	–0.06	.63	–0.24	.03
IC/TLC	–0.24	.04	–0.36	.002
ΔIC/TLC	0.38	.001	0.28	.02
FEV_1	–0.41	< .001	–0.45	< .001
P_{aCO_2}, mm Hg	0.29	.02	0.21	.08

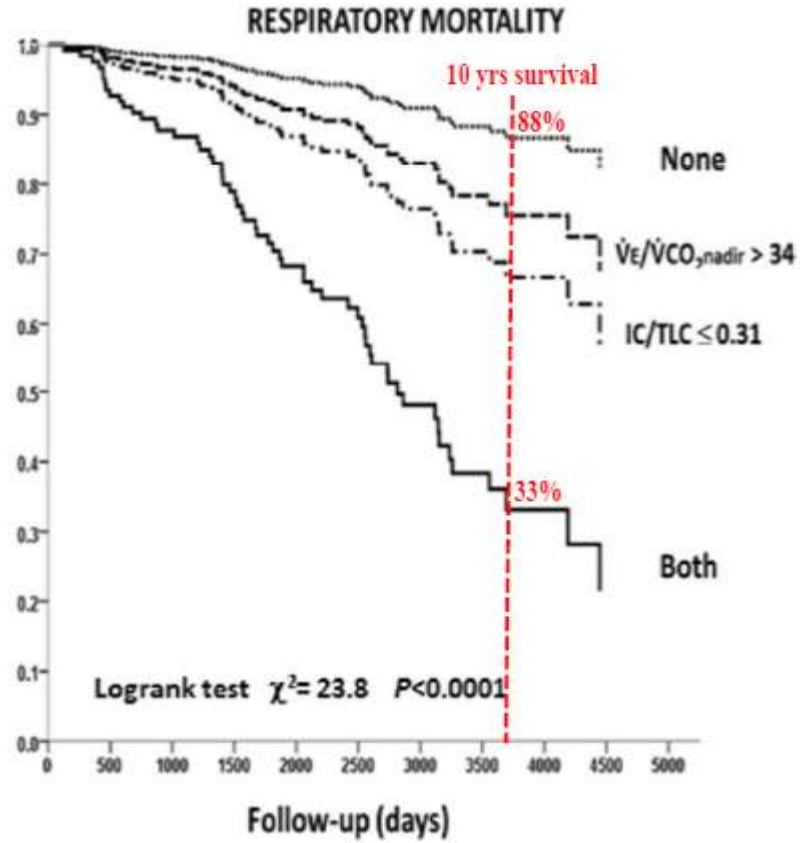
* Spearman's rank correlation test.
6MWD = 6-min walk distance
IC = inspiratory capacity
TLC = total lung capacity

Ozgur ES, Respir Care 2012

An Integrated Index Combined by Hyperinflation and Exercise Ventilatory Efficiency in the Prediction of Morbidity and Mortality in COPD

Neder A et al, COPD 2016





Final Multivariate Regression Model: All-cause Mortality

	Relative Risk (95% CI)	*p*
Age, per 1 yr increase	1.047 (1.007-1.087)	0.019
BMI, per 1 kg/m² decrease	0.905 (0.844-0.970)	0.005
Charlson Index, per 1 unit increase	1.095 (1.058-1.137)	0.001
IC/TLC ≤ 0.34	2.659 (1.208-5.852)	0.015
VE/VCO_2nadir > 34	2.081 (1.170-3.766)	0.010

Controlling for age, BMI and co-morbidities, a COPD patient with a low resting IC/TLC and a high exercise VE/VCO_2 has a 4.6-fold risk of dying from any cause than a patient without those findings

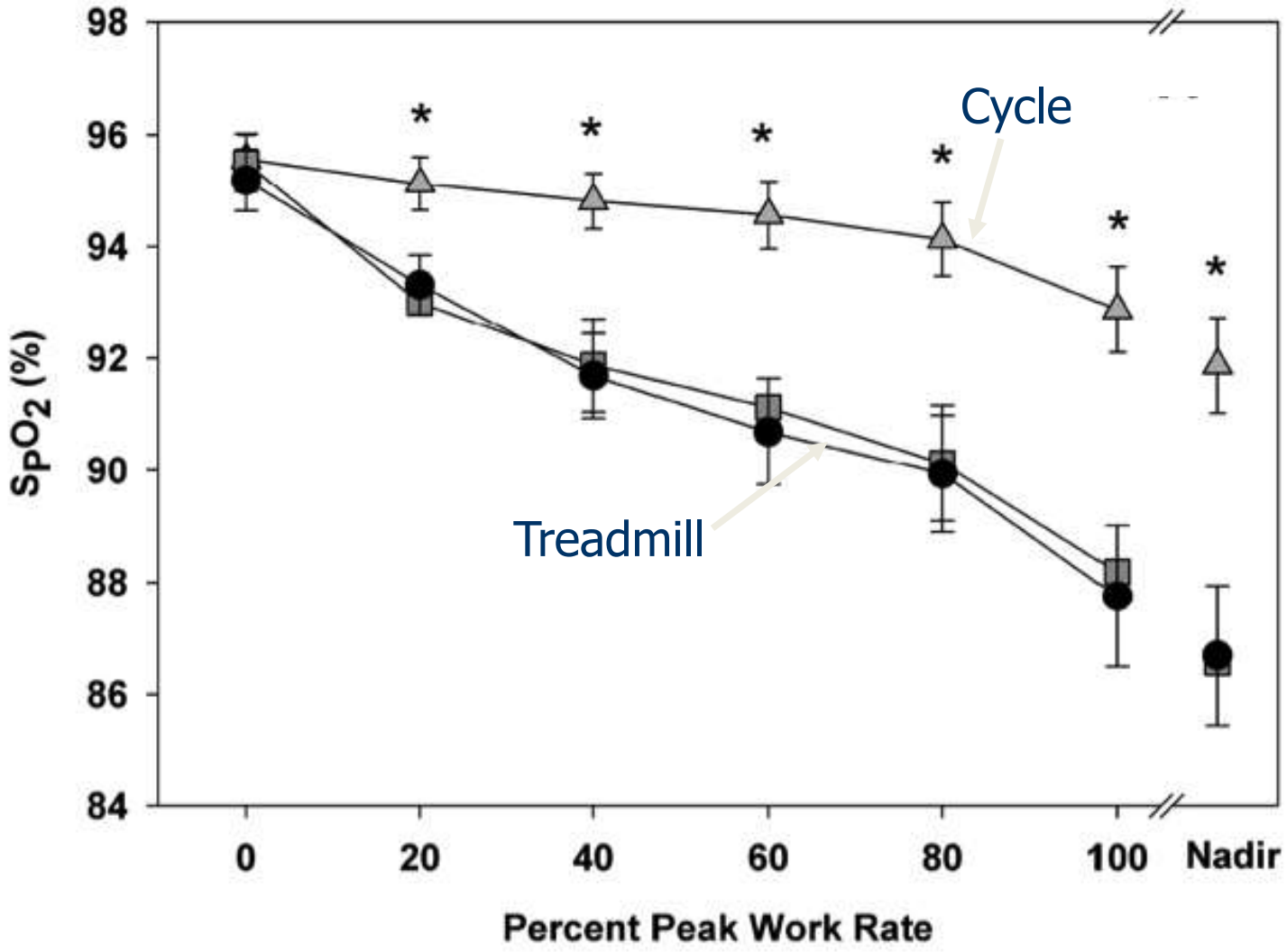
Final Multivariate Regression Model: Respiratory Mortality

	Relative Risk (95% CI)	*p*
Age, per 1 yr increase	1.046 (1.007-1.087)	0.02
BMI, per 1 kg/m² less	0.910 (0.849-0.974)	0.04
Charlson Index, per 1 unit ⇑	1.035 (1.010-1.121)	0.04
IC/TLC ≤ 0.31	3.486 (2.156-8.337)	<0.001
VE/VCO_2nadir > 34	1.998 (1.432- 2.803)	0.010

Controlling for age, BMI and co-morbidities, a COPD patient with a low resting IC/TLC and a high exercise VE/VCO_2 has a 5.5-fold risk of dying from a respiratory cause than a patient without those findings

Neder A et al, COPD 2016

Determining Need for Oxygen

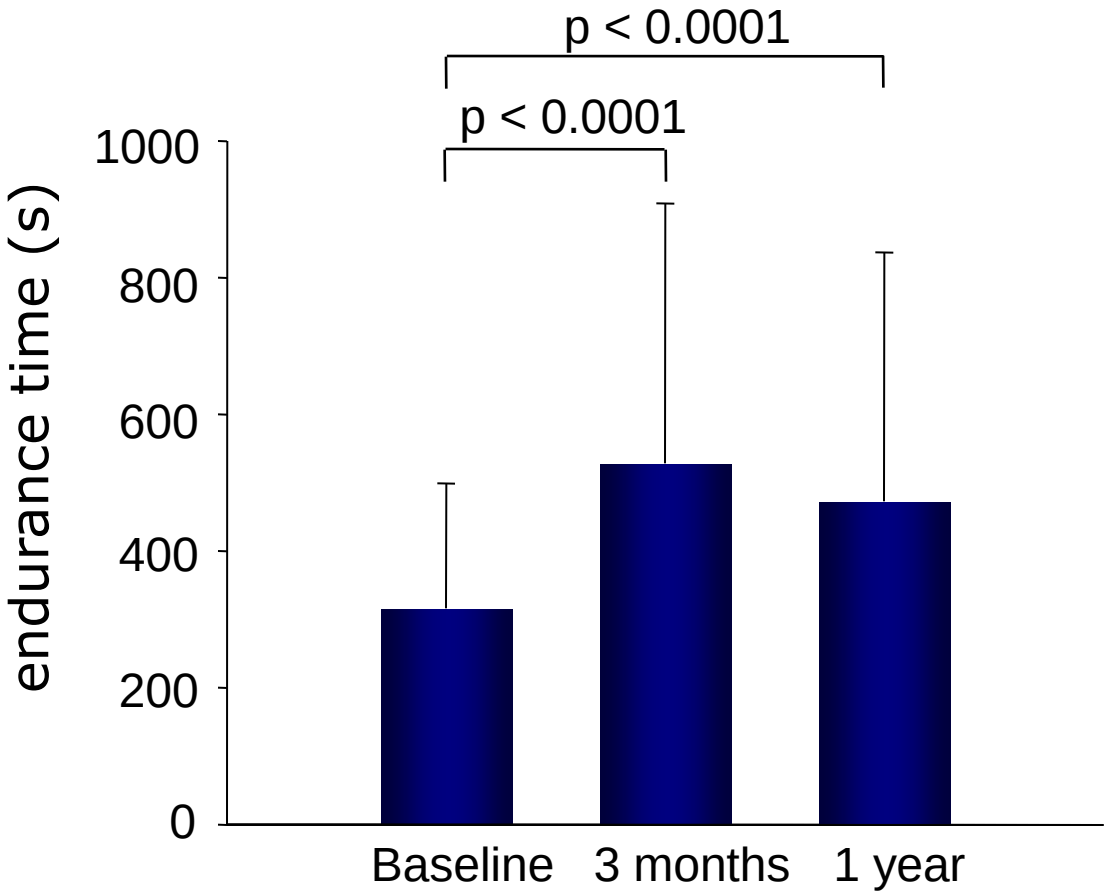


Hsia et al,ERJ 2008

Goals of Exercise Testing in Pulmonary Rehabilitation

- Accurately evaluate exercise intolerance
- Assess mechanisms of exercise limitation
- Define contraindications to an exercise program
- Determine need for oxygen supplementation
- Provide an exercise prescription
- Measure improvement in exercise tolerance

Change in endurance time with rehabilitation



Laviolette et al. Thorax 2008;63:115-121.

CrossMark

2016

Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement

Luis Puente-Maestu[1,2,3], Paolo Palange[4], Richard Casaburi[5], Pierantonio Laveneziana[6,7], François Maltais[8], J. Alberto Neder[9,10], Denis E. O'Donnell[11], Paolo Onorati[4,12], Janos Porszasz[5], Roberto Rabinovich[13], Harry B. Rossiter[5,14], Sally Singh[15], Thierry Troosters[16,17] and Susan Ward[18]

Affiliations: [1]Servicio de Neumología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. [2]Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain. [3]Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. [4]Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy. [5]Rehabilitation Clinical Trials Center, Division of Pulmonary and Critical Care Physiology and Medicine, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA. [6]UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, Paris, France. [7]Service des Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris, France. [8]Institut Universitaire Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, QC, Canada. [9]Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada. [10]Division of Respirology, Clinical Exercise Physiology Unit, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. [11]Respiratory Investigation Unit, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada. [12]Ospedale Civile di Alghero, ASL1-Sassari, Alghero (SS), Italy. [13]ELEGI Colt Laboratory, Centre for Inflammation Research, The Queen`s Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. [14]Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, Leeds, UK. [15]Centre for Exercise and Rehabilitation Science, Glenfield Hospital, University Hospitals of Leciester NHS Trust, Leciester, UK. [16]Dept of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium. [17]Respiratory Rehabilitation Division, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium. [18]Human Bio-Energetics Research Centre, Crickhowell, UK.

Correspondence: Luis Puente-Maestu, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Neumología, c/ Doctor Ezquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. E-mail: lpuente@separ.es

Response to Bronchodilator in COPD -Comparison of 6 minute walk and cardiopulmonary exercise testing-

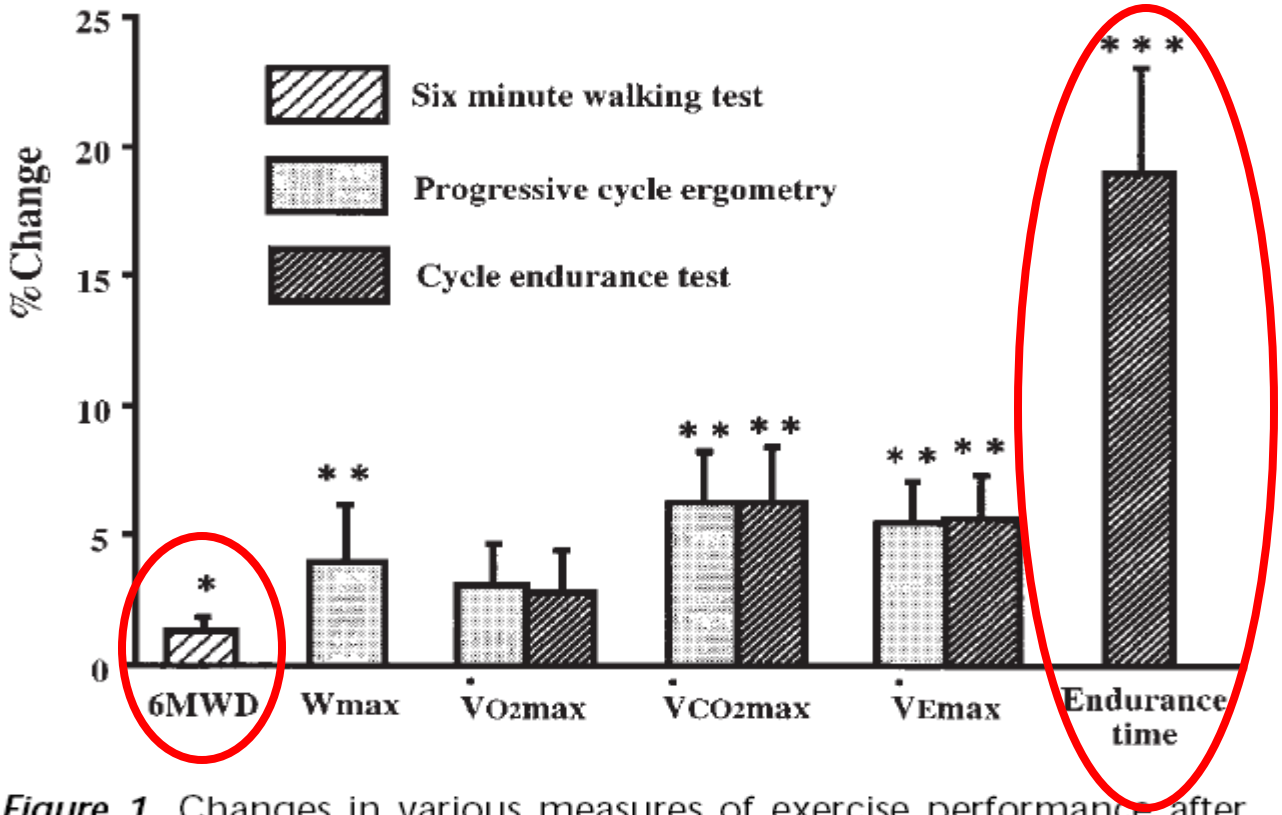
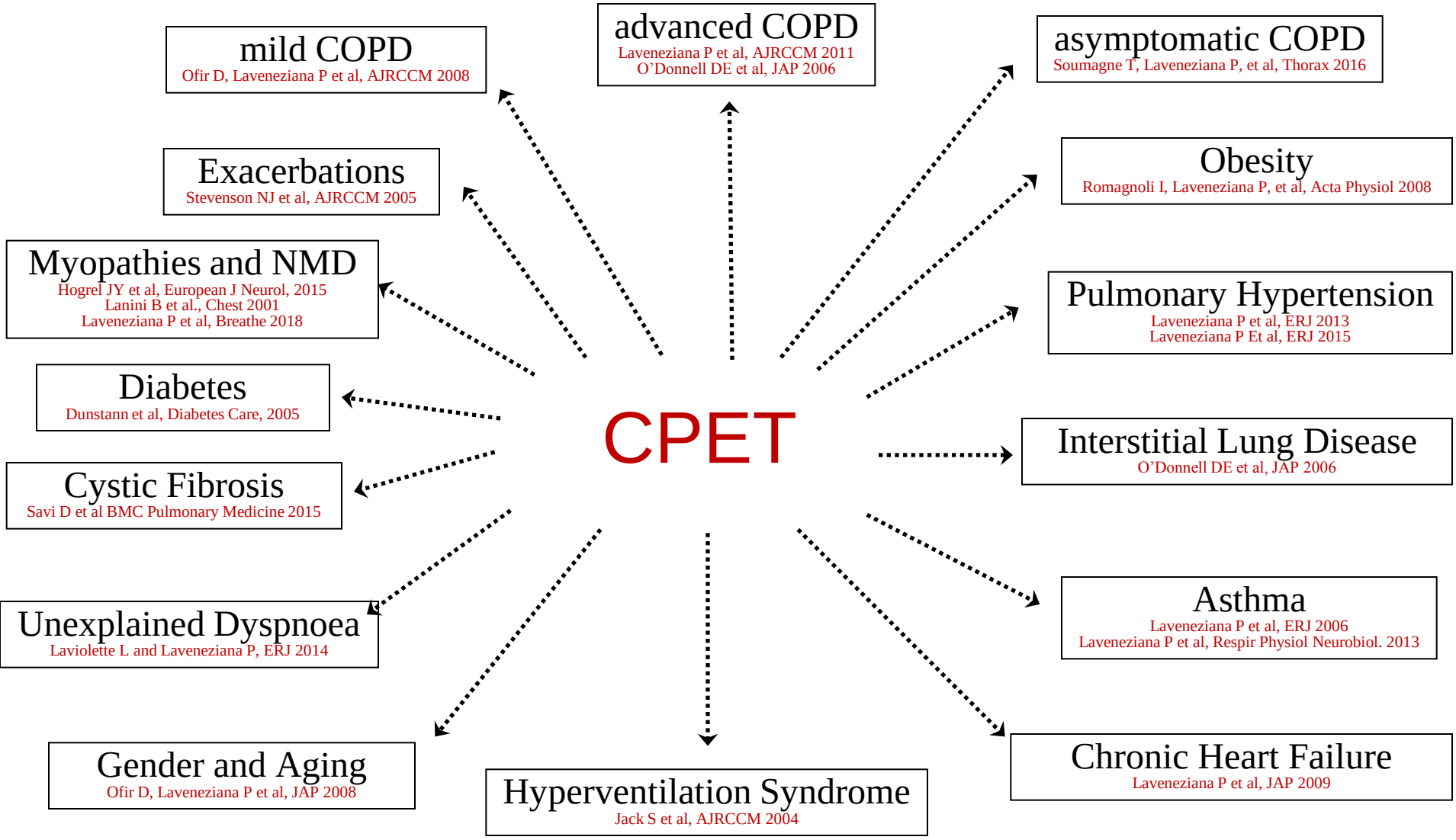


Figure 1. Changes in various measures of exercise performance after oxitropium bromide in three exercise tests. Changes are expressed as the percent change from placebo. Values are expressed as mean ± SE. $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$ versus placebo.

Clinical Utility of CardioPulmonary Exercise Testing (CPET)



MERCI !