HAL
open science

Effet d'une pression expiratoire positive au repos et à l'exercice sur l'oxygénation des muscles intercostaux chez des sujets sains

Quentin Bretonneau

To cite this version:

Quentin Bretonneau. Effet d'une pression expiratoire positive au repos et à l'exercice sur l'oxygénation des muscles intercostaux chez des sujets sains. Médecine humaine et pathologie. Université de Poitiers, 2020. Français. NNT : 2020POIT2259 . tel-03003837

HAL Id: tel-03003837

https://theses.hal.science/tel-03003837v1

Submitted on 13 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences du Sport)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Sciences du Sport

Présentée par :

Bretonneau Quentin

****

EFFET D'UNE PRESSION EXPIRATOIRE POSITIVE AU REPOS ET À L'EXERCICE SUR L'OXYGÉNATION DES MUSCLES INTERCOSTAUX CHEZ DES SUJETS SAINS

****

Directeurs de Thèse :

de Bisschop Claire (MCF-HDR)
Pichon Aurélien (Pr)

****

Soutenue le 13/05/2020

devant la Commission d'Examen

****

JURY

Dr. de Bisschop Claire	Université de Poitiers (Directrice)
Pr. Coquart Jérémy	Université de Rouen (Membre externe)
Pr. Durand Fabienne	Université de Perpignan (Membre externe)
Pr. Mucci Patrick	Université de Lille (Rapporteur)
Pr. Pichon Aurélien	Université de Poitiers (Directeur)
Dr. Prieur Fabrice	Université d'Orléans (Rapporteur)

THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences du Sport)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Sciences du Sport

Présentée par :

Bretonneau Quentin

****

EFFET D'UNE PRESSION EXPIRATOIRE POSITIVE AU REPOS ET À L'EXERCICE SUR L'OXYGÉNATION DES MUSCLES INTERCOSTAUX CHEZ DES SUJETS SAINS

****

Directeurs de Thèse :

de Bisschop Claire (MCF-HDR)
Pichon Aurélien (Pr)

****

Soutenue le 13/05/2020

devant la Commission d'Examen

****

JURY

Dr. de Bisschop Claire	Université de Poitiers (Directrice)
Pr. Coquart Jérémy	Université de Rouen (Membre externe)
Pr. Durand Fabienne	Université de Perpignan (Membre externe)
Pr. Mucci Patrick	Université de Lille (Rapporteur)
Pr. Pichon Aurélien	Université de Poitiers (Directeur)
Dr. Prieur Fabrice	Université d'Orléans (Rapporteur)

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent à mes deux directeurs de thèse, **la Dr de Bisschop Claire et le Pr Pichon Aurélien**. Je vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité, votre écoute, votre soutien et vos conseils aguerris qui ont été d'une aide précieuse pour mener à bien ce travail. Je vous remercie également pour le partage de vos connaissances, de vos compétences et de vos expériences respectives.

Un chemin enrichissant à vos côtés. Indéniablement.

Je remercie profondément **le Pr Mucci Patrick et le Dr Prieur Fabrice** pour leur investissement à l'égard de ce travail. Je remercie aussi vivement **les Prs Coquart Jérémy et Durand Fabienne** pour l'intérêt porté à ce projet.

Je remercie **les Prs Bosquet Laurent et Dugué Benoit**, respectivement directeur et directeur adjoint du laboratoire MObilité Vieillissement et Exercice (MOVE, EA 6314 de l'Université de Poitiers). Je vous remercie pour la qualité du cadre de vie et de travail proposée au sein du laboratoire et, plus personnellement, pour votre disponibilité et vos conseils.

Je remercie **l'ensemble des enseignants-chercheurs du laboratoire MOVE**. Votre soutien et vos suggestions ont eux aussi contribué au bon déroulement de cette thèse et des enseignements qui m'ont été confiés. Je remercie également **l'équipe administrative de la Faculté des Sciences du Sport** pour sa réactivité face à mes nombreuses requêtes.

Je remercie **le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche** pour son allocation financière. Je remercie également **l'Ecole Doctorale Sciences Biologiques et Santé de l'Université de Poitiers** pour avoir contribué financièrement à la diffusion de nos résultats et au rayonnement du laboratoire lors de congrès internationaux. Je remercie aussi l'Ecole Doctorale pour son suivi et la qualité des formations proposées.

Je remercie **Emeline Wassmer et Valentin Mons**, anciens étudiants du Master STAPS APA-S, ainsi que **Maxence Tanneau**, ingénieur d'étude au sein du laboratoire MOVE, pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée lors des expérimentations (y compris celles programmées très tôt le matin et très tard le soir !). Je remercie également l'**ensemble des participants** pour leur implication et leur sérieux.

Je remercie la **fine équipe du bureau C010**, Amélie Debray, Roman Goenarjo, Jean-Baptiste Meslet, Manon Pellegrini, Mickael Phomsoupha, Maxence Tanneau, Dimitri Theurot, Adrien Vachon et Trija Vaidya pour leur soutien et leur bonne humeur.

Enfin, je remercie mes amis et ma famille pour leurs encouragements tout au long de cette aventure. Je remercie plus particulièrement **mes parents, mes grands-parents, mon frère** et **Maé** pour leur soutien infaillible. Grâce à vous j'ai pu me consacrer pleinement à ce projet.

Je vous en remercie profondément.

RÉSUMÉ

Chez les patients atteints de pathologies pulmonaires obstructives, le rétrécissement du calibre des bronches peut induire des perturbations fonctionnelles ventilatoires comme la limitation de débit expiratoire (LDE) et/ou l'hyperinflation pulmonaire (HP). Dans un tel contexte, l'équilibre métabolique pourrait être perturbé au sein du tissu musculaire intercostal, notamment à l'exercice, ce qui pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation de la dyspnée.

Pour simuler les perturbations ventilatoires que peuvent rencontrer les patients atteints de pathologies pulmonaires obstructives (*e.g.* résistance expiratoire anormalement élevée, LDE et HP), une pression expiratoire positive (PEP) de 20 cmH_2O a été imposée au repos et à l'exercice chez des sujets sains. L'oxygénation des muscles intercostaux a été mesurée par spectroscopie dans le proche infrarouge au niveau du 7ème espace intercostal.

Au repos, une diminution de la concentration en oxyhémoglobine ([O_2Hb]) probablement liée à une baisse de la concentration en hémoglobine totale ([tHb], *i.e.* volume sanguin local) a été observée en réponse à la PEP (*Étude 1*). Toutefois, aucune diminution de l'indice de saturation tissulaire en oxygène (TSI) n'a été constatée (*Études 1* à *3*), y compris lorsque la PEP était à l'origine d'une HP (*Étude 2*). A l'exercice, une moindre augmentation de [O_2Hb] et de [tHb] a été rapportée lorsque la PEP était imposée (*vs.* contrôle). Une diminution du TSI et de la capacité inspiratoire a aussi été observée entre le repos et l'exercice dans cette condition (*Étude 3).*

D'après les résultats de nos études, lorsqu'une PEP de 20 cmH_2O est imposée au repos chez de jeunes sujets sains, aucun déséquilibre métabolique ne semble se produire au niveau des muscles intercostaux. En revanche, lorsque cette PEP est imposée à l'exercice, une perturbation de l'équilibre métabolique semble avoir lieu. Cette dernière pourrait être en partie expliquée par des altérations hémodynamiques locales induites par l'HP. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour éclaircir cet aspect.

Enfin, aucune relation entre la dyspnée et la condition métabolique des muscles intercostaux n'a été observée lors de nos études. En revanche, des corrélations entre l'inconfort respiratoire et les débits ventilatoires instantanés ont été mises en évidence au repos et à l'exercice lorsque la PEP était imposée (*Études 1* et *3*). Une relation entre la dyspnée et l'HP a aussi été observée au repos (*Étude 2*).

Les travaux de recherche futurs auront pour objectif de vérifier, au repos et à l'exercice, si l'oxygénation des muscles intercostaux est influencée par l'HP chez des patients atteints de pathologies pulmonaires obstructives.

Mots-clés : oxygénation tissulaire ; muscles intercostaux ; spectroscopie dans le proche infrarouge ; pression expiratoire positive ; hyperinflation pulmonaire ; dyspnée ; repos ; exercice

ABSTRACT

In patients with obstructive pulmonary diseases, airway narrowing can induce ventilatory disturbances such as expiratory flow limitation (EFL) and/or pulmonary hyperinflation (PH). In such a context, the metabolic balance could be disturbed within the intercostal muscle tissue, especially during exercise, which could promote the onset or worsening of dyspnea.

To simulate ventilatory disturbances that may be encountered by patients with obstructive pulmonary diseases (*e.g.* abnormally high resistance of the airways to expiration, EFL and PH), a positive expiratory pressure (PEP) of 20 cmH_2O was imposed at rest and during exercise in healthy subjects. Oxygenation of the intercostal muscles was measured by near-infrared spectroscopy at the 7th intercostal space.

At rest, a decrease in oxyhemoglobin concentration ([O_2Hb]) probably linked to a decrease in total hemoglobin concentration ([tHb], *i.e.* local blood volume) was observed in response to PEP (*Study 1*). However, no reduction in tissue oxygen saturation index (TSI) was reported (*Studies 1* to *3*), even in a context of PEP-induced PH (*Study 2*). During exercise, a lower increase in [O_2Hb] and [tHb] was observed when PEP was imposed (*vs.* control). A decrease in TSI and inspiratory capacity was also reported between rest and exercise in this condition (*Study 3*).

According to the results of our studies, when a PEP of 20 cmH_2O is imposed at rest in young healthy subjects, no metabolic imbalance seems to occur in the intercostal muscles. However, when this PEP is imposed during exercise, a disturbance of the metabolic balance seems to happen. This could be partly explained by local hemodynamic alterations induced by PH. However, further studies are needed to clarify this aspect.

Finally, no relationship between dyspnea and the metabolic condition of the intercostal muscles was observed during our studies. However, correlations between respiratory discomfort and instantaneous ventilatory flows were highlighted at rest and during exercise with PEP (*Studies 1* and *3*). A relationship between dyspnea and PH was also observed at rest (*Study 2*).

Future research will aim to verify, at rest and during exercise, whether the oxygenation of the intercostal muscles is influenced by PH in patients with obstructive pulmonary pathologies.

Keywords: tissue oxygenation; intercostal muscles; near-infrared spectroscopy; positive expiratory pressure; pulmonary hyperinflation; dyspnea; rest; exercise

LISTE DES ABRÉVIATIONS

• B •

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive

• C •

CASI	*Composite Asthma Severity Index*
CAT™	*COPD Assessment Test*
CI	Capacité inspiratoire
Courbe $\dot{V}$-V	Courbe débit-volume
Courbe $\dot{V}$-V_{CVF}	Courbe $\dot{V}$-V d'une manœuvre de capacité vitale forcée
Courbe $\dot{V}$-V_{SPONT}	Courbe $\dot{V}$-V d'un cycle ventilatoire spontané
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
Ctrl	Contrôle
CVF	Capacité vitale forcée

• E •

EMG_{DI}	Activité électrique du diaphragme mesurée par électromyographie

• G •

GINA	*Global Initiative for Asthma*
GOLD	*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

• H •

$[HHb]_{(INT)}$	Concentration en désoxyhémoglobine (au 7ème espace intercostal)
HP	Hyperinflation pulmonaire

• L •

LDE	Limitation de débit expiratoire

• M •

mMRC questionnaire	*modified Medical Research Council questionnaire*

• N •

NEP	*Negative expiratory pressure*
NIRS	*Near-infrared spectroscopy*

• O •

OMS	Organisation mondiale de la Santé
$[O_2Hb]_{(INT)}$	Concentration en oxyhémoglobine (au 7ème espace intercostal)

• P •

PEP	Pression expiratoire positive
PMA	Puissance maximale aérobie
PEmax	Pression expiratoire maximale
PImax	Pression inspiratoire maximale
Pœs	Pression œsophagienne

• S •

SpO_2	Saturation pulsée en oxygène

• T •

Te	Temps expiratoire
$[tHb]_{(INT)}$	Concentration en hémoglobine totale (au 7ème espace intercostal)
Ti	Temps inspiratoire
$TSI_{(INT)}$	*Tissue saturation index* (au 7ème espace intercostal)
Ttot	Temps respiratoire total
TVO	Trouble ventilatoire obstructif

• V •

Vc	Volume courant
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VES	Volume d'éjection systolique
VPFE	Volume pulmonaire de fin d'expiration
Vrel	Volume de relaxation du complexe thoraco-pulmonaire

• Symboles •

$\dot{Q}c$	Débit cardiaque
$\dot{V}E$	Débit ventilatoire
$\dot{V}O_2$	Consommation en oxygène par unité de temps
Δ	Variation

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation simplifiée du cadre théorique et des conséquences/relations étudiées lors de ce travail de thèse.

Figure 2. Courbe débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée.

Figure 3. Courbe volume-temps d'une manœuvre de capacité vitale forcée.

Figure 4. Spectre de sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive et ses déterminants.

Figure 5. Grille d'évaluation du *Composite Asthma Severity Index*.

Figure 6. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée et d'un cycle ventilatoire spontané.

Figure 7. Courbes débit-volume d'un cycle ventilatoire spontané suivi d'une expiration assistée par une compression abdominale manuelle.

Figure 8. Courbes débit-volume d'un cycle ventilatoire spontané suivi d'une expiration assistée par une pression expiratoire négative.

Figure 9. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée et de cycles ventilatoires spontanés en position assise et allongée d'un patient obstructif.

Figure 10. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée, d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice et d'un cycle ventilatoire spontané au repos d'un sujet sain et d'un patient obstructif.

Figure 11. Volume pulmonaire de relaxation du complexe thoraco-pulmonaire et volume pulmonaire de fin d'expiration au repos chez un sujet sain.

Figure 12. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée et d'un cycle ventilatoire spontané au repos.

Figure 13. Volumes et capacités pulmonaires à 20 ans, à 50 ans, lors d'une hyperinflation pulmonaire (HP) « stable » et lors d'une HP temporairement aggravée.

Figure 14. Mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la présence d'une hyperinflation pulmonaire au repos chez un patient atteint d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et qui présente un emphysème pulmonaire.

Figure 15. Capacité inspiratoire au repos en fonction du volume expiratoire maximal seconde chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Figure 16. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée et d'un cycle ventilatoire spontané d'un patient qui présente un trouble ventilatoire obstructif (TVO) modéré et d'un patient qui présente un TVO sévère.

Figure 17. Pression œsophagienne et variation de la pression gastrique lors de l'expiration en fonction du débit ventilatoire à l'exercice chez des sujets sains et des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Figure 18. Débit expiratoire spontané en fonction de la variation de pression gastrique lors de l'expiration à l'exercice chez des sujets sains et des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Figure 19. Travail ventilatoire en fonction du débit ventilatoire chez des sujets sains et des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Figure 20. Charges inspiratoires liées à l'hyperinflation pulmonaire dynamique.

Figure 21. Répartition de patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive selon leur perception post-effort du facteur principal à l'origine de l'arrêt de l'exercice.

Figure 22. Modèle neuro-physiologique de la dyspnée proposé par O'Donnell et collaborateurs.

Figure 23. Débit sanguin, conductance vasculaire et apport en oxygène au repos et à l'exercice au niveau des muscles intercostaux chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Figure 24. Dispositif à seuil de pression expiratoire positive utilisé lors des expérimentations.

Figure 25. Variation au cours du temps de la concentration en oxyhémoglobine, en désoxy-hémoglobine et en hémoglobine totale au niveau du 7ème espace intercostal chez un participant au repos.

Figure 26. Echelle CR-10 de Borg adaptée à l'évaluation de l'inconfort respiratoire.

Figure 27. Protocole de l'*Étude 1*.

Figure 28. Protocole de l'*Étude 2*.

Figure 29. Protocole de l'*Étude 3*.

Figure 30. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée, d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice et d'un cycle ventilatoire spontané au repos de deux participants confrontés à une pression expiratoire positive de 20 cmH_2O.

Figure 31. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée, d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice et d'un cycle ventilatoire spontané au repos d'un participant confronté à une pression expiratoire positive de 20 cmH_2O.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Spectre de sévérité de l'asthme à partir du traitement et de sa posologie.

Tableau 2. Prévalence de la limitation de débit expiratoire au repos en fonction de la pathologie pulmonaire obstructive et de sa sévérité.

Tableau 3. Prévalence et sévérité de la limitation de débit expiratoire à l'exercice maximal chez les sujets sains.

Tableau 4. Sensation rattachée à la dyspnée en fonction des stimuli qui sous-tendent l'inconfort respiratoire.

Tableau 5. Sensation rattachée à la dyspnée au repos chez des patients atteints d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive et chez des patients asthmatiques.

Tableau 6. Caractéristiques de l'échantillon selon l'étude effectuée.

SOMMAIRE

Remerciements....4

Résumé....6

Abstract....8

Liste des abréviations....10

Liste des figures....12

Liste des tableaux....15

Sommaire 16

I. Introduction.... 18

II. Cadre théorique 21

A. Trouble ventilatoire obstructif 22

1. Bronchopneumopathie chronique obstructive 22

2. Asthme.... 27

B. Perturbations fonctionnelles ventilatoires.... 30

1. Limitation de débit expiratoire 30

2. Hyperinflation pulmonaire (HP).... 39

C. Augmentation du travail ventilatoire 47

1. Augmentation du travail expiratoire.... 47

2. Augmentation du travail inspiratoire.... 49

D. Dyspnée 51

1. Définition.... 51

2. Méthodes de mesure 51

3. Dyspnée des patients obstructifs.... 52

4. Relations objectives entre la dyspnée et le travail ventilatoire.... 55

5. Dysfonctionnements ventilatoires et dissociation neuro-musculaire 57

E. Perturbation de l'apport en oxygène aux muscles respiratoires 58

1. Réduction du débit sanguin musculaire intercostal à l'exercice..... 58

2. Contraintes mécaniques et microcirculation : mécanismes potentiels 60

3. Relations avec la dyspnée..... 61

III. Cadre expérimental 62

A. Objectifs scientifiques 63

B. Méthodologie générale 65

1. Approbation du Comité d'Éthique 65

2. Population étudiée 65

3. Pression expiratoire positive (PEP) 66

4. Mesures..... 67

C. Contributions personnelles 71

IV. Discussion générale 129

A. PEP et variables cardio-ventilatoires 131

B. PEP et oxygénation des muscles intercostaux 132

1. Analyse au repos..... 132

2. Analyse à l'exercice..... 133

C. HP et oxygénation des muscles intercostaux..... 135

1. Analyse au repos..... 135

2. Analyse à l'exercice..... 137

D. Dyspnée et oxygénation des muscles intercostaux 139

E. Limites des études expérimentales 140

F. Implications cliniques et perspectives 142

V. Conclusion 143

VI. Références..... 145

I. INTRODUCTION

Le système respiratoire joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie générale de l'organisme car il participe à l'hématose, un processus qui vise à réoxygéner le sang et à éliminer l'excès de dioxyde de carbone qu'il contient. Ces échanges gazeux se déroulent au niveau des alvéoles pulmonaires et dépendent, en partie, des capacités fonctionnelles de l'appareil ventilatoire.

Chez les patients atteints de pathologies pulmonaires obstructives (*i.e.* les patients obstructifs), ces capacités sont altérées à cause d'un rétrécissement plus ou moins conséquent et chronique du calibre des bronches. Généralement associée à une dyspnée, cette obstruction bronchique peut être responsable d'une limitation de débit expiratoire et/ou d'une hyperinflation pulmonaire. Elle pourrait également être à l'origine de perturbations métaboliques au niveau des muscles respiratoires.

En effet, à cause des charges ventilatoires liées à l'obstruction bronchique, le maintien d'une ventilation adéquate pourrait nécessiter une contraction plus importante des muscles respiratoires. De ce fait, une compression des capillaires musculaires pourrait avoir lieu. En modifiant la géométrie du thorax et la longueur des muscles de la cage thoracique, l'hyperinflation pulmonaire pourrait aussi plus spécifiquement perturber la microcirculation des muscles intercostaux.

Finalement, dans un contexte de résistance expiratoire anormalement élevée, l'oxygénation du tissu musculaire intercostal pourrait être insuffisante au regard des besoins et ce déséquilibre métabolique pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation de la dyspnée.

Les objectifs principaux de ce travail de thèse seront donc de vérifier chez des sujets sains 1) si l'application d'une résistance expiratoire externe est à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux, 2) si l'hyperinflation pulmonaire provoquée par la résistance expiratoire est associée à ce déséquilibre et 3) si la dyspnée est influencée par la condition métabolique des muscles intercostaux (Figure 1).

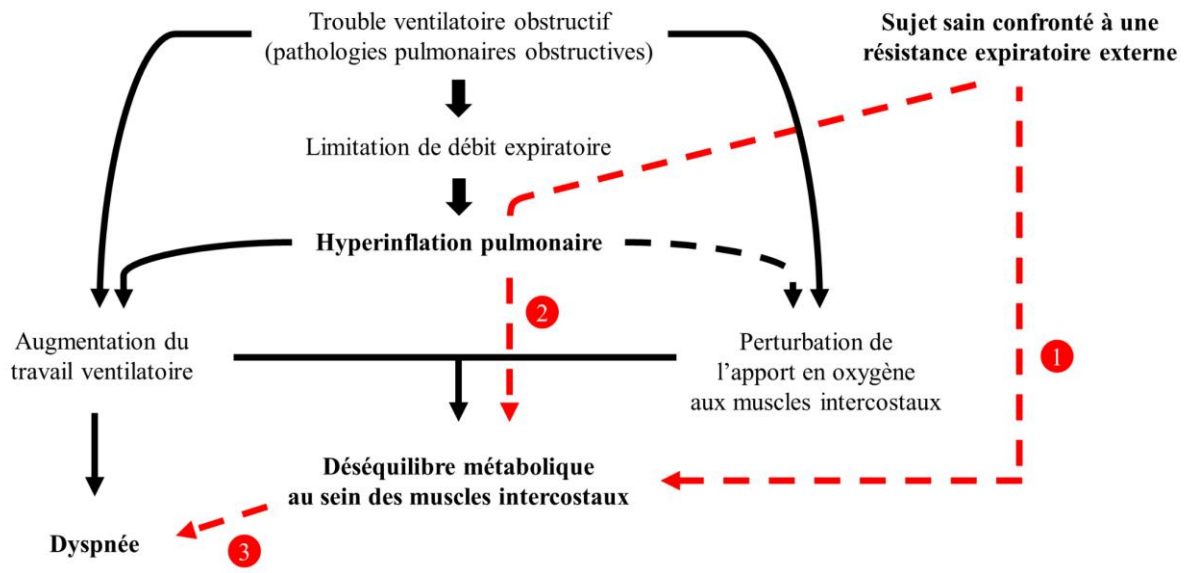

Figure 1. Représentation simplifiée du cadre théorique et des conséquences/relations étudiées lors de ce travail de thèse. Les flèches en trait continu noir représentent les effets/liens décrits par la littérature. Les flèches en trait discontinu représentent des conséquences/relations hypothétiques. Celles matérialisées en rouge seront étudiées. ***Les objectifs principaux de ce travail de thèse seront donc de vérifier chez des sujets sains 1) si l'application d'une résistance expiratoire externe est à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux, 2) si l'hyperinflation pulmonaire provoquée par la résistance expiratoire est associée à ce déséquilibre et 3) si la dyspnée est influencée par la condition métabolique des muscles intercostaux.***

La première partie du document présentera le cadre théorique sur lequel est adossé ce travail de thèse. Après une présentation des troubles ventilatoires obstructifs majeurs, les perturbations fonctionnelles qui en découlent seront abordées ainsi que leurs conséquences sur le travail ventilatoire et la dyspnée.

La seconde partie décrira les expérimentations mises en œuvre pour tester nos hypothèses. Les résultats obtenus seront également présentés.

Enfin, la troisième partie sera consacrée à une discussion des résultats des différentes études. Les limites expérimentales et les perspectives de recherche émanant de ce travail de thèse seront aussi évoquées.

II. CADRE THÉORIQUE

Parmi l'ensemble des pathologies pulmonaires obstructives, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'asthme ont la plus forte prévalence à l'échelle de la population mondiale. Avec 384 millions de cas estimés en 2010 par le collège du Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), la BPCO a d'ailleurs été projetée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme la 3ème cause de décès dans le monde d'ici 2030. L'asthme toucherait également 235 millions de personnes sur l'ensemble de la population selon une estimation récente de l'OMS.

A. Trouble ventilatoire obstructif

Caractéristique majeure de la BPCO et de l'asthme, le trouble ventilatoire obstructif (TVO) fait référence à une perturbation de l'écoulement de l'air au sein de l'arbre bronchique. Dans le cadre de ces pathologies, la perte de conductance des petites voies aériennes est surtout liée à une réduction de leur calibre.

1. Bronchopneumopathie chronique obstructive

a) Une pathologie évolutive et systémique

La BPCO est un terme générique qui peut désigner une aggravation de la bronchite chronique simple et/ou un emphysème pulmonaire.

La bronchite chronique simple est une maladie définie par une inflammation continue des bronches et se manifeste principalement par une toux et des expectorations. Plus précisément, la bronchite chronique est diagnostiquée lorsque ces symptômes sont observés pendant au moins trois mois par an sur deux années consécutives. Dans la plupart des cas, cette pathologie est associée à l'inhalation régulière de particules nocives comme celles présentes dans la fumée de cigarette (Chung et Adcock, 2008; Forey et al., 2011).

Au stade de la bronchite chronique simple, le calibre des voies aériennes est conservé mais avec l'avancée de la maladie, les symptômes deviennent récurrents et s'accompagnent d'une réduction graduelle et non réversible de la lumière des bronches. L'obstruction bronchique mise en évidence par l'altération des débits expiratoires forcés confirme alors la progression de la bronchite chronique simple vers la BPCO.

Dans le cadre d'un emphysème pulmonaire, la BPCO fait référence à un élargissement anormal des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales et se manifeste par une distension thoracique (Petty et al., 1987).

La BPCO est habituellement accompagnée d'une dyspnée (*i.e.* une expérience subjective d'inconfort respiratoire). Dans la plupart des cas, ce symptôme est même un des premiers signes d'alerte qui mène à une consultation médicale. D'abord ressentie lors d'activités physiques intenses, la dyspnée est ensuite ressentie lors d'activités physiques de la vie quotidienne et mène peu à peu à la sédentarité. En favorisant le déconditionnement physique et l'isolement social, ce comportement accélère le déclin des paramètres cardio-vasculaires, métaboliques, cognitifs, et/ou psychologiques. Pour ces raisons d'ailleurs, la BPCO est généralement décrite comme une pathologie systémique à point de départ respiratoire.

Caractérisée par une évolution progressive, la BPCO peut toutefois s'exacerber sur certaines périodes, ce qui se traduit par une dégradation de la fonction respiratoire et une aggravation des symptômes. Ces derniers peuvent être évalués par le *COPD Assessment Test* (CAT^{TM}), le *Clinical COPD Questionnaire* et/ou le *modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire*.

b) Exploration fonctionnelle respiratoire

Une exploration de la fonction respiratoire est habituellement effectuée dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'une pathologie respiratoire. Lors de cette investigation, le calibre des voies aériennes peut être évalué par différentes techniques dont la spirométrie. Communément utilisée, cette technique permet d'estimer indirectement le calibre des voies aériennes via une manœuvre de capacité vitale forcée (CVF) (McNulty et Usmani, 2014; Miller et al., 2005).

Lors de cette manœuvre succinctement, le sujet réalise une inspiration maximale avant d'effectuer une expiration forcée. Les débits expiratoires forcés (*i.e.* maximaux) sont mesurés instantanément de la capacité pulmonaire totale (CPT) jusqu'au volume résiduel, ce qui permet de tracer la courbe débit-volume (courbe $\dot{V}$-V) présentée Figure 2. Le débit expiratoire de pointe ainsi que les débits expiratoires maximaux à 25%, 50% et 75% de la CVF sont généralement renseignés par le dispositif de mesure. Le calibre des voies aériennes périphériques, site majeur de l'obstruction bronchique chez les patients BPCO (Hogg et al., 1968; McNulty et Usmani, 2014; Yanai et al., 1992), est principalement caractérisé par les débits mesurés à faibles volumes pulmonaires.

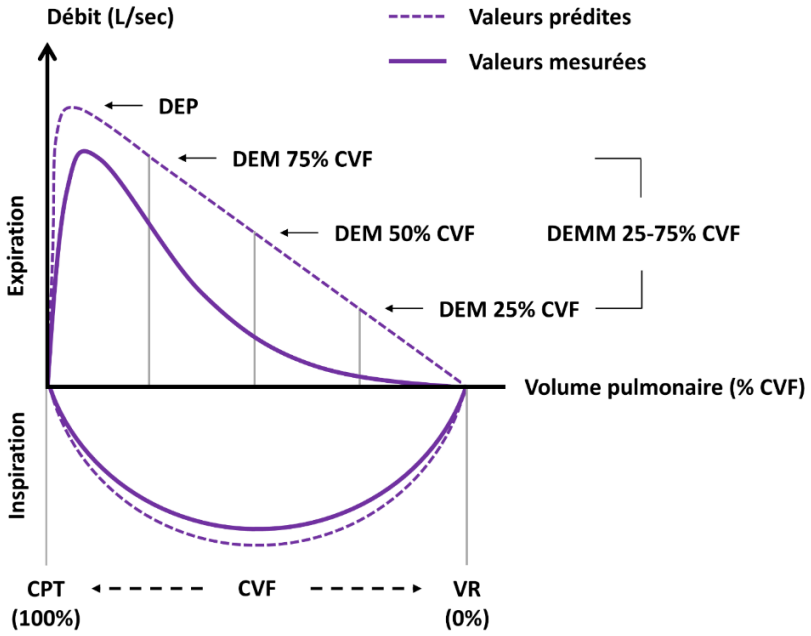

Figure 2. Courbe débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (CVF). Avec CPT, capacité pulmonaire totale ; DEM 25%, débit expiratoire maximal à 25% de la CVF ; DEM 50%, débit expiratoire maximal à 50% de la CVF ; DEM 75%, débit expiratoire maximal à 75% de la CVF ; DEMM 25-75%, débit expiratoire maximal médian entre 25% et 75% de la CVF ; DEP, débit expiratoire de pointe et VR, volume résiduel. La baisse des débits expiratoires maximaux par rapport aux valeurs prédites (notamment à 25% et 50% de la CVF) reflète un rétrécissement du calibre des bronches.

Lors d'une manœuvre de CVF, le volume expiratoire maximal seconde (VEMS, *i.e.* le volume d'air expiré à la première seconde de la manœuvre) est également mesuré. Un TVO est alors mis en évidence lorsque le ratio VEMS/CVF est inférieur à 70% (Figure 3) ou au 5ème percentile (limite inférieure de la norme) (GOLD, 2019; Pellegrino et al., 2005).

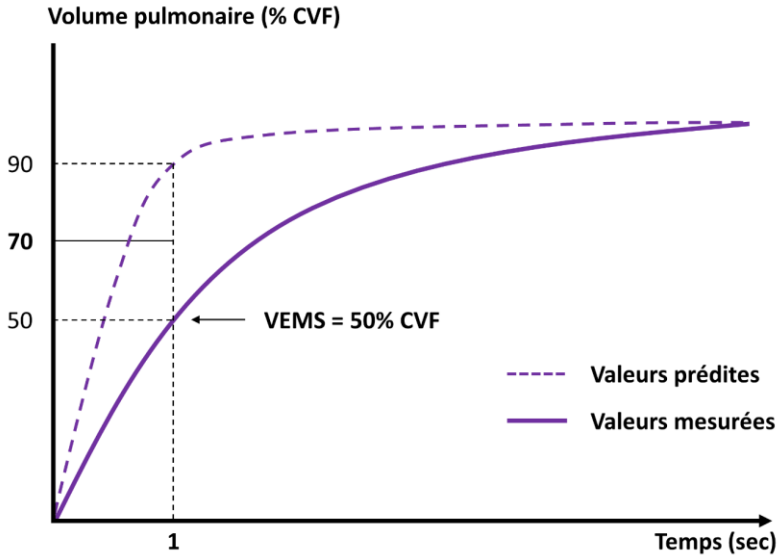

Figure 3. Courbe volume-temps d'une manœuvre de capacité vitale forcée (CVF). Avec VEMS, volume expiratoire maximal seconde. ***Le volume d'air expiré par le sujet à la première seconde de la manœuvre est inférieur à 70% de sa CVF, ce qui témoigne d'une obstruction bronchique.***

c) Sévérité de la pathologie

Comme le montre la Figure 4, la sévérité de la BPCO est définie à partir d'une évaluation qui porte sur la sévérité de l'obstruction bronchique, l'historique des exacerbations et les symptômes de l'individu (GOLD, 2019).

La sévérité de l'obstruction bronchique est définie à partir du VEMS et quatre stades ont été déterminés (Figure 4). Plus précisément, l'obstruction bronchique est qualifiée de légère lorsque le VEMS est supérieur à 80% de sa valeur prédite (GOLD 1), ou de très sévère dans le cas le plus extrême lorsque le VEMS est inférieur à 30% de sa valeur prédite (GOLD 4).

L'évaluation de la sévérité de la BPCO est complétée par l'examen des symptômes du patient (scores du mMRC et du CAT™) et par l'analyse de l'historique de ces exacerbations.

Une lettre comprise entre A et D est alors associée au grade d'obstruction bronchique. Brièvement, l'absence d'exacerbations récentes et de symptômes est caractérisée par la lettre A. A l'inverse, des exacerbations récentes et la présence de nombreux symptômes sont caractérisées par la lettre D. Cette classification est intégralement présentée Figure 4.

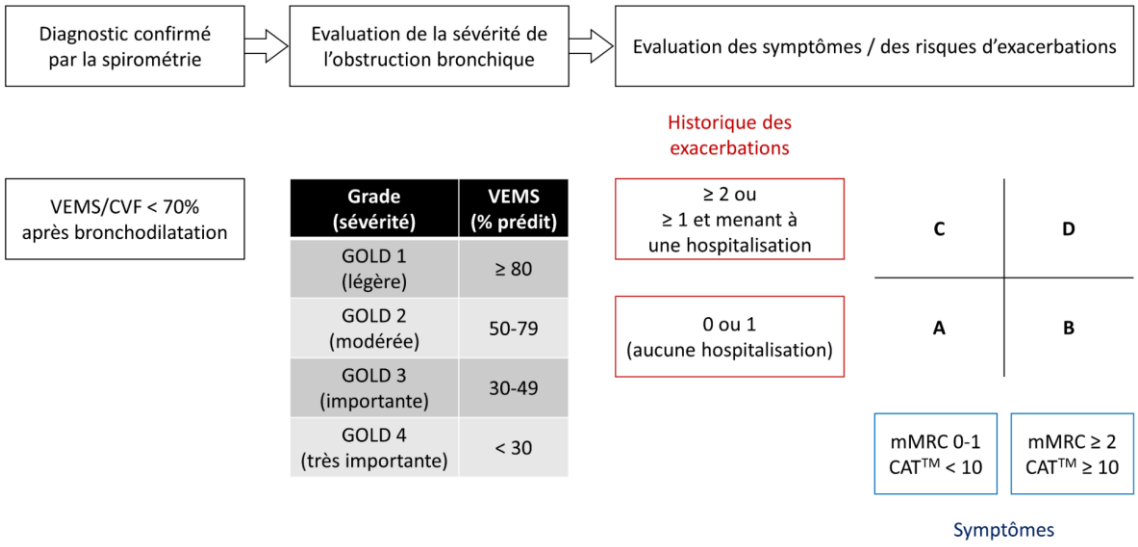

Figure 4. Spectre de sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive et ses déterminants (modifié de GOLD, 2019). Avec CAT™, COPD Assessment Test (score) ; CVF, capacité vitale forcée ; mMRC, modified Medical Research Council questionnaire (score) et VEMS, volume expiratoire maximal seconde. ***Le spectre de sévérité de la bronchopneumopathie chronique obstructive s'étend du stade GOLD 1 A (sévérité la plus faible) au stade GOLD 4 D (sévérité la plus élevée).***

<u>Exemple de Mme M. :</u>

Le rapport VEMS/CVF est de 60% et le VEMS représente 40% de la valeur prédite.

Aucune exacerbation récente n'est à déplorer et le score issu du mMRC est de 4.

La sévérité de la BPCO de Mme M. est donc caractérisée par un niveau GOLD 3 B.

Cependant, cet échelon ne reflète que l'atteinte pulmonaire de la pathologie.

Les capacités locomotrices, le statut nutritionnel et les paramètres psycho-sociaux de la patiente doivent aussi être évalués pour individualiser le tableau clinique.

2. Asthme

a) Mécanismes physiopathologiques

Dans le cadre de l'asthme, le TVO peut être causé par une contraction anormale des muscles lisses situés autour des bronches (*i.e.* une bronchoconstriction). Liée à une hyperréactivité de la paroi bronchique à un stimulus, la bronchoconstriction est généralement temporaire et réversible (soit spontanément, soit avec un traitement) et concerne principalement les voies aériennes périphériques (Hamid et al., 1997; McNulty et Usmani, 2014).

Provoquée par certains allergènes inhalés (*i.e.* asthme atopique, hyperréactivité spécifique), la contraction des muscles lisses autour des bronches peut aussi être induite par l'environnement (froid, sec et/ou pollué) ou encore par l'activité physique (Koskela et Tukiainen, 1995; Mediano et al., 2017). Dans ces cas de figure, il s'agit d'un asthme non spécifique.

D'après le collège du *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2019), un TVO permanent et peu réversible peut également être observé chez les patients asthmatiques en raison d'une inflammation chronique des voies aériennes.

b) Symptômes

L'asthme peut être associé à une gêne respiratoire, ou encore à une ventilation difficile, inconfortable et/ou sifflante. Un sentiment d'essoufflement et d'oppression thoracique peut aussi être exprimé. Généralement évalués par l'*Asthma Control Questionnaire* ou l'*Asthma Control Test* (GINA, 2019), ces symptômes sont caractérisés par une intensité variable au cours du temps et sont surtout ressentis lors des périodes de bronchoconstriction (crises d'asthme).

c) Exploration fonctionnelle respiratoire

Comme pour les patients BPCO, l'obstruction bronchique des patients asthmatiques est habituellement mise en évidence via une manœuvre de CVF, lorsque le ratio VEMS/CVF est inférieur à 70% ou au 5ème percentile. Le caractère réversible de l'obstruction bronchique est généralement démontré via une seconde manœuvre de CVF, lorsque le VEMS obtenu après inhalation d'agents bronchodilatateurs est supérieur d'au moins 12% et d'au moins 200 ml par rapport au VEMS initial (GINA, 2019).

d) Sévérité de la pathologie

La sévérité de l'asthme est surtout définie à partir du traitement nécessaire pour contrôler les symptômes et les exacerbations du patient (Tableau 1). Succinctement, l'inhalation ponctuelle d'une faible dose de corticostéroïdes associée à du formotérol caractérise le niveau le moins sévère de l'asthme. En revanche, l'inhalation quotidienne d'une forte dose de corticostéroïdes associée à des β-agonistes à longue durée d'action caractérise le niveau le plus sévère (GINA, 2019).

Tableau 1. Spectre de sévérité de l'asthme à partir du traitement et de sa posologie (modifié de GINA, 2019).

	1er niveau 🟢	**2ème niveau** 🟢	**3ème niveau** 🟡	**4ème niveau** 🟠	**5ème niveau** 🔴
Traitement	Corticostéroïdes + Formotérol	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes + β-agonistes à longue durée d'action		
Fréquence	Lorsque nécessaire	Quotidienne			
Dose	Faible			Modérée	Elevée

La sévérité de l'asthme peut aussi être caractérisée par le *Composite Asthma Severity Index* (CASI), un score établi à partir de 5 domaines qui font référence aux symptômes de jour et de nuit, au traitement médical, à la fonction pulmonaire et à l'historique des exacerbations du patient (Wildfire et al., 2012). La grille d'évaluation sur laquelle repose le CASI est présentée Figure 5. Plus le score tend vers 20, plus la pathologie est considérée comme sévère.

	Score
Symptômes de jour et albutérol durant les 2 dernières semaines (15% score total)	
0-3	**0**
4-9	**1**
10-13	**2**
14	**3**
Symptômes de nuit et albutérol durant les 2 dernières semaines (15%)	
0-1	**0**
2	**1**
3-4	**2**
5-14	**3**
Mesure de la fonction pulmonaire (15%)	
VEMS > 85 % prédit	**0**
VEMS = 80-84 %	**1**
VEMS = 70-79 %	**2**
VEMS < 70 %	**3**

	Score
Traitement (25%)	
Aucun traitement	**0**
Albutérol lorsque nécessaire	**1**
Faible dose de corticostéroïdes inhalés	**2**
Faible dose de corticostéroïdes inhalés + β-agonistes à longue durée d'action ou Dose modérée de corticostéroïdes inhalés	**3**
Dose modérée de corticostéroïdes inhalés + β-agonistes à longue durée d'action	**4**
Forte dose de corticostéroïdes inhalés	**5**
Exacerbations durant les 2 derniers mois (30%)	
Prednisone	**2**
Prednisone + hospitalisation	**4**
Score /20	

+2 points en cas de traitement additif (Singulair®)

Figure 5. Grille d'évaluation du Composite Asthma Severity Index (modifié de Wildfire et al., 2012). Avec VEMS, volume expiratoire maximal seconde.

RÉSUMÉ :

La BPCO et l'asthme sont des pathologies pulmonaires à forte prévalence et sont à l'origine d'un TVO.

Dans le cadre de la BPCO, le TVO est chronique, peu réversible et découle d'une réduction progressive de la lumière des bronches.

Dans le cadre de l'asthme, le TVO peut être causé par une contraction anormale des muscles lisses situés autour des bronches.

B. Perturbations fonctionnelles ventilatoires

En étant responsable d'une baisse des débits expiratoires maximaux, l'obstruction bronchique favorise le déséquilibre entre demande et capacité ventilatoires. Ce déséquilibre se traduit notamment par une limitation de débit expiratoire (LDE) et/ou une hyperinflation pulmonaire (HP).

1. Limitation de débit expiratoire

a) Définition

La LDE est définie comme l'incapacité pour un sujet, à un volume pulmonaire donné, d'augmenter son débit expiratoire au-delà de sa valeur spontanée de contrôle. L'atteinte de cette limite fonctionnelle peut être mise en évidence par différentes méthodes, invasives ou non.

b) Méthodes de mesure non-invasives

Pour mettre en évidence une LDE de manière non invasive, plusieurs techniques peuvent être utilisées (Koulouris et al., 2012; Tantucci, 2013). Quelques-unes d'entre elles sont développées ci-après.

<u>Superposition des courbes débit-volume</u>

Cette technique consiste à positionner la courbe $\dot{V}$-V d'un cycle ventilatoire spontané (courbe $\dot{V}$-V_{SPONT}) sur la courbe $\dot{V}$-V d'une manœuvre de CVF (courbe $\dot{V}$-V_{CVF}). Avec cette méthode, une LDE est mise en évidence pour un volume pulmonaire donné lorsque le débit expiratoire spontané est équivalent, voire supérieur, au débit expiratoire maximal mesuré lors de la manœuvre de CVF (Figure 6).

Pour positionner la courbe $\dot{V}$-V_{SPONT} sur la courbe $\dot{V}$-V_{CVF}, le volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE) est généralement utilisé comme repère. Dans la plupart des cas, ce volume est déterminé via la mesure de la capacité inspiratoire (CI). Plus précisément, cette capacité représente le volume d'air maximal qui peut être inspiré après une expiration spontanée. Le VPFE du cycle ventilatoire est alors obtenu en soustrayant la CI de la CFV (Figure 6).

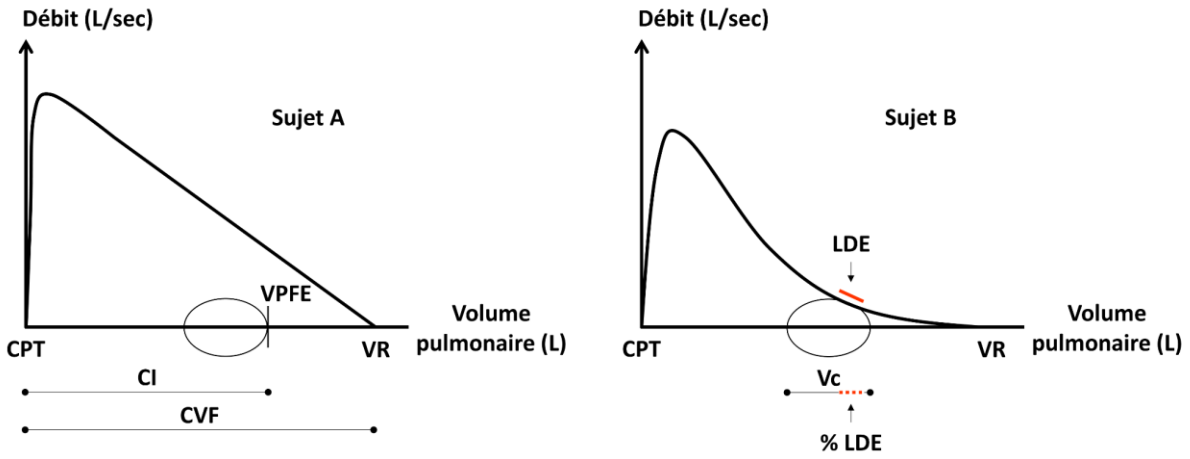

Figure 6. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (CVF, trait épais) et d'un cycle ventilatoire spontané (trait fin). Avec CI, capacité inspiratoire ; CPT, capacité pulmonaire totale ; LDE, limitation de débit expiratoire ; Vc, volume courant ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et VR, volume résiduel. ***Contrairement au sujet A, le sujet B présente une LDE car aux volumes pulmonaires auxquels il ventile, ce sujet met en jeu ses débits expiratoires maximaux. Le % LDE (i.e. le % du volume courant pour lequel le sujet ne peut pas augmenter ses débits) renseigne sur la sévérité de la LDE.***

D'abord utilisée au repos (Hyatt, 1961), la technique de superposition des courbes $\dot{V}$-V est désormais couramment utilisée à l'exercice (Johnson et al., 1999 ; Smith et al., 2017b). Toutefois, cette méthode pourrait surestimer la LDE, notamment chez les patients asthmatiques (Boczkowski et al., 1997; Kafi et al., 2002; Koulouris et al., 1997). Chez ces individus en effet, l'inspiration maximale qui précède l'expiration forcée pourrait être à l'origine d'une bronchoconstriction (Gayrard et al., 1979), ce qui pourrait impacter les débits expiratoires maximaux et favoriser la mise en évidence de faux-positifs à la LDE.

Compression abdominale manuelle

Décrite par Ninane et al. (2001), cette technique vise à augmenter le débit expiratoire spontané en augmentant la pression alvéolaire par une compression manuelle de l'abdomen. Avec cette méthode, une LDE est mise en évidence pour un volume pulmonaire donné lorsque la compression de l'abdomen n'entraîne pas l'effet escompté (Figure 7).

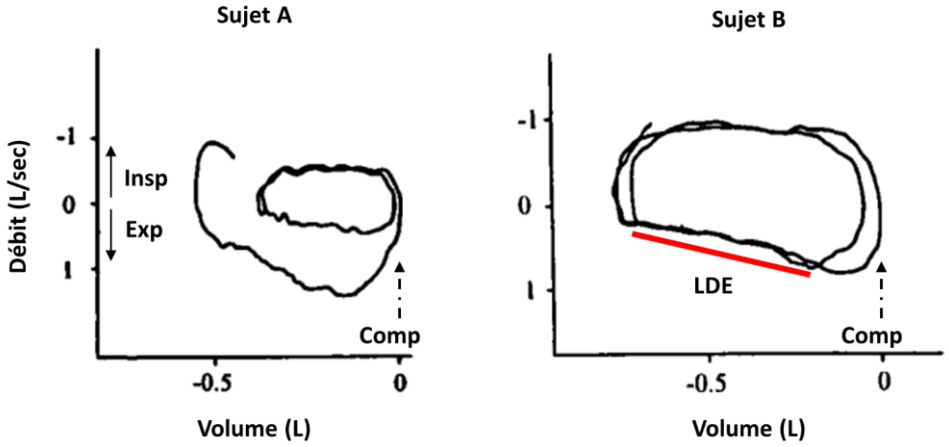

Figure 7. Courbes débit-volume d'un cycle ventilatoire spontané suivi d'une expiration assistée par une compression abdominale manuelle (Comp) (modifié de Ninane et al., 2001). Avec Exp, expiration ; Insp, inspiration et LDE, limitation de débit expiratoire. ***Contrairement au sujet A, le sujet B présente une LDE car son débit expiratoire n'augmente pas malgré la compression de l'abdomen (trait plein rouge).***

Accessible et réalisable y compris à l'exercice (Kafi et al., 2002), la technique de la compression abdominale manuelle parait néanmoins sujette à de fortes variabilités inter- et intra-opérateur, ce qui constitue un frein majeur à son utilisation.

Pression expiratoire négative (ou NEP pour *negative expiratory pressure*)

Décrite par Valta et al. (1994), cette technique vise à augmenter le débit expiratoire spontané en jouant sur la pression au niveau de la bouche. Plus précisément, une dépression (NEP de 5 à 10 hPa) est imposée grâce à un système de Venturi. Avec cette méthode, une LDE est mise en évidence pour un volume pulmonaire donné lorsque la NEP n'entraîne pas l'effet escompté (Figure 8).

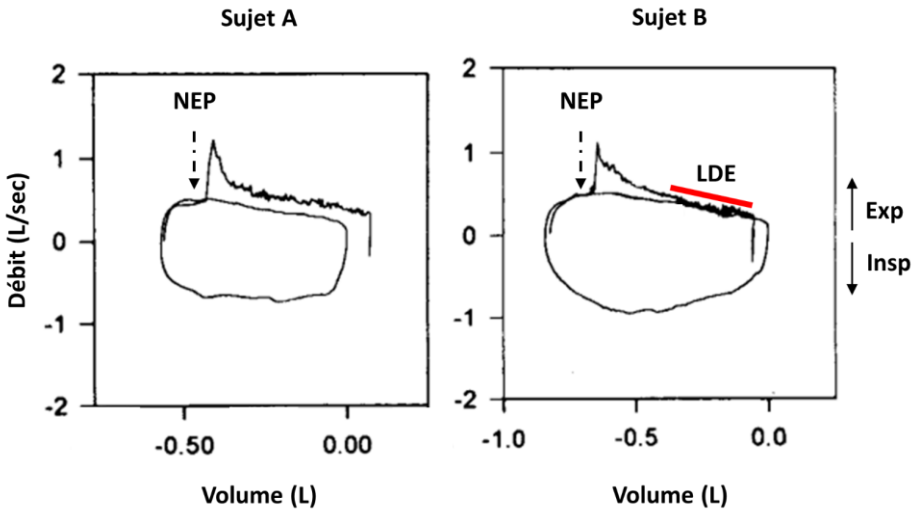

Figure 8. Courbes débit-volume d'un cycle ventilatoire spontané suivi d'une expiration assistée par une pression expiratoire négative (NEP, dont l'application est matérialisée par la flèche discontinue) (modifié de Eltayara et al., 1996). Avec Exp, expiration ; Insp, inspiration et LDE, limitation de débit expiratoire. ***Contrairement au sujet A, le sujet B présente une LDE car son débit expiratoire n'augmente pas sur une certaine plage de volumes pulmonaires malgré la NEP (trait plein rouge).***

Idéale pour mettre en évidence une LDE chez les individus peu enclins à réaliser des manœuvres d'expiration forcée acceptables ou à subir des compressions abdominales, la technique de la NEP pourrait toutefois provoquer un collapsus des voies aériennes supérieures chez certains, ce qui pourrait finalement altérer les débits expiratoires (Baydur et al., 2012). A l'exercice, cette méthode pourrait aussi mettre en évidence une LDE d'origine neuro-musculaire (et non respiratoire) (de Bisschop et al., 2006).

c) LDE au repos chez les patients obstructifs

<u>Influence de la pathologie et de sa sévérité</u>

Au repos, la prévalence de la LDE semble être plus élevée chez les patients BPCO qui présentent un TVO sévère, par comparaison à leurs pairs qui présentent un TVO moins important (Tableau 2). Cette différence pourrait être liée à la baisse plus conséquente des débits expiratoires maximaux chez les patients les plus affectés par la pathologie.

Tableau 2. Prévalence de la limitation de débit expiratoire (LDE) au repos en fonction de la pathologie pulmonaire obstructive et de sa sévérité.

	Asthme		**BPCO**		
	Kosmas et al. (2004)	Boczkowski et al. (1997)	Gennimata et al. (2010)		
VEMS (% prédit)	101 ± 21%	68 ± 16%	85 ± 11%	57 ± 8 %	20 ± 6 %
Prévalence LDE*	1/20	0/13	0/10	2/10	5/10

*Avec BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive et VEMS, volume expiratoire maximal seconde. *, les résultats présentés ont été obtenus en utilisant la technique de la pression expiratoire négative.*

Influence de la posture

Au repos, la prévalence de la LDE semble être également plus importante en position allongée qu'en position assise (Eltayara et al., 1996; Koulouris et al., 1995). Comme l'illustre la Figure 9, cette différence pourrait être liée à l'abaissement du VPFE en décubitus (Katz et al., 2018).

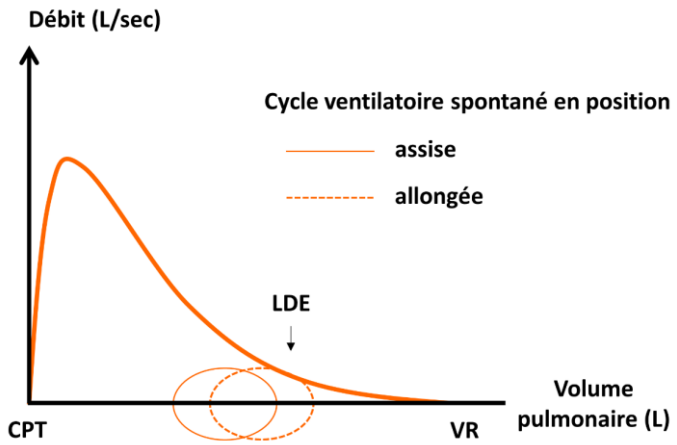

Figure 9. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein épais) et de cycles ventilatoires spontanés en position assise (trait plein fin) et allongée (trait pointillé) d'un patient obstructif. Avec CPT, capacité pulmonaire totale ; LDE, limitation de débit expiratoire et VR, volume résiduel. ***Par comparaison à la position assise, la ventilation a lieu à plus bas volume pulmonaire en décubitus (i.e. plus proche du VR, où les débits expiratoires maximaux disponibles sont plus faibles), ce qui semble favoriser l'atteinte des limites fonctionnelles de l'appareil ventilatoire (i.e. la LDE) chez les patients obstructifs.***

d) LDE et exercice chez les patients obstructifs

Influence de la sévérité de la pathologie

Plus importante qu'au repos, la prévalence de la LDE à l'exercice semble être également plus élevée chez les patients obstructifs qui présentent un TVO sévère (Bruni et al., 2012; Johnson et al., 1995; Kosmas et al., 2004; Ofir et al., 2008; Potter et al., 1971; Suman et al., 1995; Vogiatzis et al., 2008). D'après l'étude de Vogiatzis et al. (2008), la quasi-totalité des patients BPCO GOLD 4 présenterait une LDE à l'exercice maximal, contre environ un individu sur deux chez les patients BPCO GOLD 2. Cette différence pourrait être liée à la baisse plus conséquente des débits expiratoires maximaux chez les patients les plus affectés par la pathologie (Figure 10).

Influence de l'intensité d'effort

A l'exercice, la prévalence et la sévérité de la LDE semblent être également influencées par l'intensité d'effort (Elbehairy et al., 2015; Johnson et al., 1995; Kafi et al., 2002; Kosmas et al., 2004; Koulouris et al., 1997; Ofir et al., 2008; Theodorakopoulou et al., 2017). D'après l'étude de Kosmas et al. (2004), 65% des patients asthmatiques présenteraient une LDE lors d'un exercice intense (*i.e.* 90% de la puissance maximale aérobie (PMA)), contre seulement 20% lors d'un exercice léger (*i.e.* environ 30% de la PMA). Dans ce cas de figure, l'augmentation de la prévalence avec l'intensité d'effort pourrait être expliquée par la hausse concomitante du débit ventilatoire (Figure 10).

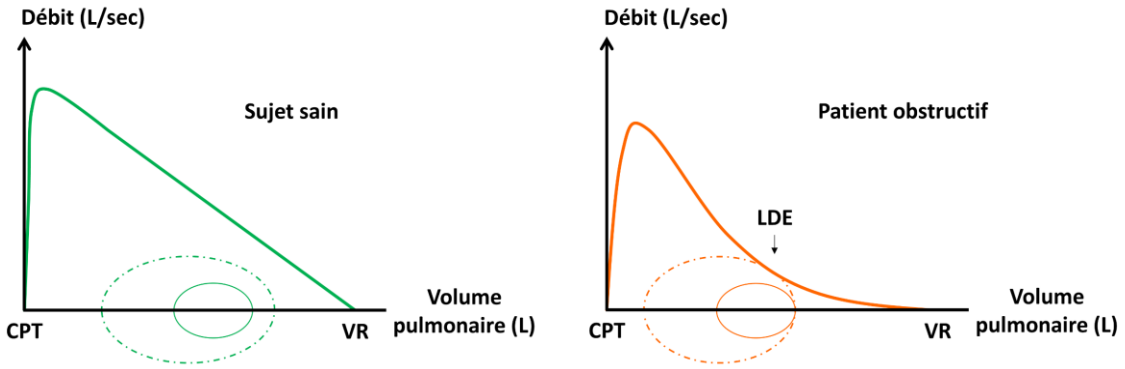

Figure 10. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein épais), d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice (trait discontinu) et d'un cycle ventilatoire spontané au repos (trait plein fin) d'un sujet sain et d'un patient obstructif. Avec CPT, capacité pulmonaire totale ; LDE, limitation de débit expiratoire et VR, volume résiduel. ***A la différence du sujet sain et contrairement au repos, le patient obstructif atteint ses débits expiratoires maximaux à l'exercice. La LDE observée est donc le résultat 1) d'une réduction des débits expiratoires maximaux causée par l'obstruction bronchique, et 2) d'une augmentation temporaire du débit ventilatoire causée par l'exercice.***

e) LDE et exercice maximal chez les sujets sains

A l'exercice maximal, la prévalence de la LDE semble être également élevée chez certaines catégories de sujets sains, comme les enfants, les athlètes, les femmes ou encore les personnes âgées (Tableau 3).

Tableau 3. Prévalence et sévérité de la limitation de débit expiratoire (LDE) à l'exercice maximal chez les sujets sains.

	Caractéristiques des participants				Exercice maximal		LDE	
	Sexe	**Age (année)**	**Taille (cm)**	**VEMS (L)**	**$\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)**	**$\dot{V}E$ (L/min)**	**Technique utilisée**	**Prévalence (Sévérité, en % Vc)**
Enfants prépubères								
Swain et al. (2010)	♀	10 ± 1	136 ± 7	1,6 ± 0,3	30 ± 7	41 ± 8	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	18/20 sujets (43%)
Swain et al. (2010)	♂	10 ± 1	140 ± 6	1,9 ± 0,2	35 ± 8	50 ± 9	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	19/20 sujets (58%)
Jeunes								
Actifs								
McClaran et al. (1998)	♀	/	167 ± 1	/	48 ± 1	104 ± 2	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	4/15 sujets (10 ± 4%)
Smith et al. (2017b)	♂ et ♀	22 ± 3	169 ± 7	4,0 ± 0,7	45 ± 5	110 ± 26	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	7/10 sujets (39 ± 44%)
Athlètes								
McClaran et al. (1998)	♀	/	164 ± 2	/	63 ± 1	113 ± 3	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	12/14 sujets (32 ± 5%)
Guenette et al. (2007)	♀	25 ± 3	170 ± 5	3,8 ± 0,5	60 ± 5	120 ± 18	NEP	9/10 sujets (/)
Mota et al. (1999)	♂	21 ± 5	176 ± 7	5,2 ± 0,7	72 ± 6	147 ± 20	NEP	1/10 sujets (26%)
Guenette et al. (2007)	♂	25 ± 9	183 ± 9	5,1 ± 1,0	70 ± 8	161 ± 25	NEP	3/7 sujets (/)
Johnson et al. (1992)	♂	25 ± 1	180 ± 2	5,0 ± 0,1	73 ± 1	169 ± 5	Pmaxe	8/8 sujets (15-50%)
Personnes âgées								
Smith et al. (2017b)	♂ et ♀	66 ± 4	169 ± 8	2,9 ± 0,8	28 ± 9	83 ± 29	Superpos. courbes $\dot{V}$-V	10/10 sujets (82 ± 17%)

Avec NEP, negative expiratory pressure (pression expiratoire négative) ; Pmaxe, pression pleurale effective maximale ; Superpos. courbes $\dot{V}$-V, superposition des courbes débit-volume ; Vc, volume courant ; VEMS, volume expiratoire maximal seconde ; $\dot{V}E$, débit ventilatoire ; $\dot{V}O_2$, consommation en oxygène par unité de temps ; ♂, homme et ♀, femme.

Influence du sexe

Par comparaison aux hommes, la prévalence de la LDE à l'exercice maximal semble être plus élevée chez les femmes (Tableau 3). Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par des différences anatomiques et fonctionnelles de l'appareil ventilatoire. Chez les femmes en effet, la taille de la cage thoracique et des poumons est plus petite. En outre, la conductance des voies aériennes est plus faible (Chen et Kuo, 1989; LoMauro et Aliverti, 2018; Sheel et al., 2016).

Influence du débit ventilatoire

Par comparaison aux sujets simplement actifs, la prévalence de la LDE à l'exercice maximal semble être également plus élevée chez les athlètes. D'après le Tableau 3, cette différence pourrait être liée au plus grand débit ventilatoire mobilisé par les individus les plus entraînés.

Influence du vieillissement

Enfin, par comparaison à une population de jeunes adultes, la prévalence de la LDE à l'exercice maximal semble être plus élevée chez les personnes âgées (Tableau 3). Cette différence pourrait être expliquée par le déclin des structures et des fonctions de l'appareil ventilatoire lors du vieillissement. Avec l'avancée en âge en effet, la conductance des voies aériennes diminue, tout comme l'élastance du tissu pulmonaire (Chen et Kuo, 1989; Knudson et al., 1983).

2. Hyperinflation pulmonaire

a) *Caractéristique*

Sans définition formelle, l'hyperinflation pulmonaire (HP) est caractérisée par une élévation du VPFE (*i.e.* une ventilation réalisée à plus hauts volumes pulmonaires que la normale) et peut être qualifiée de statique ou de dynamique selon sa cause.

b) *Mécanismes*

Le complexe thoraco-pulmonaire est soumis à la force de rétraction des poumons et à la force de distension du thorax. Le volume pulmonaire associé à l'équilibre de ces forces est appelé volume de relaxation du complexe thoraco-pulmonaire (Vrel). Au repos, ce volume correspond au VPFE chez le sujet sain (Figure 11).

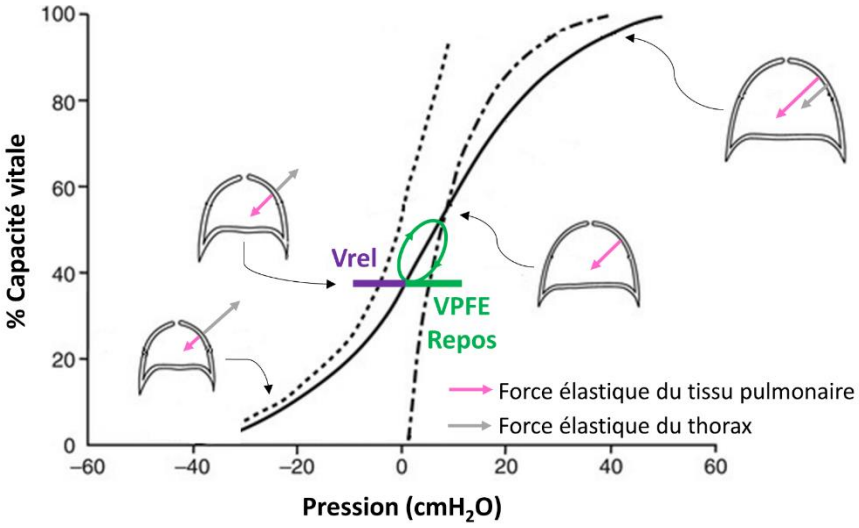

Figure 11. Volume pulmonaire de relaxation du complexe thoraco-pulmonaire (Vrel) et volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE) au repos chez un sujet sain. Les courbes représentent les courbes pression-volume du complexe thoraco-pulmonaire (trait plein), du thorax (trait discontinu) et des poumons (trait pointillé) (modifié de Agostoni and Hyatt, 2011). ***Le Vrel est défini par l'équilibre entre la force de rétraction élastique des poumons (flèche rose) et la force de distension élastique du thorax (flèche grise). A plus hauts volumes pulmonaires qu'au Vrel (ce qui est le cas en fin d'inspiration), la force de rétraction des poumons est supérieure à la force de distension du thorax, ce qui contribue au retour passif du complexe thoraco-pulmonaire vers son Vrel.***

HP statique

Dans un contexte d'HP statique, le Vrel est redéfini à un plus haut volume pulmonaire en raison d'une perte de rétraction élastique des poumons, ce qui entraîne une élévation concomitante et irréversible du VPFE (Ferguson, 2006; Gagnon et al., 2014; O'Donnell et Laveneziana, 2006; Perez et Guenard, 2009).

HP dynamique

Dans un contexte d'HP dynamique, l'expiration est interrompue avant que le système thoraco-pulmonaire n'atteigne son Vrel car les débits expiratoires disponibles sont inadéquats pour garantir ce phénomène (Figure 12). Plus précisément, l'élévation du VPFE traduit une inadéquation entre le volume courant, le temps expiratoire et la constante de temps expiratoire, qui est le produit de la résistance des voies aériennes et de la compliance thoraco-pulmonaire (Ferguson, 2006; Gagnon et al., 2014; O'Donnell et Laveneziana, 2006; Perez et Guenard, 2009).

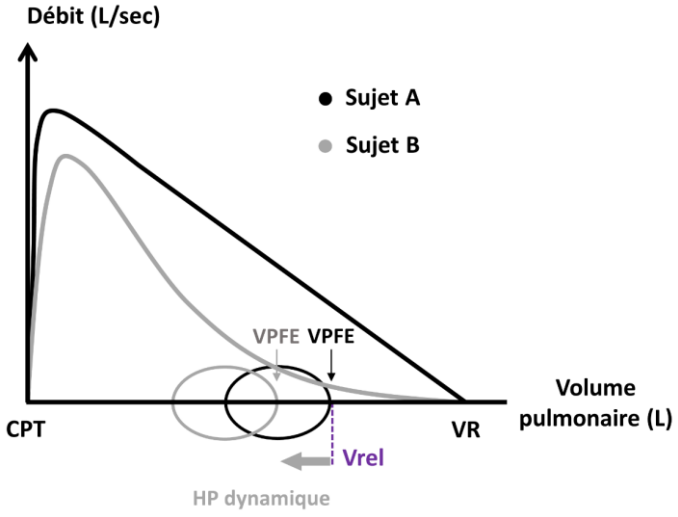

Figure 12. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein épais) et d'un cycle ventilatoire spontané au repos (trait plein fin). Avec CPT, capacité pulmonaire totale ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et Vrel, volume de relaxation. ***Contrairement au sujet A, le sujet B ne dispose pas de débits expiratoires suffisants pour que son expiration cesse au Vrel. Par conséquent, sa ventilation a lieu à plus hauts volumes pulmonaires que la normale, où les débits expiratoires disponibles sont adéquats pour expulser le volume d'air inspiré dans le temps imparti (i.e. aux volumes pulmonaires d'équilibre entre le volume courant, le temps expiratoire et la constante de temps expiratoire).***

c) Méthodes de mesure

Comme l'indique la Figure 13, la présence d'une HP peut être démontrée par une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF, *i.e.* le volume d'air encore présent dans les poumons en fin d'expiration) et/ou par une réduction de la CI.

Mesure de la CRF

D'après la littérature, une HP peut être suspectée lorsque la CRF est supérieure à 120% de la valeur prédite (Gagnon et al., 2014; O'Donnell et al., 2015). Cette capacité peut être mesurée par pléthysmographie corporelle (technique de référence) ou par imagerie médicale. Des techniques basées sur le rinçage de l'azote ou la dilution de l'hélium peuvent également être utilisées (Wanger et al., 2005).

Mesure de la CI

La CI est habituellement évaluée par spirométrie via une inspiration maximale réalisée après une expiration spontanée représentative des expirations spontanées précédentes (Guenette et al., 2013). Cette capacité est généralement mesurée pour démontrer une élévation temporaire du VPFE en réponse à un facteur donné (*e.g.* un exercice, une exacerbation). Par exemple, une élévation du VPFE en réponse à l'exercice peut être suspectée lorsque la CI mesurée à l'effort est inférieure à celle mesurée au repos (Figure 13). Cette technique repose toutefois sur l'hypothèse d'un maintien de la CPT et de la capacité à produire une inspiration maximale à chaque mesure de CI.

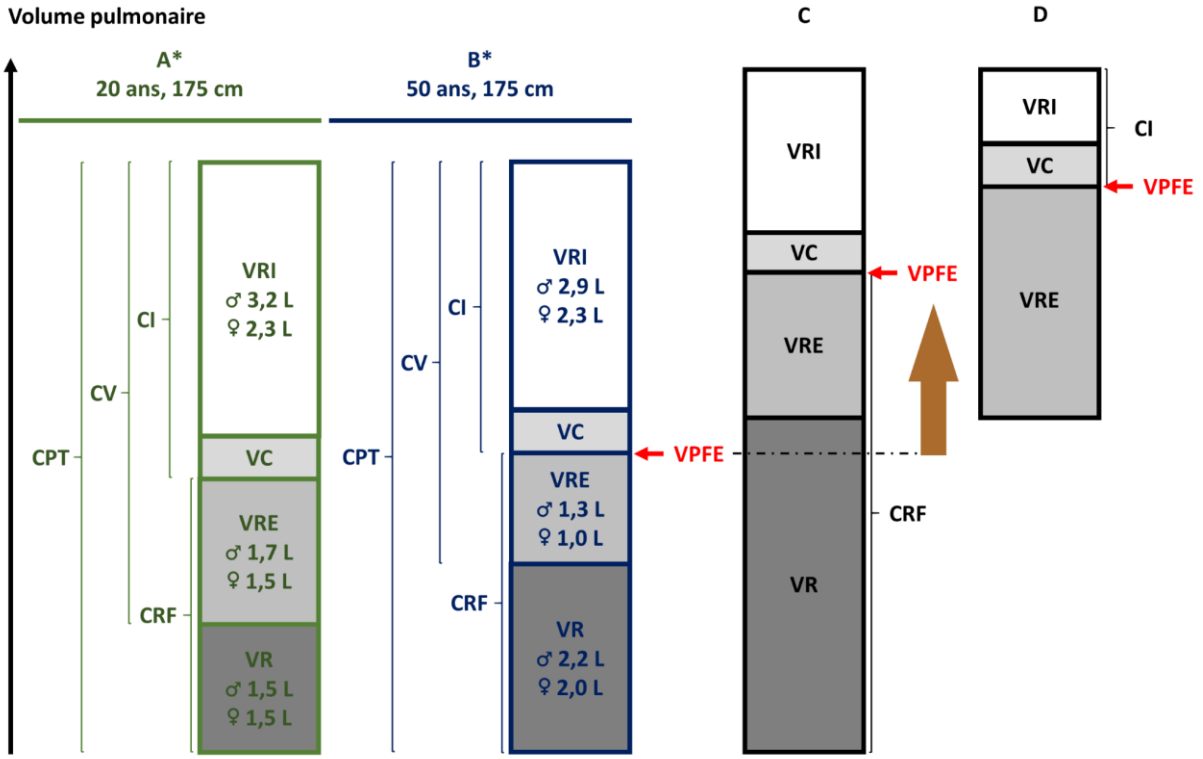

*Figure 13. Volumes et capacités pulmonaires à 20 ans (A), à 50 ans (B), lors d'une hyperinflation pulmonaire (HP) « stable » (e.g. au repos ou en période d'accalmie, C) et lors d'une HP temporairement aggravée (e.g. lors d'un exercice ou une exacerbation, D). Avec CI, capacité inspiratoire ; CPT, capacité pulmonaire totale ; CRF, capacité résiduelle fonctionnelle ; CV, capacité vitale ; Vc, volume courant ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration ; VR, volume résiduel ; VRE, volume de réserve expiratoire et VRI, volume de réserve inspiratoire. *, d'après Quanjer et al. (1993).* ***La présence d'une HP « stable » est généralement démontrée au repos ou en période d'accalmie par une CRF supérieure à la valeur théorique (flèche marron). Une aggravation temporaire de l'HP est souvent démontrée par une CI inférieure à celle mesurée au repos ou en période d'accalmie.***

d) HP au repos chez les patients obstructifs

Chez les patients BPCO qui présentent un emphysème pulmonaire, la présence d'une HP au repos peut être liée à la perte de rétraction élastique des poumons et/ou à la perte de conductance des voies aériennes (Figure 14).

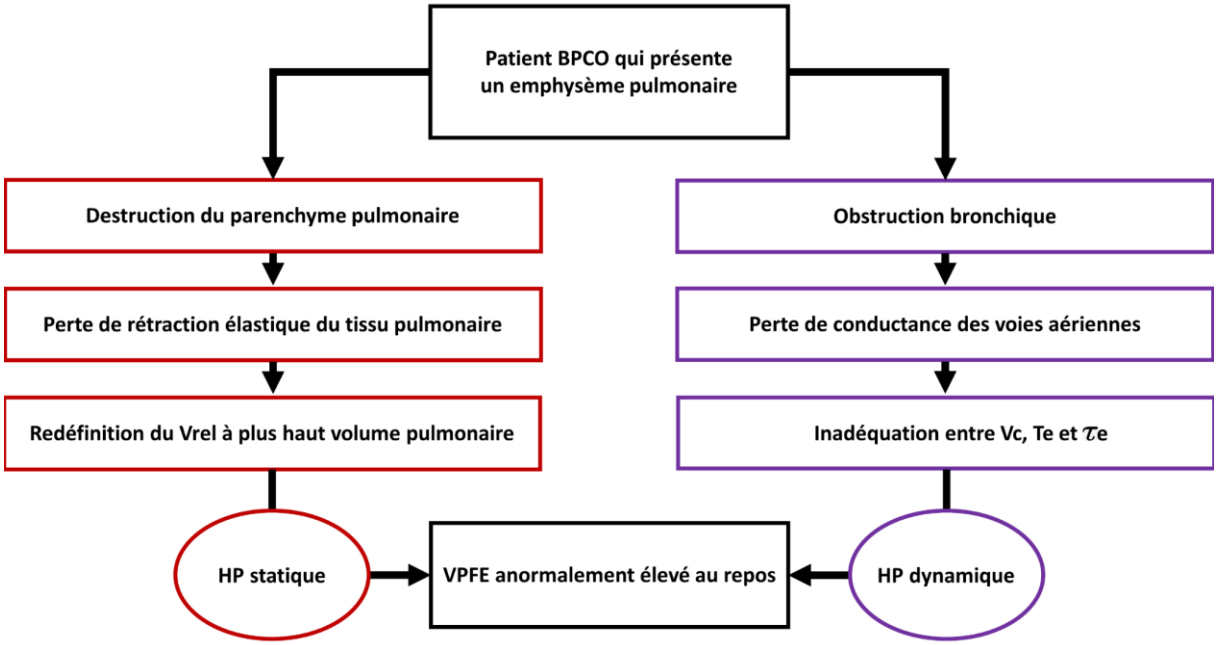

Figure 14. Mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la présence d'une hyperinflation pulmonaire (HP) au repos chez un patient atteint d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et qui présente un emphysème pulmonaire. Avec Te, temps expiratoire ; τe, constante de temps expiratoire ; Vc, volume courant ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et Vrel, volume de relaxation du complexe thoraco-pulmonaire.

Pour les autres catégories de patients obstructifs (*i.e.* les patients BPCO qui ne présentent pas d'emphysème pulmonaire et les patients asthmatiques), la présence d'une HP au repos semble être plus particulièrement liée à la perte de conductance des voies aériennes (Ferguson, 2006; Gagnon et al., 2014; O'Donnell and Laveneziana, 2006; Perez and Guenard, 2009). En effet, une étroite corrélation entre la CI et le VEMS a été démontrée au repos chez les patients BPCO (Figure 15) et asthmatiques (Börekçi et al., 2017). Par ailleurs, l'HP semble être plus sévère en période d'exacerbation (Kelsen et al., 1981; Laveneziana et al., 2006; Lougheed et al., 2006, 1993; O'Donnell and Parker, 2006).

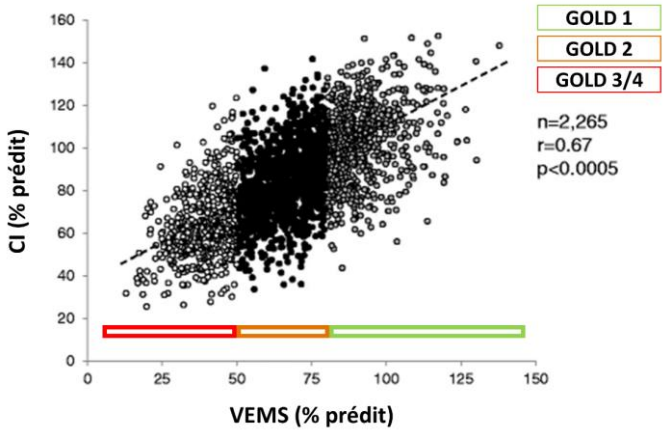

Figure 15. Capacité inspiratoire (CI) au repos en fonction du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (modifié de O'Donnell et al., 2015).

De plus, l'HP semble être plus conséquente chez les patients qui présentent une LDE au repos, par comparaison à leurs pairs non-limités (Dean et al., 2017; Diaz et al., 2000; Eltayara et al., 1996; Koulouris et al., 1995). Comme l'illustre la Figure 16, cette différence pourrait être liée à la baisse plus importante des débits expiratoires maximaux chez les individus les plus affectés par la pathologie (Dean et al., 2017; Diaz et al., 2000; Eltayara et al., 1996; Koulouris et al., 1995).

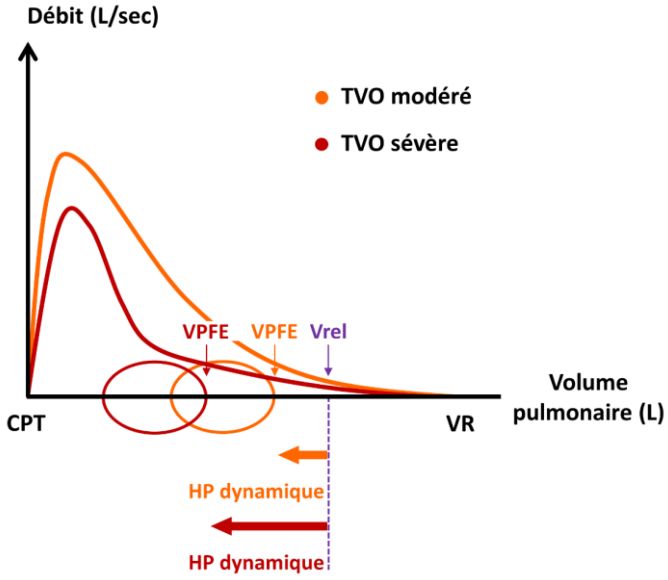

Figure 16. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein) et d'un cycle ventilatoire spontané (trait fin) d'un patient qui présente un trouble ventilatoire obstructif (TVO) modéré et d'un patient qui présente un TVO sévère. Avec CPT, capacité pulmonaire totale ; HP, hyperinflation pulmonaire ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et Vrel, volume de relaxation. ***Chez les patients qui présentent un TVO sévère, les débits expiratoires adéquats pour ventiler au repos ne seraient disponibles qu'à très hauts volumes pulmonaires, ce qui expliquerait leur HP plus sévère.***

e) HP induite par l'exercice chez les patients obstructifs

Chez les patients obstructifs, l'équilibre entre le volume courant, le temps expiratoire et la constante de temps expiratoire peut être perturbé à l'exercice en raison de la hausse du débit ventilatoire. De ce fait, l'inspiration peut être initiée avant que le VPFE de repos ne soit atteint.

De plus, comme le débit ventilatoire augmente avec l'intensité d'exercice, un incrément de la charge de travail peut être accompagné d'une élévation du VPFE chez ces patients (Guenette et al., 2013; Ofir et al., 2008; Puente-Maestu et al., 2005). A titre d'exemple, en augmentant l'intensité d'exercice de 65% à 85% de la PMA, Puente-Maestu et al. (2005) ont observé une élévation du VPFE de 250 ml chez des patients BPCO.

En outre, l'élévation du VPFE semble être plus marquée chez les individus les plus affectés par la pathologie (Kosmas et al., 2004; O'Donnell et al., 2012, 2001; Vogiatzis et al., 2008). Lors d'un exercice constant à 75% de la PMA, O'Donnell et al. (2012) ont rapporté une réduction de la CI d'environ 450 ml par rapport au repos chez des patients BPCO GOLD 4, contre une réduction d'environ 300 ml chez des patients BPCO GOLD 1. Cette différence a aussi été observée à l'exercice maximal (Vogiatzis et al., 2008) et pourrait être expliquée, comme au repos, par la baisse plus importante des débits expiratoires maximaux chez les patients qui présentent une obstruction bronchique sévère (Figure 16).

Chez certains patients obstructifs néanmoins, le VPFE n'est pas modifié à l'exercice (*i.e.* patients euvolumiques). Par comparaison aux patients dont le VPFE augmente, ces patients présentent habituellement une obstruction bronchique moins sévère (Aliverti et al., 2004; Bruni et al., 2012; Guenette et al., 2012; Louvaris et al., 2012). De ce fait, leurs réserves de débits expiratoires pourraient être suffisantes pour qu'à l'exercice, l'expiration cesse au même volume pulmonaire qu'au repos. Toutefois, une HP peu ou pas aggravée en réponse à l'exercice peut aussi être expliquée par une HP déjà considérable au repos.

f) HP induite par l'exercice chez les sujets sains

Chez les sujets sains, une HP dynamique semble être extrêmement rare à l'exercice, y compris lors d'efforts intenses pouvant entrainer une LDE (Guenette et al., 2007; Johnson et al., 1992; Mota et al., 1999; Smith et al., 2017b). Ceci pourrait être lié aux faibles possibilités de décalage du volume courant car à l'exercice maximal, le volume pulmonaire de fin d'inspiration peut être très proche de la CPT (Guenette et al., 2007; Smith et al., 2017b), notamment chez les athlètes (McClaran et al., 1998; Mota et al., 1999).

Chez les sujets sains néanmoins, une HP dynamique peut être observée à l'exercice lorsqu'une résistance expiratoire additionnelle est imposée (Aliverti et al., 2005; Kayser et al., 1997; Stark-Leyva et al., 2004).

RÉSUMÉ :

Le rétrécissement du calibre des bronches prédispose fortement à la LDE, notamment lorsque le débit ventilatoire est important comme à l'exercice.

Chez les patients qui ont une LDE ou de faibles réserves de débits expiratoires aux volumes pulmonaires proches du VPFE, toute situation qui nécessite un débit expiratoire plus important est propice à une HP dynamique ou à une aggravation de celle-ci.

C. Augmentation du travail ventilatoire

Le travail ventilatoire dépend principalement 1) de la résistance des voies aériennes à l'écoulement de l'air et 2) de la résistance du complexe thoraco-pulmonaire à se déformer. Comme ces résistances sont accentuées en cas d'obstruction bronchique et d'HP dynamique, le travail ventilatoire des patients obstructifs est généralement plus important que celui des sujets sains (Chen et al., 2016; Suman et al., 1995). Ceci se traduit d'ailleurs par une augmentation du coût métabolique de la ventilation (Cherniack, 1959; Shindoh et al., 1994).

1. Augmentation du travail expiratoire

a) Sujets sains vs. patients obstructifs

Au repos, les muscles expiratoires sont généralement inactifs chez les sujets sains (Ugalde et al., 2000), alors qu'ils semblent être sollicités chez les patients BPCO (Ninane et al., 1993, 1992; Yan et al., 2000). A l'exercice, les muscles expiratoires pourraient aussi être mobilisés de manière plus conséquente chez les patients obstructifs. Cette suggestion s'appuie notamment sur les pressions œsophagienne et gastrique développées lors de l'expiration pour un débit ventilatoire donné (Figures 17 et 18).

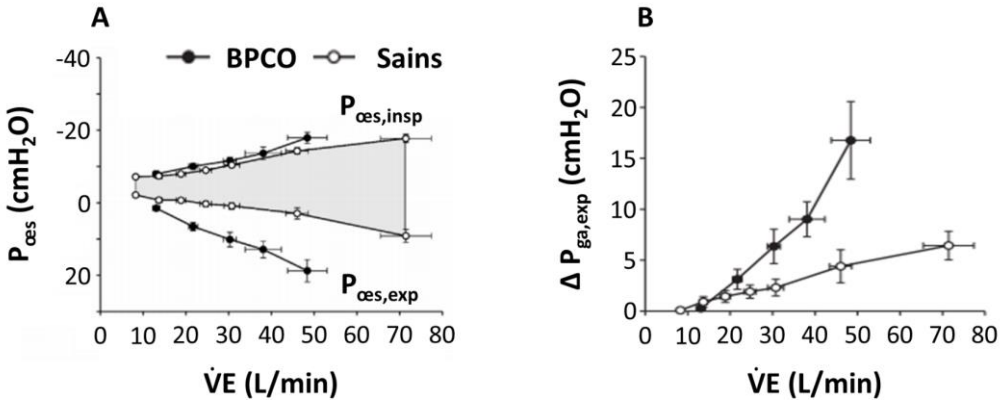

Figure 17. Pression œsophagienne (Pœs) (A) et variation de la pression gastrique lors de l'expiration (Δ Pga,exp) (B) en fonction du débit ventilatoire (V̇E) à l'exercice chez des sujets sains et des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (modifié de Laveneziana et al., 2014). Avec Peos,exp, pression œsophagienne lors de l'expiration ; Pœs,insp, pression œsophagienne lors de l'inspiration et Δ Pga,exp, différence entre la pression gastrique de fin d'inspiration et la pression gastrique pic atteinte lors de l'expiration suivante.

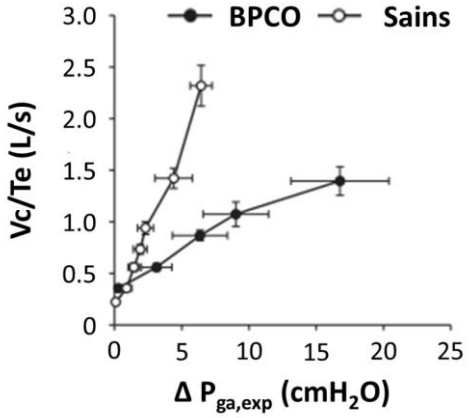

Figure 18. Débit expiratoire spontané (Vc/Te) en fonction de la variation de pression gastrique lors de l'expiration (Δ Pga,exp) à l'exercice chez des sujets sains et des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (modifié de Laveneziana et al., 2014). Avec Δ Pga,exp, différence entre la pression gastrique mesurée en fin d'inspiration et la pression gastrique pic mesurée lors de l'expiration suivante.

D'après la loi de Poiseuille (débit = variation de pression / résistance), une activité plus importante des muscles expiratoires pourrait permettre de vaincre la résistance anormalement élevée des voies aériennes chez les patients obstructifs, ce qui contribuerait au maintien d'un débit ventilatoire adéquat. En revanche, cette stratégie paraît peu pertinente pour les patients qui présentent une LDE. Dans ce cas de figure en effet, une activité plus importante des muscles expiratoires n'est pas nécessairement associée à un gain de débit expiratoire.

b) Patients obstructifs euvolumiques vs. non-euvolumiques

A l'exercice, les pressions pleurale et gastrique développées lors de l'expiration semblent être plus élevées chez les patients obstructifs qui maintiennent leur VPFE de repos, par comparaison à leurs pairs qui présentent une HP dynamique (Aliverti et al., 2004; Louvaris et al., 2012). Chez des patients BPCO euvolumiques, Aliverti et al. (2004) ont relevé une pression pleurale pic d'environ 23 cmH_2O à l'exercice maximal, contre une pression d'environ 7 cmH_2O chez des patients non-euvolumiques. Cette disparité a aussi été observée chez des sujets sains confrontés à une résistance expiratoire additionnelle (Aliverti et al., 2002).

A l'exercice, l'activité des muscles expiratoires pourrait donc être plus importante chez les patients obstructifs qui ne présentent pas d'HP dynamique (Aliverti et al., 2004). Ceci pourrait d'ailleurs expliquer le maintien de leur VPFE.

2. Augmentation du travail inspiratoire

Pour un débit ventilatoire donné, le travail inspiratoire représente une part considérable du travail ventilatoire total chez les sujets sains et les patients obstructifs (Figure 19).

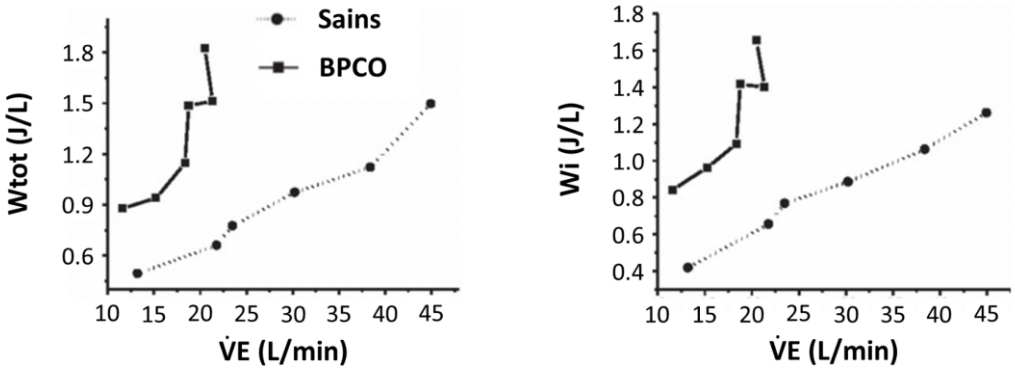

Figure 19. Travail ventilatoire en fonction du débit ventilatoire (V̇E) chez des sujets sains et des patients atteints d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (modifié de Chen et al., 2016). Avec Wi, travail inspiratoire et Wtot, travail ventilatoire total.

Par ailleurs, le travail inspiratoire des patients obstructifs semble être constamment supérieur à celui des sujets sains (Figure 19). En partie expliquée par le rétrécissement du calibre des voies aériennes, cette différence serait surtout liée à l'HP dynamique (Chen et al., 2016; Sliwinski et al., 1998). Lors de l'inspiration en effet, les forces de rétraction pulmonaire représentent une résistance contre laquelle la pompe inspiratoire doit lutter. Or, comme le montre la Figure 20, ces forces de rétraction augmentent progressivement jusqu'à la CPT. Toutefois, la réduction de la compliance thoraco-pulmonaire n'est pas le seul mécanisme associé à l'HP dynamique qui accentue le travail inspiratoire chez les patients obstructifs.

Lorsque l'expiration cesse au Vrel, la pression alvéolaire en fin d'expiration est équivalente à celle de la pression atmosphérique (ce qui correspond au 0 de référence). Avec le décalage du VPFE vers un volume pulmonaire supérieur au Vrel, la pression alvéolaire en fin d'expiration devient positive (phénomène plus connu sous l'acronyme anglais PEEPi, pour *intrinsic positive end-expiratory pressure*) (Figure 20). Or, cette particularité constitue un travail supplémentaire pour les muscles inspiratoires. Dans ce cas de figure en effet, la pression

alvéolaire doit d'abord être rendue nulle avant que l'inspiration ne soit initiée (Fleury et al., 1985). Selon le débit ventilatoire, ce travail supplémentaire peut représenter jusqu'à 50% du travail inspiratoire total (Chen et al., 2016; Sliwinski et al., 1998).

A plus hauts volumes pulmonaires qu'au Vrel, une activité plus importante des muscles inspiratoires est donc nécessaire pour inspirer un volume d'air donné. Une corrélation entre l'augmentation du VPFE et celle du rapport Pœs/Vc (avec Pœs, la pression œsophagienne en % de la Pœs inspiratoire maximale et Vc, le volume courant en % de la CPT) a d'ailleurs été démontrée lors d'une bronchoconstriction provoquée chez des patients asthmatiques (Lougheed et al., 1993).

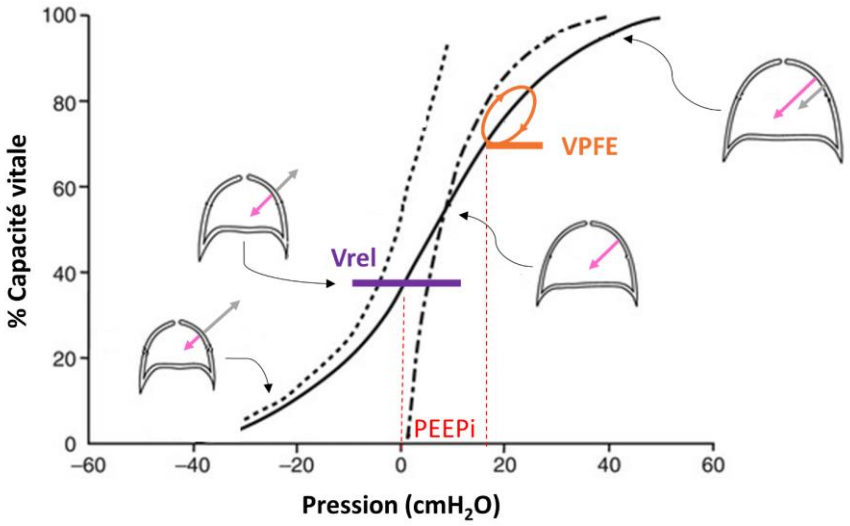

Figure 20. Charges inspiratoires liées à l'hyperinflation pulmonaire dynamique. Avec PEEPi, intrinsic positive end expiratory pressure (pression alvéolaire positive en fin d'expiration) ; VPFE, volume pulmonaire de fin d'expiration et Vrel, volume de relaxation. ***Avec l'élévation du VPFE vers la CPT, la force de rétraction pulmonaire augmente, ce qui facilite l'expiration mais constitue une charge inspiratoire conséquente. Cette charge est d'autant plus importante à l'approche de la CPT, où la force élastique du thorax représente une force de rétraction. Lors d'une hyperinflation pulmonaire dynamique, la pression alvéolaire est positive en fin d'expiration, ce qui constitue une charge inspiratoire additionnelle.***

RÉSUMÉ :

Chez les patients obstructifs, l'augmentation du travail ventilatoire est surtout liée au rétrécissement du calibre des bronches et à l'HP dynamique car à plus hauts volumes pulmonaires qu'au Vrel la compliance thoraco-pulmonaire est plus faible et la pression alvéolaire est positive en fin d'expiration.

D. Dyspnée

1. Définition

La dyspnée fait référence à une expérience subjective d'inconfort respiratoire et résulte d'interactions complexes entre des facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Plus précisément, la dyspnée peut être rattachée à une ou plusieurs sensations qualitativement distinctes (Nishino, 2011; Parshall et al., 2012). De ce fait, il n'existe pas un mais plusieurs types de dyspnée (Simon et al., 1990). Généralement, l'inconfort respiratoire est lié à des dysfonctionnements ventilatoires, cardio-vasculaires, métaboliques et/ou neuro-musculaires (Simon et al., 1990).

2. Méthodes de mesure

Dans la plupart des cas, des listes d'items présentant des exemples de dyspnée (*e.g.* « J'ai l'impression de manquer d'air », ou encore « Je ressens une compression thoracique ») sont présentées aux patients pour préciser la nature de leur inconfort respiratoire (Garrard and Williams, 2008; Simon et al., 1990). Parallèlement, le *mMRC questionnaire*, le *Baseline Dyspnea Index* ou l'échelle de Sadoul peuvent être utilisés pour évaluer l'intensité d'exercice à partir de laquelle la dyspnée est ressentie (*i.e.* l'habillage, la marche, la montée d'escaliers). Enfin, des échelles visuelles comme l'échelle visuelle analogique ou l'échelle (modifiée) de Borg peuvent être employées pour mesurer l'ampleur de la dyspnée (Mahler et al., 1984; O'Donnell et al., 2009b).

3. Dyspnée des patients obstructifs

Comme évoqué précédemment, il n'existe pas un mais plusieurs types de dyspnée et cette diversité pourrait être expliquée par les multiples facteurs physiologiques qui peuvent provoquer une sensation d'inconfort respiratoire (Tableau 4).

Tableau 4. Sensation rattachée à la dyspnée en fonction des stimuli qui sous-tendent l'inconfort respiratoire (modifié de Nishino, 2011).

Stimuli		Récepteurs sensoriels		Qualité / Sensation
Hypercapnie	➡	Chémorécepteurs centraux	➡	Air hunger
Hypoxie	➡	Chémorécepteurs périphériques		
Commande respiratoire : - Contraction musculaire - Charges mécaniques - Fatigue musculaire	➡	Paroi thoracique : - Fuseaux neuro-musculaires - Récepteurs articulaires - Récepteurs tendineux Métaborécepteurs	➡	Work / Effort
Bronchoconstriction	➡	Récepteurs fibres-C RAR	➡	Chest tightness
Inflation pulmonaire	➡	RAL	➡	Dyspnea relief

Avec RAL, récepteurs de l'étirement pulmonaire à adaptation lente et RAR, récepteurs de l'étirement pulmonaire à adaptation rapide. La terminologie anglo-saxonne des sensations a été conservée pour des raisons de fidélité.

Chez les patients BPCO et asthmatiques, la dyspnée semble être communément rattachée à la sensation d'effort ventilatoire au repos (Tableau 5) et à l'exercice (Guenette et al., 2011; Laveneziana et al., 2013; Man et al., 2003; O'Donnell et al., 1997, 2009a, 2017; O'Donnell and Laveneziana, 2007; Ofir et al., 2008).

Tableau 5. Sensation rattachée à la dyspnée au repos chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et chez des patients asthmatiques (modifié de Garrard and Williams, 2008).

		Breathlessness descriptor clusters									
Etude	Pathologies et caractéristiques	Rapid	Inhalation	Exhalation	Shallow	Work Effort	Suffocating	Breathing more	Hunger	Heavy	Tight
Simon et al. (1990) n = 16	BPCO					■			■		
Mahler et al. (1996) n = 85	BPCO					■					
O'Donnell et al. (1997) n = 12	BPCO		■			■				■	
Wilcock et al. (2002) n = 34	BPCO								■		■
Parshall (2002) n = 104	BPCO (EA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	BPCO (SPE)	■		■	■	■	■		■	■	■
Caroci et Lareu (2004) n = 30	BPCO					■					
Simon et al. (1990) n = 7	Asthme			■		■					■
Mahler et al. (1996) n = 56	Asthme					■					■
Moy et al. (1998) n = 25	Asthme Pré-bronch.										■
	Asthme Post-bronch.							■			
Moy et al. (2000) n = 8	Asthme Res. ext.					■					
	Asthme Meth.					■					■
Wilcock et al. (2002) n = 37	Asthme					■			■		■
Lougheed et al. (2006) n = 116	Asthme Meth. 20%		■			■					■
	Asthme Meth. Max.		■	■		■				■	■

Avec EA, exacerbation aigüe ; Post-bronch., post-bronchodilatation ; Pré-bronch., pré-bronchodilatation ; Meth., méthacholine ; Meth. 20% ; dose de méthacholine qui entraîne une réduction de 20% du volume expiratoire maximal seconde ; Meth. Max. ; dose maximale de méthacholine ; Res. Ext., Résistance externe et SPE, semaine précédant l'exacerbation. La terminologie anglo-saxonne des sensations a été conservée pour des raisons de fidélité. Une case noircie signifie qu'au moins 50% de la population étudiée a rattaché la dyspnée à la sensation correspondante.

Par ailleurs, l'inconfort respiratoire des patients obstructifs est quasi-systématiquement accentué à l'exercice. En outre, ces patients sont souvent contraints de cesser leur effort à cause d'une dyspnée intolérable (Figure 21), notamment en cas de pathologie sévère (Guenette et al., 2011; Laveneziana et al., 2013; Man et al., 2003; O'Donnell et al., 1997; O'Donnell and Laveneziana, 2007; Ofir et al., 2008; Vogiatzis et al., 2008).

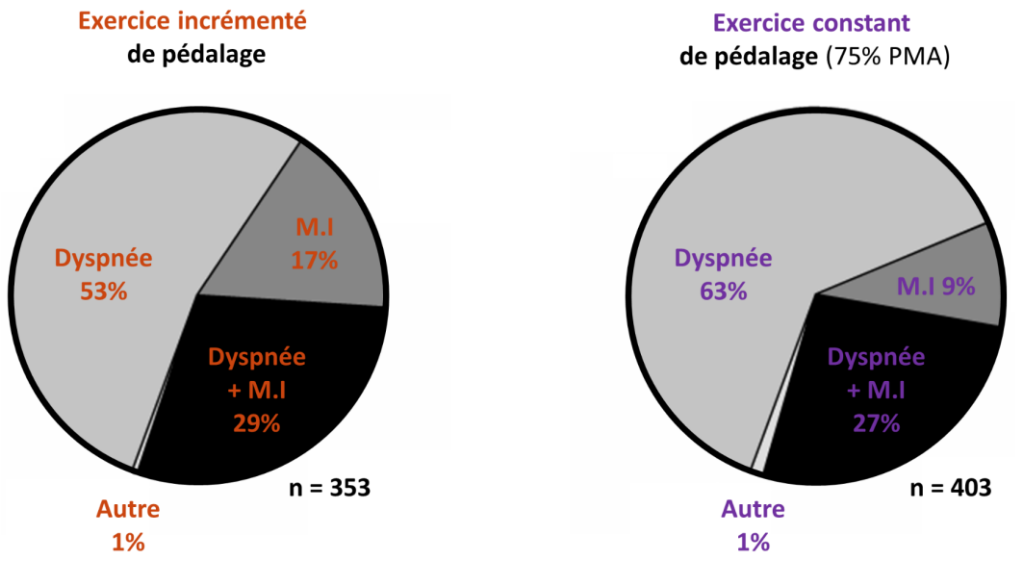

Figure 21. Répartition de patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive selon leur perception post-effort du facteur principal à l'origine de l'arrêt de l'exercice (modifié de O'Donnell and Laveneziana, 2007). Avec M.I, membres inférieurs.

4. Relations objectives entre la dyspnée et le travail ventilatoire

Chez les patients obstructifs, des liens objectifs entre l'intensité de la dyspnée et le niveau d'activité des muscles respiratoires ont été mis en évidence. En effet, une corrélation entre l'inconfort respiratoire et la pression œsophagienne développée lors de l'inspiration a été observée lors d'une bronchoconstriction provoquée chez des patients asthmatiques (Lougheed et al., 1993). Une corrélation similaire a été rapportée à l'exercice chez les patients BPCO (O'Donnell et al., 1997). Par ailleurs, un lien étroit entre la dyspnée et l'activité électromyographique du diaphragme (EMG_{DI}) a été constaté à l'exercice chez des patients BPCO (Faisal et al., 2016; Jolley et al., 2015).

En outre, une corrélation entre la dyspnée et le rapport Pœs/Vc (*i.e.* le rapport effort/déplacement) a été démontrée à plusieurs reprises (Jolley et al., 2015; Lougheed et al., 1993; O'Donnell et al., 1997). Une relation entre l'inconfort respiratoire et le rapport EMG_{DI}/Vc (*i.e.* le rapport commande/déplacement) a également été mise en évidence par Jolley et al. (2015).

D'après ces résultats, la dyspnée serait liée à une activité ou une stimulation excessive des muscles respiratoires au regard du volume courant mobilisé. Plus globalement, l'inconfort respiratoire traduirait une dissociation entre les efférences motrices, les réponses mécaniques et les afférences sensorielles ventilatoires (Lougheed et al., 1993; O'Donnell et al., 2007, 1997) (Figure 22).

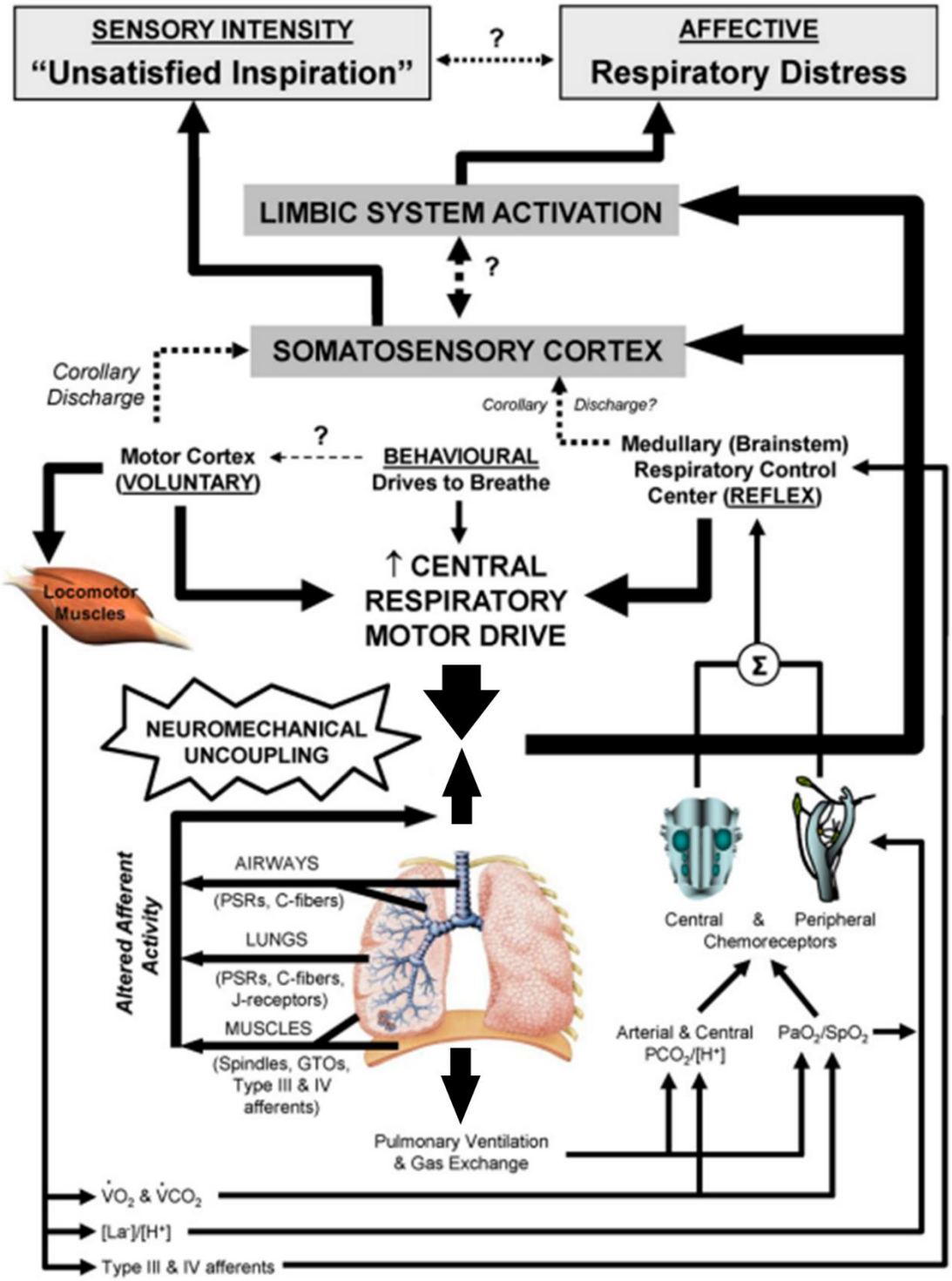

Figure 22. Modèle neuro-physiologique de la dyspnée proposé par O'Donnell et collaborateurs (O'Donnell et al., 2009a). Avec C-fibers, fibres C broncho-pulmonaires ; GTOs, organes tendineux de Golgi ; J-receptors, récepteurs juxta-pulmonaires ; PaO_2 ; pression partielle en O_2 dans le sang artériel ; PCO_2 ; pression partielle en CO_2 ; PSRs, récepteurs à l'étirement pulmonaire ; SpO_2, saturation pulsée en oxygène ; $\dot{V}CO_2$, rejet en dioxyde de carbone par unité de temps ; $\dot{V}O_2$, consommation en oxygène par unité de temps ; [H+], concentration en ion hydrogène et [La-], concentration en ion lactate.

5. Dysfonctionnements ventilatoires et dissociation neuro-musculaire

Comme évoqué précédemment, la dyspnée des patients obstructifs semble être liée à une inadéquation entre les efférences motrices, les réponses mécaniques et les afférences sensorielles ventilatoires. Les perturbations fonctionnelles qui découlent de l'obstruction bronchique pourraient donc être les principaux responsables de l'inconfort respiratoire chez ces patients. Dans un contexte de LDE en effet, une stimulation plus importante des muscles expiratoires n'est pas nécessairement associée à un gain de débit expiratoire. D'ailleurs, Boni et al. (2002) ont rapporté un score mMRC supérieur chez les patients BPCO qui présentent une LDE au repos, par comparaison à leurs pairs non-limités. Une corrélation entre la dyspnée et la LDE a également été mise en évidence à l'exercice chez des patients asthmatiques (Suman et al., 1995).

Dans un contexte d'HP dynamique par ailleurs, la tension générée par les muscles inspiratoires peut être excessive au regard du volume d'air inspiré (concept du *length : tension inappropriateness*) (Campbell and Howell, 1963). En effet, lorsque le VPFE est anormalement élevé, les charges inspiratoires sont accentuées et les capacités fonctionnelles des muscles inspiratoires sont réduites en raison d'un changement de longueur et d'orientation (Braun et al., 1982; De Troyer, 1997; De Troyer et al., 2005; De Troyer and Wilson, 2009; Decramer, 1997; Farkas, 1991; Smith and Bellemare, 1987; Wilson et al., 2001). En outre, l'expansion du volume courant est limitée à cause de la baisse de la CI.

RÉSUMÉ :

Chez les patients obstructifs, la dyspnée est fréquemment rattachée à une sensation d'effort ventilatoire. Un dysfonctionnement ventilatoire et une pénibilité peuvent aussi être ressentis. L'inconfort respiratoire semble être lié à une inadéquation entre les efférences motrices, les réponses mécaniques et les afférences sensorielles ventilatoires.

E. Perturbation de l'apport en oxygène aux muscles respiratoires

En réponse à un travail musculaire dynamique plus intense, l'augmentation du débit sanguin local est l'un des principaux mécanismes mis en jeu pour satisfaire la hausse des besoins cellulaires en oxygène. A l'exercice, cet ajustement semble être perturbé au niveau des muscles respiratoires chez les patients BPCO. Des contraintes mécaniques directement appliquées sur le réseau microvasculaire local pourraient être à l'origine du dysfonctionnement.

1. Réduction du débit sanguin musculaire intercostal à l'exercice

Chez l'animal, une augmentation du débit sanguin en réponse à l'exercice a été démontrée à plusieurs reprises au niveau des muscles diaphragmatique, abdominaux et intercostaux (Fixler et al., 1976; Manohar, 1986; Smith et al., 2017a).

Chez l'humain, les investigations sont principalement réalisées au niveau des muscles intercostaux pour des raisons d'accessibilité et de méthodologie (Guenette et al., 2008; Vogiatzis et al., 2009, 2010). En général, le débit sanguin est obtenu en mesurant le temps de transit d'un bolus de vert d'indocyanine (*i.e.* un colorant fluorescent). Ce bolus est injecté par voie veineuse et son temps de transit est localement analysé par spectroscopie dans le proche infrarouge (ou par NIRS, pour *near-infrared spectroscopy*) (Guenette et al., 2008; Louvaris et al., 2018).

Avec cette méthode, une augmentation du débit sanguin musculaire intercostal a été démontrée en réponse à l'exercice chez des sujets sains (Vogiatzis et al., 2009). A contrario, une réduction du débit sanguin associée à une diminution de la conductance vasculaire locale a été constatée chez des patients BPCO (Figure 23).

Une baisse de l'apport en oxygène a également été observée chez ces patients (Figure 23) mais le caractère significatif ou non de cette variation n'a pas été renseigné par les auteurs (Vogiatzis et al., 2011).

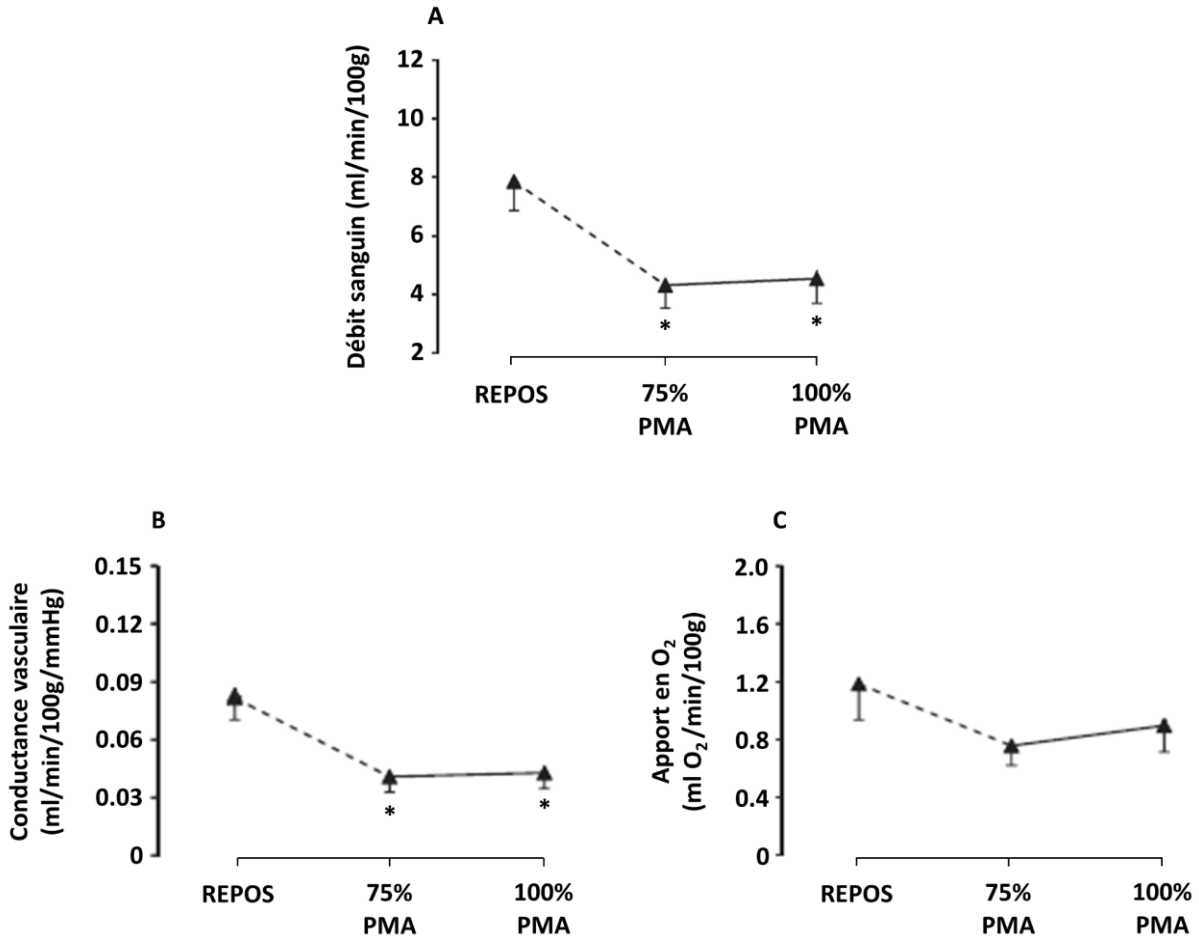

*Figure 23. Débit sanguin (A), conductance vasculaire (B) et apport en oxygène (C) au repos et à l'exercice au niveau des muscles intercostaux chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (modifié de Vogiatzis et al. 2010, 2011). Avec PMA, puissance maximale aérobie. *, différent de repos ($p < 0.05$).*

Comme le laisse entendre la perte de conductance vasculaire, l'approvisionnement des muscles intercostaux en oxygène pourrait être altéré à cause d'une réduction locale du diamètre des capillaires musculaires. Ce phénomène pourrait être expliqué par des contraintes mécaniques directement appliquées sur la microcirculation des muscles respiratoires.

2. Contraintes mécaniques et microcirculation : mécanismes potentiels

a) Influence de la force de contraction

Pour vaincre les charges ventilatoires précédemment décrites, la contraction des muscles respiratoires pourrait être particulièrement importante à l'exercice chez les patients obstructifs. De ce fait, une compression des capillaires musculaires pourrait avoir lieu (Hussain et Magder, 1991; Kagaya et Muraoka, 2005; Leenaerts et Decramer, 1990). D'ailleurs, en parallèle d'une baisse de la puissance développée par les muscles de la cage thoracique, une amélioration de la conductance vasculaire a été observée au niveau des muscles intercostaux chez des patients BPCO (Vogiatzis et al., 2010).

b) Influence de l'étirement des muscles intercostaux

D'après les résultats de Poole et al. (1997), une réduction du diamètre des capillaires musculaires peut avoir lieu en réponse à l'étirement des sarcomères. Or, la longueur des muscles intercostaux parait plus importante à la CPT qu'à la CRF (Wilson et al., 2001). Plus précisément, les muscles intercostaux internes et externes du 6ème, 7ème et 8ème espace intercostal semblent être davantage concernés par cet étirement (*i.e.* les muscles généralement étudiés pour rendre compte du débit sanguin et de l'oxygénation des muscles respiratoires chez les sujets sains et les patients obstructifs). Ainsi, le diamètre de leurs capillaires pourrait être plus particulièrement réduit en cas d'HP dynamique. D'ailleurs, en parallèle d'une normalisation du volume thoracique de fin d'expiration, une amélioration de la conductance vasculaire a été observée au sein des muscles intercostaux chez des patients BPCO (Vogiatzis et al., 2010).

3. Relations avec la dyspnée

Comme souligné précédemment, la dyspnée des patients obstructifs est habituellement accentuée à l'exercice et l'élévation du VPFE semble être une des principales causes de cette aggravation. Néanmoins, la perturbation métabolique observée au sein des muscles respiratoires pourrait aussi être impliquée. En effet, une corrélation entre la dyspnée et l'oxygénation du muscle dentelé antérieur a été observée à l'exercice chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (Mancini et al., 1992). De plus, une réduction de la dyspnée associée à une amélioration de l'approvisionnement des muscles intercostaux en oxygène a récemment été constatée à l'exercice chez des patients BPCO (Louvaris et al., 2016). Une corrélation à la limite de la significativité a aussi été mise en évidence entre ces deux paramètres ($r = -0.53$; $p = 0.08$), ce qui renforce l'hypothèse d'une relation entre l'inconfort respiratoire et l'oxygénation des muscles intercostaux.

RÉSUMÉ :

Chez les patients BPCO, le débit sanguin musculaire intercostal diminue en réponse à l'exercice.

La baisse du débit sanguin intercostal pourrait être causée par une réduction du calibre des capillaires musculaires.

La contraction des muscles intercostaux et/ou leur étirement en cas d'HP pourraient être à l'origine de la perturbation microvasculaire.

III. CADRE EXPÉRIMENTAL

A. Objectifs scientifiques

"There are several reasons for studying loading:

1) to elucidate basic physiology,

2) to improve understanding and treatment of disturbances in patients with respiratory diseases […]"

Milic-Emili et Zin, 2011

La BPCO et l'asthme sont des pathologies pulmonaires caractérisées par une résistance anormalement élevée des voies aériennes à l'écoulement de l'air, notamment lors de l'expiration. Aigüe ou chronique selon la pathologie, cette anomalie peut induire des perturbations fonctionnelles ventilatoires comme la LDE et/ou l'HP. Dans un tel contexte, le travail ventilatoire est accentué et une dyspnée est généralement ressentie. Par ailleurs, la perfusion des muscles respiratoires pourrait être perturbée.

En effet, à cause des charges ventilatoires liées à l'obstruction bronchique, le maintien d'une ventilation adéquate pourrait nécessiter une contraction plus importante des muscles respiratoires. De ce fait, une compression des capillaires musculaires pourrait avoir lieu. En outre, comme le diamètre des capillaires peut être réduit en réponse à l'étirement musculaire et que la longueur des muscles intercostaux peut être plus importante à la CPT qu'à la CRF, leur microcirculation pourrait être plus particulièrement impactée en cas d'HP.

Finalement, dans un contexte de résistance expiratoire anormalement élevée, l'oxygénation du tissu musculaire intercostal pourrait être insuffisante au regard des besoins et ce déséquilibre métabolique pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation de la dyspnée. Par ailleurs, comme la sévérité de l'HP semble être plus importante à l'exercice, le déséquilibre pourrait être renforcé dans une telle situation.

Les objectifs principaux de ce travail de thèse seront donc de vérifier, au repos et à l'exercice chez des sujets sains, 1) si l'application d'une résistance expiratoire externe est à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux, 2) si l'hyperinflation pulmonaire provoquée par la résistance expiratoire est associée à ce déséquilibre et 3) si la dyspnée est influencée par la condition métabolique des muscles intercostaux.

Ce travail de thèse a fait l'objet de quatre études.

La première étude a été réalisée au repos dans le but d'éclaircir les liens entre la résistance expiratoire, l'HP, la dyspnée et l'oxygénation des muscles respiratoires. Lors de cette étude, où les participants pouvaient librement ajuster leur patron ventilatoire, aucune HP n'a été rapportée. De ce fait, une seconde étude a été effectuée au repos et un patron ventilatoire a été imposé dès l'application de la résistance expiratoire pour provoquer une élévation du VPFE.

Pour accentuer la contrainte et ainsi favoriser la LDE et/ou l'HP, une étude a aussi été réalisée à l'exercice (*Étude 3*). Celle-ci a permis d'étudier l'influence de l'HP sur l'oxygénation des muscles intercostaux. Dans le but de mieux caractériser cette relation, la taille de l'échantillon a été augmentée pour distinguer les sujets euvolumiques et non-euvolumiques (*Étude 4*).

B. Méthodologie générale

1. Approbation du Comité d'Éthique

Les protocoles expérimentaux mis en œuvre lors de cette thèse ont été approuvés par le Comité d'Éthique pour la Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (CERSTAPS 2018-25-01-22). Tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé après avoir été informés du déroulement de l'étude.

2. Population étudiée

Les études ont été menées auprès de jeunes hommes majeurs, non-sédentaires et sans antécédents cardio-vasculaires et respiratoires connus. Tous présentaient un VEMS ≥ 80% de la valeur prédite (Quanjer et al., 2012, 1993), un rapport VEMS/CVF > 70% et un pli cutané < 20 mm au niveau du 7ème espace intercostal. Les caractéristiques de l'échantillon de chacune des études sont présentées Tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques de l'échantillon selon l'étude effectuée.

	Étude 1	***Étude 2***	***Étude 3***	***Étude 4***
n	11	12	12	*Étude 3* + 12
Age (année)	24 ± 2	20 ± 2	22 ± 2	22 ± 2
IMC (kg/m²)	25 ± 3	23 ± 2	23 ± 3	23 ± 2
Pli cutané 7ème EI (mm)	4.2 ± 2.1	4.7 ± 2.0	3.7 ± 1.5	3.6 ± 1.2
Spirométrie				
CVL (% prédit*)	105 ± 15	99 ± 7	104 ± 10	103 ± 9
VEMS (% prédit*)	104 ± 14	112 ± 5	115 ± 13	115 ± 12
CVF (% prédit*)	107 ± 15	113 ± 6	116 ± 10	116 ± 10
VEMS/CVF (% prédit*)	101 ± 5	99 ± 5	99 ± 7	98 ± 6
DEMM 25-75% (% prédit*)	90 ± 15	109 ± 15	110 ± 26	107 ± 24

*Avec CVF, la capacité vitale forcée ; CVL, la capacité vitale lente ; DEMM 25-75%, le débit expiratoire moyen médian entre 25 et 75% de la CVF ; EI, l'espace intercostal ; IMC, l'indice de masse corporelle et VEMS, le volume expiratoire maximal seconde. *, d'après Quanjer et al. (2012, 1993).*

3. Pression expiratoire positive

Pour simuler les perturbations ventilatoires que peuvent rencontrer les patients obstructifs, un dispositif à seuil de pression expiratoire positive (PEP) a été utilisé (Threshold PEP, Respironics Inc., Murrysville, PA, Etats-Unis) (Figure 24). Ce dispositif est constitué d'une valve unidirectionnelle qui bloque le flux expiratoire tant que la pression appliquée dessus est inférieure à la pression minimale d'ouverture. Celle-ci pouvait être réglée entre 4 et 20 cmH_2O.

Figure 24. Dispositif à seuil de pression expiratoire positive utilisé lors des expérimentations.

Lors de nos expérimentations, la valeur maximale de 20 cmH_2O a été retenue. Pour maitriser l'effet de l'espace mort, une pièce équivalente à la PEP en termes de volume et de diamètre a été appliquée en condition contrôle (Chin et al., 2013; Jensen et al., 2011; Milic-Emili et Zin, 2011).

4. Mesures

a) Mesures principales

Oxygénation des muscles intercostaux

L'oxygénation des muscles intercostaux a été évaluée de manière continue et non invasive par spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) (Okymon MK III, Artinis Medical Systems, Zetten, Pays-Bas), une méthode valide et reproductible d'après la littérature (Gayda et al., 2015; Lacroix et al., 2012; Mancini et al., 1994; van Beekvelt et al., 2002). L'électrode utilisée était constituée de deux émetteurs de lumière infrarouge et d'un récepteur.

Pour mesurer les variations de concentration des chromophores oxygénés et désoxygénés, des longueurs d'onde de 859 nm et 763 nm ont respectivement été utilisées. La distance entre les optodes pouvait être comprise entre 3.3 et 4.8 cm par graduation de 0.5 cm. Comme nos investigations portaient sur du tissu musculaire, un DPF (pour d*ifferential pathlength factor*) de 4 a été choisi (van Beekvelt et al., 2002). Le dispositif a été calibré avant chaque utilisation. Les données ont été enregistrées à une fréquence de 10 Hz puis exportées à une fréquence de 1 Hz après application d'un filtre à moyenne glissante.

L'électrode était positionnée au niveau du 7ème espace intercostal entre les lignes médio-axillaire et médio-claviculaire, un emplacement où la mesure de l'oxygénation tissulaire a été démontrée comme étant reproductible (Contreras-Briceño et al., 2019). Au regard des perturbations métrologiques induite par le tissu adipeux (van Beekvelt et al., 2001) et d'après les recommandations de Bhambhani (2004), la distance entre les optodes a été déterminée de manière individuelle selon l'épaisseur du pli cutané mesurée à l'emplacement de l'électrode. Les participants qui présentaient un pli supérieur à 20 mm ont été exclus de l'étude (Grassi et Quaresima, 2016).

Lors des expérimentations, les variations de concentration en oxyhémoglobine et en désoxyhémoglobine (Δ [O_2Hb] et Δ [HHb]) ont été mesurées et les variations de concentration en hémoglobine totale ont été calculées (Δ [tHb], somme de Δ [O_2Hb] et Δ [HHb]) (Figure 25). L'indice de saturation tissulaire en oxygène (TSI, pour *tissue saturation index*) a également été évalué. Comme le précisent Ferrari et al. (2011), cet indice renseigne sur l'équilibre dynamique entre l'approvisionnement et la consommation en oxygène du tissu étudié.

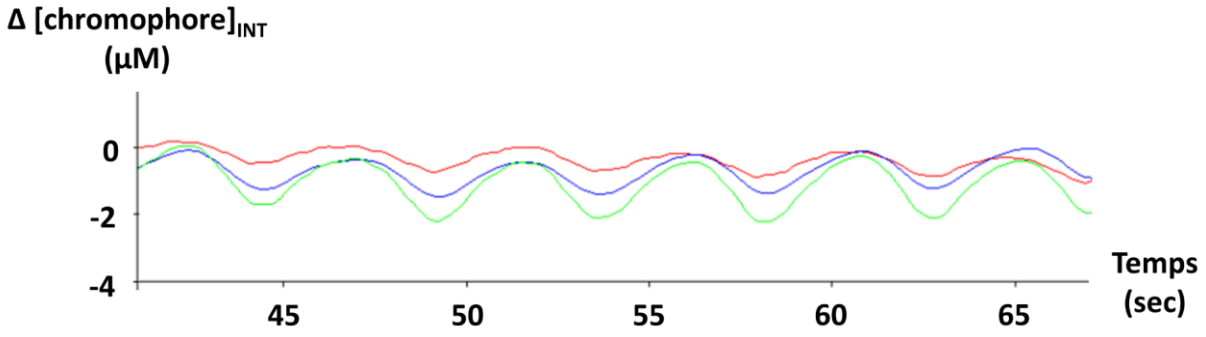

Figure 25. Variation au cours du temps de la concentration en oxyhémoglobine (trait plein rouge), en désoxyhémoglobine (trait plein bleu) et en hémoglobine totale (trait plein vert) au niveau du 7ème espace intercostal (INT) chez un participant au repos.

Fonction pulmonaire, LDE et CI

La fonction pulmonaire, la LDE et la CI ont été mesurées avec des systèmes d'exploration fonctionnelle respiratoire (Hyp'Air Compact+, Medisoft, Dinant, Belgique ; *Étude 1* ou Metalyzer 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne ; *Études 2* à *4*). Les dispositifs ont été calibrés avant chaque utilisation.

Au début de chaque visite, au minimum trois manœuvres de CVL et de CVF ont été effectuées selon les recommandations de Miller et al. (2005). Les objectifs de ces manœuvres étaient de vérifier les critères d'inclusion (VEMS et VEMS/CVF) et de confirmer l'absence de variations majeures de la fonction pulmonaire entre les visites.

La LDE a été évaluée à plusieurs reprises lors des *Études 3* et *4* en superposant la courbe $\dot{V}$-V spontanée sur la courbe $\dot{V}$-V maximale de référence (CVF) (Johnson et al., 1999). Pour obtenir la courbe de référence, trois manœuvres de CVF ont été effectuées en début de séance avec la PEP ou un espace mort équivalent selon le cas, après cinq minutes d'adaptation.

Pour chaque étude, la CI a également été mesurée à plusieurs reprises selon les recommandations de Guenette et al. (2013). Une inspiration maximale était effectuée après une expiration spontanée représentative des expirations spontanées précédentes. Les objectifs de cette manœuvre étaient : 1) de détecter une HP et 2) de positionner la courbe $\dot{V}$-V spontanée sur la courbe $\dot{V}$-V maximale de référence pour évaluer la LDE (*Études 3* et *4*).

Dyspnée

La dyspnée a été mesurée avant chaque manœuvre de CI via l'échelle CR-10 de Borg, une échelle dont la reproductibilité de la mesure a été démontrée à plusieurs reprises (O'Donnell et al., 2009b; Wilson et Jones, 1989). Dans notre cas, une échelle CR-10 adaptée à l'évaluation de l'inconfort respiratoire a été utilisée (Figure 26).

0	Inconfort respiratoire **inexistant**
0,5	**Très, très léger** (juste perceptible)
1	**Très léger**
2	Inconfort respiratoire **léger**
3	**Modéré**
4	**Quelque peu sévère**
5	Inconfort respiratoire **sévère**
6	
7	Inconfort respiratoire **très sévère**
8	
9	**Très, très sévère** (presque maximal)
10	**Maximal**

Figure 26. Echelle CR-10 de Borg adaptée à l'évaluation de l'inconfort respiratoire (modifié de Kendrick et al., 2000).

a) Mesures secondaires

Paramètres ventilatoires et métaboliques

Les paramètres ventilatoires (volume courant et temps respiratoires), la consommation en oxygène par unité de temps ($\dot{V}O_2$) et le rejet en dioxyde de carbone par unité de temps ont été mesurés cycle-à-cycle par le dispositif Metamax 3B (*Étude 1*) ou Metalyzer 3B (*Études 2* à *4*) (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne). Ces appareils ont été calibrés avant chaque utilisation.

Paramètres cardio-vasculaires

La fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique (VES) ont été mesurés de manière continue et non invasive par impédancemétrie transthoracique (Physioflow, PF-05, Manatec Medical, Poissy, France), une technique valide et reproductible au repos et à l'exercice chez les sujets sains (Charloux et al., 2000; Richard et al., 2001; Schultz et al., 2012). Le dispositif a été calibré avant chaque utilisation.

Les pressions artérielles systolique et diastolique ont été mesurées avec un sphygmomanomètre automatique (Mobil-O-Graph 24h ABP, IEM GmbH, Stolberg, Allemagne ; *Étude 1* ou Omron-M3, Health Care CO. Ltd, Kyoto, Japon ; *Études 2* à *4*).

Saturation pulsée en oxygène

La saturation pulsée en oxygène (SpO_2) a été mesurée de manière continue à l'index droit par un oxymètre de pouls (Wrist Ox2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, Etats-Unis).

Pressions maximales expiratoires et inspiratoires

Les pressions expiratoire et inspiratoire maximales (PEmax et PImax) ont été mesurées lors de l'*Étude 2* par un manomètre non invasif (MicroRPM, Micro Medical, Kent, Angleterre) et reproductible (Dimitriadis et al., 2011). La PEmax a été mesurée à la bouche et la PImax a été mesurée par la technique du reniflement nasal, plus reproductible à court terme que la mesure réalisée à la bouche (Terzi et al., 2010). Trois essais ont été effectués avant le début du protocole pour se familiariser avec les procédures.

C. Contributions personnelles

Étude 1

Oxygénation des muscles intercostaux au repos lors d'une respiration avec pression expiratoire positive

Cette étude a fait l'objet :

- d'une publication dans un journal scientifique international à comité de lecture :
  Bretonneau, Q., Pichon, A., & de Bisschop, C. (2019). Intercostal muscle oxygenation during expiratory load breathing at rest. Respir. Physiol. Neurobiol., 261, 24-30. https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.12.007
- d'une présentation orale à un congrès international (European Respiratory Society, Paris, 09/2018) et d'un résumé publié :
  Bretonneau, Q., de Bisschop, C., & Pichon, A. (2018). Intercostal muscle oxygenation during expiratory load breathing. Eur. Respir. J., 52, 3359. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3359

Contexte de l'étude :

Chez les patients obstructifs, à cause des charges ventilatoires liées à l'obstruction bronchique, le maintien d'une ventilation adéquate pourrait nécessiter une contraction plus importante des muscles respiratoires. De ce fait, une compression des capillaires musculaires pourrait avoir lieu (Leenaerts and Decramer, 1990). En modifiant la géométrie du thorax et la longueur des muscles de la cage thoracique, l'HP pourrait en particulier perturber la microcirculation des muscles intercostaux (Poole et al., 1997; Supinski et al., 1986; Wilson et al., 2001).

Finalement, dans un contexte de résistance expiratoire anormalement élevé, l'oxygénation du tissu musculaire intercostal pourrait être insuffisante au regard des besoins et ce déséquilibre métabolique pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation de la dyspnée (Louvaris et al., 2016; Mancini et al., 1992).

Pour tester cette hypothèse, des sujets sains ont été confrontés à une PEP de 20 cmH_2O pendant 20 minutes au repos. Celle-ci a été imposée après une période contrôle (Ctrl) de cinq minutes. Les variations de $[O_2Hb]$, de [HHb] et de [tHb], ainsi que le TSI ont été mesurés en continu au niveau du 7ème espace intercostal ($\Delta\ [O_2Hb]_{INT}$, $\Delta\ [HHb]_{INT}$, $\Delta\ [tHb]_{INT}$ et TSI_{INT}). Les paramètres ventilatoires, métaboliques et cardiaques ont aussi été mesurés en continu. La CI a été mesurée lors des périodes Ctrl et expérimentale pour rendre compte de l'HP. La dyspnée a été mesurée avant chaque manœuvre de CI (Figure 27).

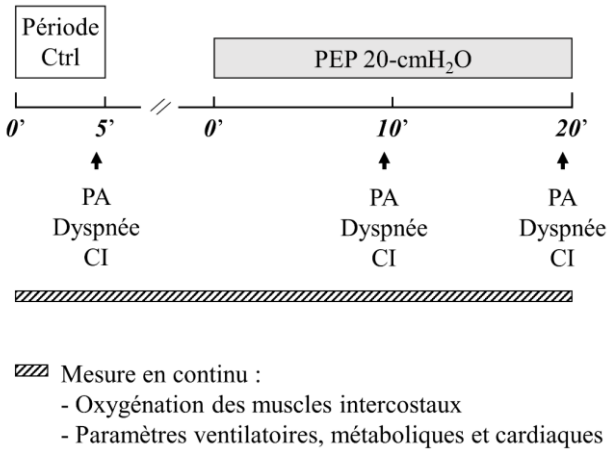

Figure 27. Protocole de l'Étude 1. Avec CI, capacité inspiratoire ; Ctrl, contrôle ; PA, pression artérielle et PEP, pression expiratoire positive.

<u>Résultats principaux de l'étude :</u>

En réponse à la PEP :

- une diminution $[O_2Hb]_{INT}$ et $[tHb]_{INT}$ a été observée (-3.54 µM et -5.16 µM ; $p < 0.05$)
- $[HHb]_{INT}$ et le TSI_{INT} n'ont pas été significativement perturbés
- une augmentation du volume courant (+0.6 L), du temps inspiratoire (Ti, +0.9 sec), du temps respiratoire total (Ttot, +1 sec) et du débit ventilatoire ($\dot{V}E$, +7 L/min) a été constatée ($p < 0.05$)
- le temps expiratoire (Te) et la CI n'ont pas été modifiés
- une dyspnée modérée a été ressentie (3-4 sur l'échelle CR-10 de Borg)

Des corrélations ont été mises en évidence entre :

- Δ TSI_{INT} (entre la période Ctrl et expérimentale) et Δ $\dot{V}E$ ($r = -0.74$; $p = 0.01$)
- Δ $[O_2Hb]_{INT}$ et Δ Vc/Te (*i.e.* le débit expiratoire spontané) ($r = -0.78$; $p = 0.004$)
- Δ Borg et Δ Vc/Ti (*i.e.* le débit inspiratoire spontané) ($r = 0.72$; $p = 0.01$)

<u>Conclusion :</u>

Chez des sujets sains confrontés à une PEP de 20 cmH_2O au repos, l'équilibre métabolique ne semble pas être perturbé au sein des muscles intercostaux malgré la réduction de $[O_2Hb]$. Le VPFE ne semble pas non plus être modifié.

Respiratory Physiology & Neurobiology 261 (2019) 24–30

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Physiology & Neurobiology

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

Intercostal muscle oxygenation during expiratory load breathing at rest

Quentin Bretonneau, Aurélien Pichon, Claire de Bisschop*

Laboratoire 'MOVE', EA 6314 – Université de Poitiers, Faculté des Sciences du Sport, 8, allée Jean Monnet, 86000 Poitiers, France

ARTICLE INFO

Keywords:
Respiratory muscle oxygenation
NIRS
Airway obstruction
Expiratory resistance
Healthy subjects

ABSTRACT

Background: During acute bronchial obstruction, despite a higher work of breathing, blood supply and oxygen availability may be reduced in intercostal muscles because of mechanical constraints. This hypothesis was assessed in healthy subjects breathing with and without expiratory load (ETL).

Methods: Eleven men (24 ± 2 years) breathed at rest for 5 min in unloaded condition and for 20 min through a 20-cmH_2O ETL. Tissue saturation index (TSI) and changes (Δ) in concentration of total and oxy-haemoglobin ([tHb] and [O_2Hb]) were measured in the seventh intercostal space by near-infrared spectroscopy.

Results: [tHb] and [O_2Hb] decreased with ETL (-5.16 μM and -3.54 μM; $p < 0.05$). TSI did not vary. Negative correlations were observed between Δ[O_2Hb] and changes in expiratory flow rate (ΔVt/Te) and between ΔTSI and Δ $\dot{V}E$ ($r = -0.78$ and -0.74; $p \leq 0.01$).

Conclusion: Despite decreases in Hb concentrations, saturation in oxygen was not reduced with ETL in intercostal muscles, suggesting a satisfactory ventilatory and/or hemodynamic arrangement.

1. Introduction

Obstructive lung diseases are characterized by airway narrowing. In asthma, the bronchoconstriction induced by different factors such as allergens, environmental conditions or exercise is sudden and reversible. In chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), obstruction is not fully reversible and is associated with airway wall damage and reduced elastic lung recoil due to inflammation and long duration of the disease. Whatever the cause, bronchial obstruction induces an increase in expiratory resistance. As a result, expiratory muscles are recruited to maintain expiratory flow by increasing driving pressure (Gorini et al., 1999). Active expiration renders it possible to exhale until reaching static equilibrium volume before a new inspiration. However, pulmonary hyperinflation due to a progressive rise in end-expiratory lung volume is commonly observed and contributes to dyspnea. As ventilatory requirements are higher, hyperinflation occurs more frequently during exercise than at rest (Gagnon et al., 2014; Mediano et al., 2017).

During pulmonary hyperinflation, in order to preserve ventilation, a shift in tidal volume to a less compliant part of the respiratory pressure-volume curve occurs and inspiratory muscle load increases (O'Donnell, 2006). However, muscle stretch and higher strength can lead to a compression of capillary vessels in the muscle (Leenaerts and Decramer, 1990; Supinski et al., 1990; Järvholm et al., 1991; McCully, 2010). Hence, blood perfusion may be decreased during contraction, at a time when needs are increased. Furthermore, during hyperinflation, inspiratory muscle activity seems to be maintained during expiration, thereby reducing their relaxation period (Martin et al., 1980; Muller et al., 1980; Gorini et al., 1999). In this condition, the decreased blood perfusion occurring during muscle contraction may not be sufficiently compensated for during the relaxation period, inducing inadequacy between oxygen demand and availability.

Respiratory alkalosis is a common acid-base disturbance reported during acute severe asthma in patients with better preservation of forced expiratory flows (Raimondi et al., 2013), which increases haemoglobin-oxygen affinity. Therefore, oxygen extraction impairment could worsen the difficulties in meeting the expected oxygen demand in respiratory muscles.

To summarize, during acute severe obstruction, paradoxical events may occur simultaneously in the respiratory muscles, affecting their oxygenation.

Acute obstruction can be simulated in healthy subjects by applying expiratory resistance at the mouth, thereby shedding light on adaptive responses and, more precisely, on ventilatory muscle adaptations in case of increased work of breathing. The aim of this study was to evaluate, in healthy subjects at rest, the effect of a 20-cmH_2O expiratory load on intercostal muscle oxygenation. Investigation was targeted at the intercostal muscles because we supposed that their functional position and their length might be modified during loaded breathing due to lung hyperinflation and changes in thoracic pressure or even by a

* Corresponding author.
E-mail address: claire.de.bisschop@univ-poitiers.fr (C. de Bisschop).

https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.12.007
Received 4 September 2018; Received in revised form 26 November 2018; Accepted 21 December 2018
Available online 21 December 2018
1569-9048/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1
Anthropometric and respiratory characteristics.

	Absolute values			Predicted values (%)		
BMI (kg/m^2)	25	±	3	–		
Body fat mass (%)	13	±	6	–		
Right 7th IS ATT (mm)	4.2	±	2.1	–		
ERV (L)	1.7	±	0.4	–		
IRV (L)	2.7	±	0.5	–		
IC (L)	3.6	±	0.5	–		
SVC (L)	5.3	±	0.8	105	±	15
FEV1 (L)	4.3	±	0.6	104	±	14
FVC (L)	5.2	±	0.8	107	±	15
FEV1/FVC (%)	83	±	4	101	±	5
MMEF 25-75% (L/sec)	4.5	±	0.7	90	±	15

Values are mean ± SD. BMI; body mass index, IS; intercostal space, ATT; adipose tissue thickness, ERV; expiratory reserve volume, IRV; inspiratory reserve volume, IC; inspiratory capacity, SVC; slow vital capacity, FEV1; forced expiratory volume during the first second, FVC; forced vital capacity, MMEF; mean median expiratory flow between 25% and 75% of FVC.

change in respiratory pattern. Intercostal muscles were investigated noninvasively using near-infrared spectroscopy (NIRS) to assess oxygenation-dependent chromophores during loaded expiration. We postulate that decreased intercostal muscle oxygenation may be involved in dyspnea and possibly linked to a vascular compression due to a stretch and/or high muscle strength.

2. Methods

2.1. Subjects

Eleven healthy active men (24 ± 2 years, 1.70 ± 0.10 m, 71 ± 8 kg) were included in this study. Anthropometric and pulmonary function characteristics are summarized in Table 1. All subjects had a skinfold inferior to 20 mm at the seventh right intercostal space. For each participant, FEV1 was higher than 80% of the predicted value (Quanjer et al., 1993) and FEV1/FVC ratio was superior to 70%. No history of cardio-respiratory disease or disturbance was reported. All subjects tolerated the expiratory resistance applied during the experimentation. The protocol was fully and explicitly presented, and the signed consent form was returned prior to the beginning of the study, which was approved by the CERSTAPS ethical committee (2018-25-01-22).

2.2. Study protocol

2.2.1. Experimental protocol

The protocol is shown in Fig. 1. First, subjects breathed as naturally as possible for 5 min (control period). Five minutes later, a 20-cmH_2O expiratory threshold load (ETL, Threshold PEP, Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) was applied at the mouth for 20 min (ETL period). No instruction was given concerning the respiratory behaviour to adopt when ETL was imposed. During the control and ETL periods, subjects were seated on a chair and breathed with a nose clip. A placebo tube was used during the control condition to produce the same dead space as the ETL device. To avoid any effects due to trunk movements, subjects were required to maintain their posture to the greatest possible extent.

2.2.2. Measurements and materials

Anthropometry. A skinfold caliper (Harpenden, British Indicators Ltd., St. Albans, England) was used to assess skinfold at the seventh right intercostal space. Body fat mass was assessed with a whole-body bioelectrical impedance analysis (Tanita BC-418 MA, Tanita Corporation, Tokyo, Japon).

Pulmonary function tests. A computerised spirometer (Hyp'Air Compact+, Medisoft, Dinant, Belgium) was used following calibration to perform pulmonary function tests. Each maneuver was conducted according to the ATS/ERS Task Force recommendations (Miller et al., 2005). During respiratory functional exploration, three acceptable slow and forced vital capacities (SVC and FVC, respectively) were obtained and represented conventional pulmonary volumes and flows. During the protocol, a set of two acceptable SVC maneuvers was carried out during the last minute of the control condition, with the pneumotach connected to the placebo tube. Two other sets were carried out at 10 min and at the end of the 20 min ETL period (10' and 20'ETL), with the pneumotach connected to the resistance. Inspiratory and expiratory reserve volumes (IRV and ERV, respectively), SVC and inspiratory capacity (IC) were measured. The data retained for analysis were selected according to the ATS criteria (American Thoracic Society, 1995).

Respiratory muscle oxygenation. Near-infrared spectroscopy (NIRS) (Oxymon Mk III, Artinis Medical Systems, Zetten, The Netherlands) was used to continuously and non-invasively assess concentration changes in (Δ) oxygenated and deoxygenated haemoglobin (Δ [O_2Hb] and Δ [HHb], respectively) in the respiratory muscles (Athanasopoulos et al., 2010; de Bisschop et al., 2014). Concentration change in total haemoglobin (Δ [tHb]) was calculated as the sum of Δ [O_2Hb] and Δ [HHb]. The changes for the relative NIRS variables were based on the zero rendered by the device at the beginning of the recording. The tissue saturation index (TSI) was likewise recorded. The optode was placed in the seventh intercostal space, on the right side of the subject, between the midclavicular and the anterior axillary lines. The inter-optode distance was adjusted between 3.3 and 4.8 mm according to adipose tissue thickness. A differential pathlength factor of 4 was used.

Concentration changes in oxygenated and deoxygenated haemoglobin were assessed using wavelengths of 859 and 763 nm, respectively. Data were recorded at 10 Hz and exported at 1 Hz after a running average filtering.

Respiratory pattern and gas exchanges. Inspiratory and expiratory times (Ti and Te, respectively) and tidal volume (Vt) were measured breath-by-breath using a Metamax 3B device (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). In this setting, total respiratory time (Ttot), inspiratory duty cycle (Ti/Ttot), breathing frequency (BF) and ventilaory flow ($\dot{V}E$) were calculated, as mean inspiratory and expiratory flow rates (Vt/Ti and Vt/Te). Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) and end-tidal CO_2 pressure ($PetCO_2$) were likewise recorded. Respiratory exchange ratio (RER) and respiratory equivalents in oxygen ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) and carbon dioxide ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) were calculated. A switch from the Metamax 3B to the Hyp'Air Compact + was performed during the ETL period for the first set of SVC. The pneumotach of the Metamax 3B was reconnected to the ETL immediately afterwards. Flow and gas calibrations were performed before each experimentation.

Dyspnea. Perception of dyspnea was assessed using the modified 0–10 Borg-scale, one minute before each set of pulmonary function tests (Kendrick et al., 2000).

Pulse oximetry. Peripheral haemoglobin oxygen saturation (SpO_2)

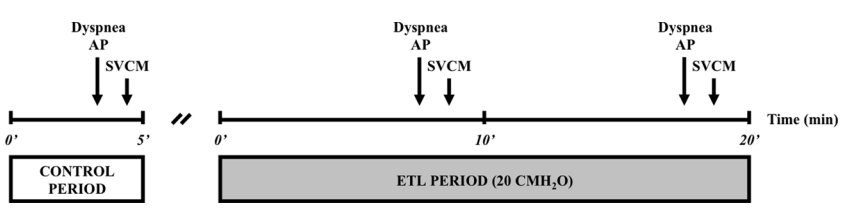

Fig. 1. Protocol and time measurements. AP; arterial pressures, SVCM; slow vital capacity maneuver, ETL; expiratory threshold load.

was recorded continuously at the right index using a pulse oximeter (Wrist Ox2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA).

Cardiovascular parameters. After calibration, stroke volume (SV) and heart rate (HR) were measured non-invasively and beat-by-beat (PhysioFlow PF-05, Manatec Medical, Poissy, France) using a bio-impedance technique and an ECG derivation (Charloux et al., 2000). Cardiac output ($\dot{Q}c$) was calculated as the product of SV and HR. Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) were measured using an automatic sphygmomanometer (Mobil-O-Graph 24 h ABP, IEM GmbH, Stolberg, Germany), one minute before each set of pulmonary function tests. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as follows: MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP).

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Data spontaneously obtained at the end of the control period (Ctrl) and at 10' and 20'ETL were included in the analysis. For variables recorded continuously, means were calculated from the last 30 s preceding each round of spirometry. As soon as any data (or mean) was missing, the subject was removed from analysis of the corresponding variable. A repeated one-way ANOVA with 3 levels was performed, followed by a Tuckey post-hoc analysis when ANOVA was significant. Gaussian distribution and the sphericity were assessed with Shapiro-Wilk and Mauchly tests, respectively. The correlation coefficient between the variables was assessed using the Pearson or Spearman test, according to Gaussian distribution, and was based on the changes in variables (Δ = 20'ETL - Ctrl). Values were expressed as mean ± standard deviation (SD) and results were considered as significant for a p-value < 0.05.

3. Results

3.1. Ventilation

Ventilatory variables are displayed in Fig. 2 and Table 2. Tidal volume and $\dot{V}E$ increased with ETL as compared to Ctrl (20'ETL: +0.6 L and +7 L/min; $p \leq 0.001$). Conversely, BF decreased with ETL (10'ETL: -4.1 c/min; $p < 0.001$ and 20'ETL: -2.3 c/min; $p < 0.05$). Inspiratory time, Ttot, Ti/Ttot and Vt/Te were significantly greater with ETL than during Ctrl, while Te and Vt/Ti did not vary (Fig. 2). Dyspnea occurred with ETL (Borg score, 20'ETL: 3.4 ± 2.1 vs. Ctrl: 0.4 ± 0.4; $p < 0.001$).

ERV and SVC were lower with ETL than during Ctrl ($p < 0.01$), whereas IRV and IC did not change.

Data were not significantly different between 10' and 20'ETL for any of the previous variables.

3.2. Intercostal muscle oxygenation

NIRS values are shown in Fig. 3. [tHb] and [O_2Hb] was lower at 20'ETL as compared to Ctrl (-5.16 μM and -3.54 μM, respectively; $p < 0.05$) while [HHb] did not change. Tissue saturation index was 68 ± 8% during Ctrl and did not vary significantly with ETL.

3.3. Gas exchanges

As compared to Ctrl, RER increased at 20'ETL (+0.2, $p < 0.001$), as well as $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (+14.6, $p < 0.001$) and SpO_2 (+2%, $p < 0.001$). Conversely, $PetCO_2$ decreased at 20'ETL (-12 mmHg; $p < 0.001$) (Table 2).

$\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ were not significantly changed by breathing with ETL. During Ctrl, $\dot{V}O_2$ was 4.6 ± 0.7 ml/min/kg and $\dot{V}CO_2$ was 3.9 ± 0.6 ml/min/kg. At 20'ETL, $\dot{V}O_2$ was 4.4 ± 0.7 ml/min/kg and $\dot{V}CO_2$ was 4.6 ± 1.3 ml/min/kg.

3.4. Cardiovascular variables

Cardiac variables are displayed in Table 2. As compared to Ctrl, HR increased with ETL while SV decreased (+6 bpm and -7 ml at 20'ETL; $p < 0.05$). Data were not significantly different between 10' and 20'ETL. Cardiac output and arterial pressures (systolic, diastolic and mean) did not significantly change with ETL. Mean arterial pressure was 100 ± 9 mmHg during Ctrl. With ETL, MAP was 104 ± 11 mmHg at 20 min.

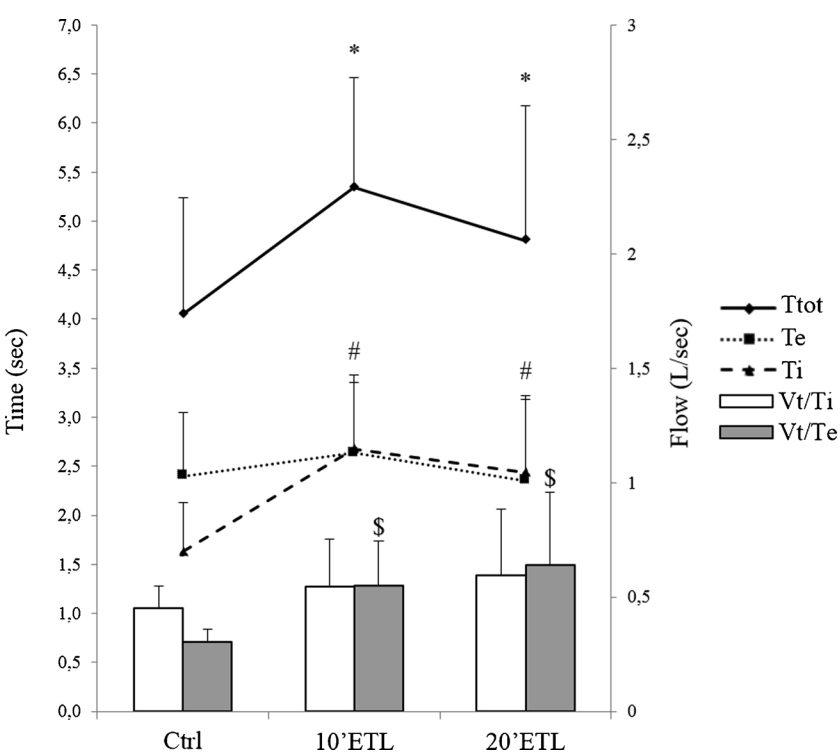

Fig. 2. Ventilatory variables. Values are mean ± SD. Total respiratory time (Ttot), expiratory time (Te), inspiratory time (Ti), mean inspiratory flow rate (Vt/Ti) and mean expiratory flow rate (Vt/Te) during control (Ctrl) and expiratory threshold load condition (ETL), at the 10th and the 20th minute (10' and 20'ETL). *, significantly different from Ctrl ($p < 0.05$) for Ttot, Ti and Vt/Te.

Table 2
Cardiorespiratory and pulmonary variables during control (Ctrl) and expiratory threshold load (ETL) conditions.

	n	Ctrl			10'ETL				20'ETL			
Ventilatory pattern												
Vt (L)	11	0.7	±	0.2	1.4	±	0.4	***	1.3	±	0.4	***
BF (c/min)	11	15.8	±	3.8	11.8	±	2.4	***	13.5	±	4.3	*
$\dot{V}E$ (L/min)	11	10.8	±	2.0	15.8	±	4.5	*	17.8	±	8.3	***
Ti/Ttot (%)	11	40	±	3	50	±	9	***	51	±	9	***
Gas exchanges												
RER	11	0.8	±	0.1	1.1	±	0.1	***	1.1	±	0.2	***
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	11	34.9	±	3.6	44.4	±	7.7	**	49.5	±	11.3	***
$PetCO_2$ (mmHg)	11	39.6	±	2.4	28.6	±	6.7	***	27.6	±	8.7	***
SpO_2 (%)	11	95.4	±	1.2	97.2	±	1.0	***	97.4	±	1.1	***
Pulmonary volumes and capacities												
ERV (L)	9	1.6	±	0.3	1.2	±	0.5	**	1.3	±	0.5	**
IRV (L)	9	2.6	±	0.5	2.5	±	0.5		2.5	±	0.6	
IC (L)	9	3.5	±	0.6	3.7	±	0.6		3.7	±	0.6	
SVC (L)	9	5.1	±	0.9	4.9	±	0.7	**	5.0	±	0.8	*
Cardiac variables												
HR (bpm)	11	65.4	±	10.1	73.3	±	11.2	**	71.7	±	8.2	*
SV (ml)	11	100.4	±	12.7	91.6	±	14.0	**	93.4	±	14.0	*
$\dot{Q}c$	11	6.5	±	1.0	6.7	±	1.3		6.7	±	1.2	

Values are mean ± SD. 10'ETL and 20'ETL, 10th and 20th minute of the ETL condition; Vt, tidal volume; BF, breathing frequency; $\dot{V}E$, ventilatory flow; Ti/Ttot, inspiratory duty cycle; RER, respiratory exchange ratio; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, ventilatory equivalent for CO_2; $PetCO_2$, end-tidal CO_2 pressure; SpO_2, pulse haemoglobin oxygen saturation; ERV, expiratory reserve volume; IRV, inspiratory reserve volume; IC, inspiratory capacity; SVC, slow vital capacity; HR, heart rate; SV, stroke volume; $\dot{Q}c$, cardiac output. Value was significantly different from Ctrl: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

3.5. Correlations

Correlations, based on the differences between 20'ETL and Ctrl values, are displayed in Fig. 4. Changes in TSI (Δ TSI) were negatively correlated with changes in $\dot{V}E$ (Δ $\dot{V}E$) (r = -0.74, p = 0.01, panel A), as well as Δ [O_2Hb] versus Δ Vt/Te (r = -0.78, p = 0.004, panel B). In other words, the more the $\dot{V}E$ increased the more the TSI decreased, and the more the Vt/Te increased the more the [O_2Hb] decreased. Changes in Borg score were correlated with Δ Vt/Ti (r = 0.72, p = 0.01, panel C) but not with Δ Vt/Te.

4. Discussion

During acute bronchial obstruction inducing high respiratory muscle load and dyspnea, oxygenation of intercostal muscles may be altered due to vascular compression and inadequacy between oxygen demand and availability. To test this hypothesis, tissue oxygenation of the intercostal muscles was assessed by NIRS in resting subjects breathing against an ETL. Despite decreased Hb muscle concentration, oxygen saturation in the intercostal muscles was not reduced during acute airway obstruction, thereby suggesting a successful adaptation to

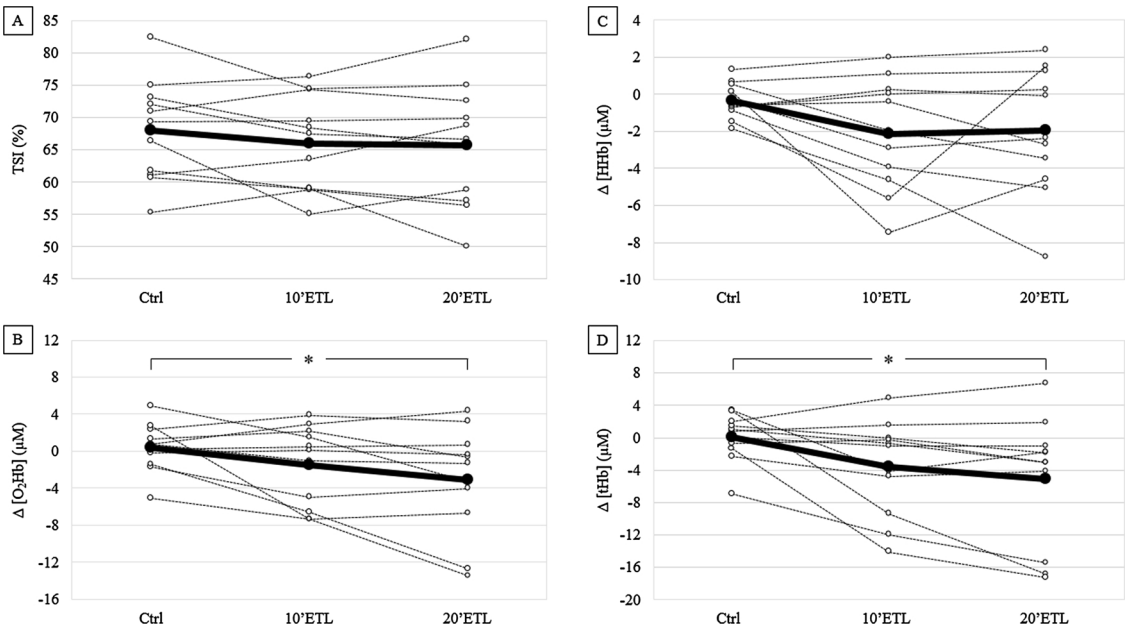

Fig. 3. Intercostal muscle oxygenation. Individual (O) and mean (•) values are shown. Tissue saturation index (TSI, panel A) and concentration changes in oxyhaemoglobin (Δ [O_2Hb], panel B), deoxyhaemoglobin (Δ [HHb], panel C), and total haemoglobin (Δ [tHb], panel D) during control (Ctrl) and expiratory threshold load condition (ETL), at the 10th and the 20th minute (10' and 20'ETL). *, significantly different between Ctrl and 20'ETL, $p < 0.05$.

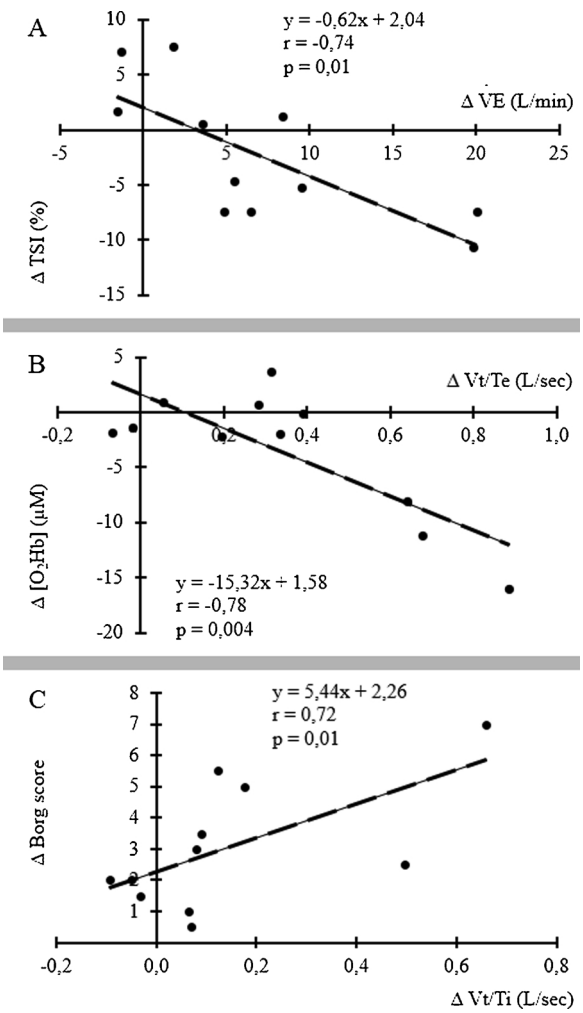

Fig. 4. Correlations based on the responses to expiratory load. Correlation between changes in tissue saturation index (Δ TSI) and in ventilatory flow (Δ V̇E) (panel A), changes in oxyhaemoglobin concentration (Δ [O_2Hb]) and in mean expiratory flow rate (Δ Vt/Te) (panel B), changes in dyspnea (Δ Borg score) and in mean inspiratory flow rate (Δ Vt/Ti) (panel C).

expiratory load most likely involving a favorable arrangement in hemodynamic and/or in respiratory biomechanics.

4.1. Intercostal muscle blood volume

Change in [tHb] measured by NIRS has been shown to result from variations in blood volume induced by a change in vascular diameter (Ogata et al., 2002). The decrease in [tHb] in intercostal muscles observed in this study could consequently be due to vasoconstriction or to compression of the vessel induced by ETL.

A compression of muscle vessel due to stretch has previously been reported in muscles such as the vastus lateralis or the diaphragm (Supinski et al., 1990; McCully, 2010). Respiration at a high pulmonary volume as occurs in pulmonary hyperinflation and modified pulmonary pressure may favour intercostal vessel compression. In this study performed at rest, Vt, Vt/Te and V̇E increased with ETL, but pulmonary hyperinflation failed to occur (Guenette et al., 2013). A lack of hyperinflation at rest in response to ETL has likewise been reported in other studies (Barrett et al., 1994; Stark-Leyva et al., 2004; Xiao et al., 2012). As a result, the drop in [tHb] in intercostal muscles observed here probably cannot be ascribed to compression of the vessel by hyperinflation. Conversely, the two-fold increase in Vt may be related to a stretch of intercostal muscles occurring at the end of the inspiration.

In an obstructive context, the lack of pulmonary hyperinflation is congruent with the hypothesis of intercostal muscle recruitment to potentiate expiration. Activation of the intercostal muscles has been electromyographically demonstrated in animals (Dimarco et al., 1984) as well as humans breathing against ETL (Sears and Davis, 1968; Chonan et al., 1990). In agreement, our results suggest a recruitment in intercostal muscles. However, the decrease in [tHb] we observed could be due to increased pressure around the capillaries during contraction. Indeed, when a 20-cmH_2O ETL is applied at the mouth, the pressure on capillaries resulting from active expiration may be heightened, especially in the intercostal muscles (Leenaerts and Decramer, 1990). In addition, this pressure shall most likely be maintained around the capillaries for a longer duration insofar as expiration is lengthened (Barrett et al., 1994; Xiao et al., 2012; Morawiec et al., 2015). In this study, if Te was not modified with ETL, it was probably in order to avoid or at least not exacerbate the expiratory muscle fatigue associated with prolonged ischemia (Taylor and Romer, 2009). Usually, muscle perfusion takes place during the relaxation period. However, a massive reduction in blood perfusion during muscle contraction may be insufficiently counteracted during the relaxation period, in particular when the latter is of short duration.

4.2. Intercostal muscle oxygenation

Despite the increase in V̇E with ETL, TSI in intercostal muscles was not significantly altered in healthy subjects at rest. Our results agree with those reported by Vogiatzis et al. (2010) in COPD patients as TSI in intercostal muscles did not vary while patients increased their V̇E up to approximately 35 L/min.

A lack of change in TSI implies a conservation of oxygenated to total haemoglobin concentration ratio in intercostal muscles (McManus et al., 2018). In the study by Athanasopoulos et al. (2010), TSI and [HHb] in intercostal and vastus lateralis muscles were not significantly different from rest to exercise in healthy subjects. The authors explained these results by an increase in local blood flow adequate to satisfy the metabolic demand, the lack of change in TSI reflecting a balance between oxygen need and supply (De Backer et al., 2010; Vogiatzis et al., 2010; McManus et al., 2018). In our study, [O_2Hb] and [tHb] seemed to be reduced proportionally in intercostal muscles in response to ETL and TSI was not significantly disturbed despite the increase in work of breathing. Then, the lack of change in TSI in intercostal muscles with ETL could be explained by a hemodynamic adaptation adequate to meet metabolic needs (Athansopoulos et al. 2010; Vogiatzis et al., 2010). In the hypothesis of increased local blood flow, as capillaries were likely compressed, we can speculate that the successful hemodynamic adaptation may have resulted from an increase in blood velocity.

As TSI was not significantly altered with ETL while our subjects were breathing freely, we assume that most of them found a satisfactory ventilatory arrangement allowing them to overcome ETL without significantly disturbing oxygen saturation in respiratory muscles. However, the negative correlations observed between delta V̇E (20'ETL - Ctrl values) and delta TSI and between delta Vt/Te and delta [O_2Hb] show that the more the respiratory pattern was modified with ETL (ie increase in V̇E and Vt/Te) the more the TSI and [O_2Hb] decreased. This means that the changes in ventilation in response to ETL may have consequences on muscle oxygenation and shows that some subjects are able to develop better respiratory adaptation than others.

4.3. Dyspnea

Dyspnea took place while subjects were breathing with ETL (+2-3 on Borg scale), which is not surprising because of the disturbance in ventilation. Dyspnea may result from changes in respiratory efferent and/or respiratory afferent or from a conflict between the two (Parshall et al., 2012). In this study, dyspnea could be induced by an increased

respiratory load due to ETL or perhaps by displacement of Vt toward high pulmonary volume along with hyperinflation (O'Donnell, 2006). As IC was not modified with ETL, we can postulate that Vt was not shifted toward the nonlinear part of the pressure-volume relationship and that pulmonary hyperinflation was most likely not involved in dyspnea.

Breathing with ETL induced changes in most of the ventilatory variables in response to the expiratory load. Increases in Ti, Ttot, Vt, $\dot{V}E$, and Vt/Te were recorded without any change in $\dot{V}O_2$. All of these increases probably facilitate thoracic and muscle adjustments or elastic recoil, thereby improving ventilation efficiency and minimizing the disorder due to ETL. The Vt/Te increase recorded with ETL indicates that expiration was particularly vigorous (Barrett et al., 1994; Morawiec et al., 2015) while Ti, which was lengthened, may be considered as a relatively restful period (even if inspiration is always active). In previous works, Vt/Ti ratio has been used as an index of inspiratory neural drive and inspiratory muscle activity (Milic-Emili and Grunstein, 1976; O'Donnell, 2006). In the present study, while Vt/Ti non-significantly increased with ETL, a correlation was observed between the changes in Vt/Ti and dyspnea. In agreement, García-Rio et al. (1996) showed that pregnant women with dyspnea had a greater Vt/Ti at rest, than those who were non-dyspneic. It is not impossible that during ETL breathing, inspiration does not allow subjects to experience relative rest from powerful expiration. As a result, respiratory discomfort might be heightened, thereby inducing dyspnea.

4.4. Limits

All of the subjects included in the study were physically fit male students. This could explain their being able to increase their expiratory power in response to ETL without change in the length of expiration or pulmonary hyperinflation. This response might not be transferable to patients.

The effect of ETL on respiratory muscle oxygenation was investigated in intercostal muscles due to their accessibility via NIRS. While the exact thickness of the intercostal muscles was unknown, that of the external muscle has been estimated by De Troyer et al. (2003) at 7–10 mm. NIRS depth measurement also took adipose tissue thickness into account.

The activity of the intercostal muscles was not measured electromyographically during this study. Their activation has previously been demonstrated under similar conditions in humans (Sears and Davis, 1968; de Bisschop et al., 2017). In the present study, increases in Vt, Vt/Te and $\dot{V}E$ showed that expiration was more vigorous and that intercostal muscles were likely to be recruited (Dimarco et al., 1984; Stark-Leyva et al., 2004).

Based on NIRS results, a compression of the vessels was suggested as occurring in intercostal muscles during ETL breathing because of reduction in blood volume ([tHb]). Assessment of vessel calibre and blood flow is feasible with echo-Doppler (de Bisschop et al., 2017) and this technique would have been interesting to apply, in addition to NIRS. However, intercostal artery has a small internal diameter approximating 1 mm and a flow of a few ml/min, which means that implementation of this method requires a highly skilled experimenter. Other limits consist in the fact that measurements are restricted to the last intercostal spaces in the mid-dorsal portion of the thorax, in subjects with thin skin and subcutaneous tissues. Intercostal muscle blood flow may also be measured using the dye dilution method. With this technique, NIRS is used in combination with indocyanine green dye, a light-absorbing tracer (Guenette et al., 2008). However, the main limitation of this method stems from its invasiveness as it requires perfusion of the tracer.

Cardiac values were measured with a Physioflow device, of which the accuracy has been criticized, particularly in airway obstructive context (Bougault et al., 2005). In our study however, cardiac parameters were measured only at rest, and in view of carrying out a general survey of cardiac adjustments beside intercostal activity during breathing with ETL.

4.5. Clinical implications and perspectives

This study may be of interest in respiratory diseases in which acute obstruction or exacerbation may occur. Muscle oxygenation investigation may provide insight on intercostal muscle adaptation and dyspnea in a severe obstructive context that lasts, and in which overstrain of the respiratory muscle may arise. In cases of increased expiratory resistance, intercostal muscle oxygenation seems to depend on respiratory response and is most likely impaired when the expiratory flow rate is strongly increased. It also seems that changes in inspiratory flow rate could exacerbate dyspnea. Thereby, workshops based on breath control in obstructive patients may be interesting as means of decreasing dyspnea and preventing respiratory muscle fatigue. It would also be relevant to perform investigations on patients specifically in view of validating and enacting recommendations.

Intercostal muscles, which we chose to explore, present an anatomical location between the ribs rendering their investigation relevant due to the fact that their functional position may be modified by a change in thoracic volume, spacing of the ribs or by changes in thoracic pressure. In future studies, it would be interesting to closely study pulmonary hyperinflation that might more pronouncedly disturb intercostal muscle running and to assess the changes that occur in the course of the switch.

5. Conclusion

In conclusion, decreases in total haemoglobin and oxyhaemoglobin concentrations were observed in the intercostal muscles of healthy subjects breathing against an expiratory load at rest. They were probably due to a compression of the vessel resulting from vigorous expiration. Despite a decrease in tissue Hb concentration, intercostal muscle O_2 saturation was not impaired with ETL, at rest, suggesting satisfactory ventilatory and/or hemodynamic arrangements. However, intercostal muscle oxygenation appears to depend on respiratory response.

Declaration of interest

None.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

American Thoracic Society, 1995. Standardization of spirometry, 1994 update. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, 1107–1136. https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792.

Athanasopoulos, D., Louvaris, Z., Cherouveim, E., Andrianopoulos, V., Roussos, C., Zakynthinos, S., Vogiatzis, I., 2010. Expiratory muscle loading increases intercostal muscle blood flow during leg exercise in healthy humans. J. Appl. Physiol. 109, 388–395. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01290.2009.

Barrett, J., Cerny, F., Hirsch, J.A., Bishop, B., 1994. Control of breathing patterns and abdominal muscles during graded loads and tilt. J. Appl. Physiol. 76, 2473–2480. https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.6.2473.

Bougault, V., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Richard, R., Geny, B., Oswald-Mammosser, M., 2005. Does thoracic bioimpedance accurately determine cardiac output in COPD patients during maximal or intermittent exercise? Chest 127, 1122–1131. https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1122.

Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettauer, B., Geny, B., Lonsdorfer, J., 2000. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. Eur. J. Appl. Physiol. 82, 313–320. https://doi.org/10.1007/s004210000226.

Chonan, T., Altose, M.D., Cherniack, N.S., 1990. Effects of expiratory resistive loading on

the sensation of dyspnea. J. Appl. Physiol. 69, 91–95. https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.1.91.
De Backer, D., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Favory, R., Creteur, J., Vincent, J.-L., 2010. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. Intensive Care Med. 36, 1813–1825. https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3.
de Bisschop, C., Beloka, S., Groepenhoff, H., van der Plas, M.N., Overbeek, M.J., Naeije, R., Guenard, H., 2014. Is there a competition for oxygen availability between respiratory and limb muscles? Respir. Physiol. Neurobiol. 196, 8–16. https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.02.011.
de Bisschop, C., Montaudon, M., Glénet, S., Guénard, H., 2017. Feasibility of intercostal blood flow measurement by echo-Doppler technique in healthy subjects. Clin. Physiol. Funct. Imaging 37, 282–287. https://doi.org/10.1111/cpf.12298.
De Troyer, A., Gorman, R.B., Gandevia, S.C., 2003. Distribution of inspiratory drive to the external intercostal muscles in humans. J. Physiol. 546, 943–954. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.028696.
Dimarco, A.F., Dimarco, M.S., Strohl, K.P., Altose, M.D., 1984. Effects of expiratory threshold loading on thoracoabdominal motion in cats. Respir. Physiol. 57, 247–257. https://doi.org/10.1016/0034-5687(84)90097-5.
Gagnon, P., Guenette, J., Langer, D., Laviolette, L., Mainguy, V., Maltais, F., Ribeiro, F., Saey, D., 2014. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 9, 187–201. https://doi.org/10.2147/COPD.S38934.
García-Rio, F., Pino, J.M., Gómez, L., Alvarez-Sala, R., Villasante, C., Villamor, J., 1996. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. Chest 110, 446–453. https://doi.org/10.1378/chest.110.2.446.
Gorini, M., Iandelli, I., Misuri, G., Bertoli, F., Filippelli, M., Mancini, M., Duranti, R., Gigliotti, F., Scano, G., 1999. Chest wall hyperinflation during acute bronchoconstriction in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 808–816. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9712088.
Guenette, J.A., Vogiatzis, I., Zakynthinos, S., Athanasopoulos, D., Koskolou, M., Golemati, S., Vasilopoulou, M., Wagner, H.E., Roussos, C., Wagner, P.D., Boushel, R., 2008. Human respiratory muscle blood flow measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. J. Appl. Physiol. 104, 1202–1210. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01160.2007.
Guenette, J.A., Chin, R.C., Cory, J.M., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2013. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. Pulm. Med. 2013, 956081. https://doi.org/10.1155/2013/956081.
Järvholm, U., Palmerud, G., Karlsson, D., Herberts, P., Kadefors, R., 1991. Intramuscular pressure and electromyography in four shoulder muscles. J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc. 9, 609–619. https://doi.org/10.1002/jor.1100090418.
Kendrick, K.R., Baxi, S.C., Smith, R.M., 2000. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. J. Emerg. Nurs. 26, 216–222. https://doi.org/10.1016/S0099-1767(00)90093-X.
Leenaerts, P., Decramer, M., 1990. Respiratory changes in parasternal intercostal intramuscular pressure. J. Appl. Physiol. 68, 868–875. https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.3.868.
Martin, J., Powell, E., Shore, S., Emrich, J., Engel, L.A., 1980. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 121, 441–447. https://doi.org/10.1164/arrd.1980.121.3.441.
McCully, K.K., 2010. The influence of passive stretch on muscle oxygen saturation. In: Takahashi, E., Bruley, D.F. (Eds.), Oxygen Transport to Tissue XXXI. Springer US, Boston, MA, pp. 317–322. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1241-1_45.
McManus, C.J., Collison, J., Cooper, C.E., 2018. Performance comparison of the MOXY and PortaMon near-infrared spectroscopy muscle oximeters at rest and during exercise. J. Biomed. Opt. 23, 1. https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.1.015007.
Mediano, O., Casitas, R., Villasante, C., Martínez-Cerón, E., Galera, R., Zamarrón, E., García-Río, F., 2017. Dynamic hyperinflation in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Ann. Allergy Asthma Immunol. 118, 427–432. https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.005.
Milic-Emili, J., Grunstein, M.M., 1976. Drive and timing components of ventilation. Chest 70, 131–133. https://doi.org/10.1378/chest.70.1_Supplement.131.
Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P.M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., ATS/ERS Task Force, 2005. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 26, 319–338. https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805.
Morawiec, E., Raux, M., Kindler, F., Laviolette, L., Similowski, T., 2015. Expiratory load compensation is associated with electroencephalographic premotor potentials in humans. J. Appl. Physiol. 118, 1023–1030. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00201.2014.
Muller, N., Bryan, A.C., Zamel, N., 1980. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma. J. Appl. Physiol. 49, 869–874. https://doi.org/10.1152/jappl.1980.49.5.869.
O'Donnell, D.E., 2006. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 3, 180–184. https://doi.org/10.1513/pats.200508-093DO.
Ogata, H., Yunoki, T., Yano, T., 2002. Effect of arm cranking on the NIRS-determined blood volume and oxygenation of human inactive and exercising vastus lateralis muscle. Eur. J. Appl. Physiol. 86, 191–195. https://doi.org/10.1007/s00421-001-0527-7.
Parshall, M.B., Schwartzstein, R.M., Adams, L., Banzett, R.B., Manning, H.L., Bourbeau, J., Calverley, P.M., Gift, A.G., Harver, A., Lareau, S.C., Mahler, D.A., Meek, P.M., O'Donnell, D.E., American Thoracic Society Committee on Dyspnea, 2012. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 185, 435–452. https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST.
Quanjer, P.H., Tammeling, G.J., Cotes, J.E., Pedersen, O.F., Peslin, R., Yernault, J.-C., 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 6, 5–40. https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693.
Raimondi, G.A., Gonzalez, S., Zaltsman, J., Menga, G., Adrogué, H.J., 2013. Acid–base patterns in acute severe asthma. J. Asthma 50, 1062–1068. https://doi.org/10.3109/02770903.2013.834506.
Sears, T.A., Davis, J.N., 1968. The control of respiratory muscle during voluntary breathing. Ann. N. Y. Acad. Sci. 155, 183–190. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1968.tb56762.x.
Stark-Leyva, K.N., Beck, K.C., Johnson, B.D., 2004. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. J. Appl. Physiol. 96, 1920–1927. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00756.2003.
Supinski, G.S., DiMarco, A.F., Altose, M.D., 1990. Effect of diaphragmatic contraction on intramuscular pressure and vascular impedance. J. Appl. Physiol. 68, 1486–1493. https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.4.1486.
Taylor, B.J., Romer, L.M., 2009. Effect of expiratory resistive loading on inspiratory and expiratory muscle fatigue. Respir. Physiol. Neurobiol. 166, 164–174. https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.03.002.
Vogiatzis, I., Athanasopoulos, D., Habazettl, H., Aliverti, A., Louvaris, Z., Cherouveim, E., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P.D., Zakynthinos, S., 2010. Intercostal muscle blood flow limitation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182, 1105–1113. https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0172OC.
Xiao, S.-C., Lu, Y.-R., Guo, H.-X., Qiu, Z.-H., Luo, Y.-M., 2012. Effect of expiratory load on neural inspiratory drive. Chin. Med. J. (Engl.) 125, 3629–3634. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.20.006.

Étude 2

Oxygénation des muscles intercostaux au repos lors d'une respiration avec pression expiratoire positive : effet du patron respiratoire

Quentin Bretonneau, Claire de Bisschop, Valentin Mons, Aurélien Pichon

Cette étude fera prochainement l'objet d'une soumission au journal NPJ Prim. Care Respir. Med..

Contexte de l'étude :

En réponse à une PEP de 20 cmH_2O imposée au repos, une diminution de la fréquence respiratoire a été mise en évidence lors de l'*Étude 1*. En revanche, aucune modification du TSI intercostal et de la CI n'a été constatée.

Chez les patients obstructifs, une HP dynamique est souvent observée au repos de façon concomitante à une augmentation de la fréquence respiratoire (Klooster et al., 2015; Lavorini et al., 2013). Une modification du patron ventilatoire pourrait donc être à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein du tissu musculaire intercostal. En outre, ce déséquilibre pourrait favoriser la survenue ou l'aggravation de la dyspnée (Louvaris et al., 2016; Mancini et al., 1992).

Pour tester cette hypothèse, une PEP de 20 cmH_2O a été imposée à deux reprises pendant 20 minutes chez des sujets sains au repos. Dès l'application de la PEP, les participants devaient augmenter ou réduire leur fréquence respiratoire (condition $_{PEP}F^{+}$ ou $_{PEP}F^{-}$). La CI a été mesurée avant (période Ctrl) et pendant l'application de la PEP pour rendre compte de l'HP. La dyspnée a été mesurée avant chaque manœuvre de CI. La PEmax et la PImax ont été mesurées avant et après l'application de la PEP. L'oxygénation des muscles intercostaux a été mesurée en continu, tout comme les paramètres ventilatoires, métaboliques et cardiaques (Figure 28).

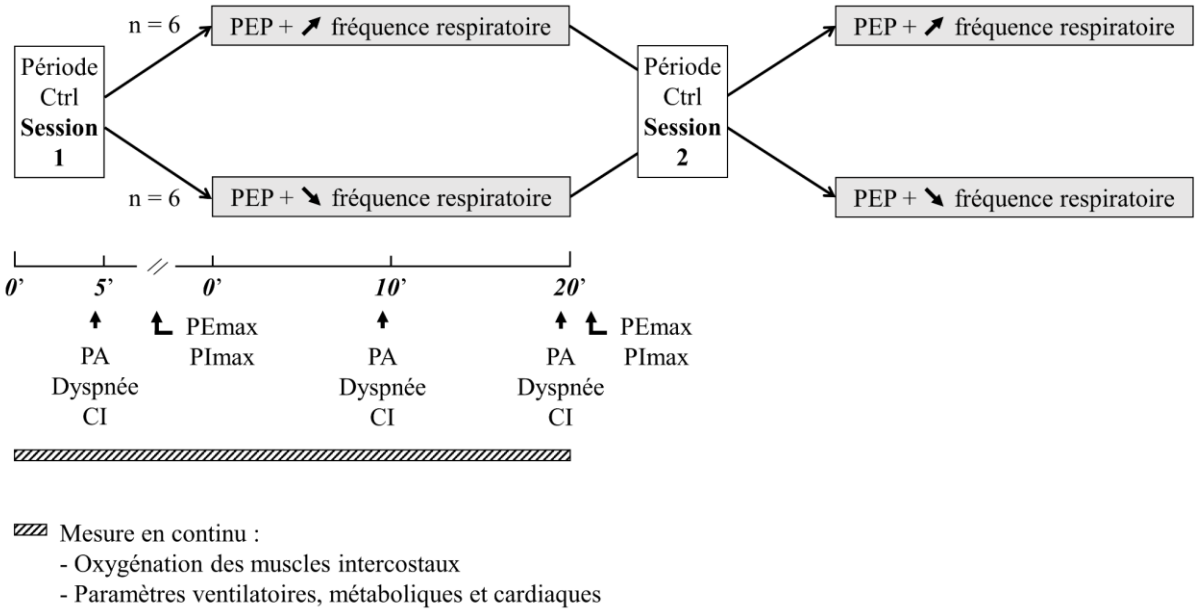

Figure 28. Protocole de l'Étude 2. Avec CI, capacité inspiratoire ; Ctrl, contrôle ; PA, pression artérielle ; PEmax, pression expiratoire maximale ; PEP, pression expiratoire positive et PImax, pression inspiratoire maximale.

<u>Résultats principaux de l'étude :</u>

En réponse à la PEP :

- une augmentation plus importante de $[O_2Hb]_{INT}$ a été rapportée en condition ${}_{PEP}F^{+}$, par comparaison à la condition ${}_{PEP}F^{-}$ (+4.4 µM *vs.* +0.4 µM ; $p < 0.01$)
- une variation différente de $[tHb]_{INT}$ a été mise en évidence entre les conditions ${}_{PEP}F^{+}$ et ${}_{PEP}F^{-}$ (+2.3 µM *vs.* -1.5 µM ; $p < 0.05$)
- le TSI n'a pas été modifié, que ce soit en condition ${}_{PEP}F^{+}$ ou en condition ${}_{PEP}F^{-}$
- une diminution de la CI a été constatée en condition ${}_{PEP}F^{+}$ (2.8 L avec la PEP *vs.* 3.5 L en période Ctrl ; $p < 0.001$)
- une dyspnée a été ressentie à chacune des conditions (4.1 sur l'échelle CR-10 de Borg en condition ${}_{PEP}F^{+}$ *vs.* 3.1 /10 en condition ${}_{PEP}F^{-}$; $p > 0.05$)

PEmax et PImax n'ont pas été modifiées à l'issue des conditions ${}_{PEP}F^{+}$ et ${}_{PEP}F^{-}$

En condition $_{PEP}F^{+}$, une corrélation a été mise en évidence entre :

- Δ Borg (depuis la période Ctrl) et Δ CI ($r = -0.67$; $p < 0.05$)

Conclusion :

Une HP dynamique a été observée au repos lorsque les participants devaient augmenter leur fréquence respiratoire dès l'application de la PEP. Dans cette situation néanmoins, l'équilibre métabolique ne semble pas être perturbé au sein des muscles intercostaux.

Intercostal muscle oxygenation during expiratory loaded breathing at rest: effect of the respiratory pattern

Quentin Bretonneau [a], Claire de Bisschop [a], Valentin Mons [a], Aurélien Pichon [a]

[a] Université de Poitiers, Faculté des Sciences du Sport, Laboratoire 'MOVE', EA 6314

8, allée Jean Monnet – TSA 31 113 – 86073 Poitiers, Cedex 9 – France

Corresponding author: Quentin Bretonneau

Université de Poitiers, Faculté des Sciences du Sport, Laboratoire 'MOVE', EA 6314

8, allée Jean Monnet – TSA 31 113 – 86073 Poitiers, Cedex 9 – France

Tel: +33 5 49 45 40 42 / E-mail: quentin.bretonneau@univ-poitiers.fr

ORCID id: https://orcid.org/0000-0002-9307-8688

ABSTRACT

Background

Methods

Results

Conclusion

KEYWORDS

INTRODUCTION

In patients with obstructive lung disease, as maximal expiratory flows are reduced due to bronchial obstruction, flows available are usually insufficient to ensure an end of expiration at the relaxation volume of the respiratory system. In this case, dynamic hyperinflation (DH) occurred or in other words, ventilation is carried out at higher lung volume than normal.

In such a context, blood perfusion could be disturbed in respiratory muscles. Indeed, due to ventilatory loads resulting from bronchial obstruction, maintaining adequate ventilation may require greater contraction of respiratory muscles, which could affect their microcirculation (Leenaerts and Decramer, 1990). Furthermore, in a context of DH, intercostal muscles can be stretched (Wilson et al., 2001) and due to the change of length, the diameter of their capillaries could be reduced (Poole et al., 1997). Thus, in context of high expiratory resistance at rest, blood perfusion may be particularly disturbed in intercostal muscles. Consequently, their oxygen supply could be insufficient according to their needs (*i.e.* metabolic imbalance).

In a previous study, an expiratory threshold load (ETL) was imposed in healthy subjects at rest (Bretonneau et al., 2019). In response to expiratory loaded breathing, tidal volume and total respiratory time increased. Likewise, blood volume and concentration in oxyhaemoglobin decreased in intercostal muscles. However, metabolic balance was not disturbed in these muscles. Furthermore, as inspiratory capacity was not changed in response to ETL, DH probably did not occur.

In patients with obstructive lung disease, DH is often observed at rest along with an increase in respiratory rate (Klooster et al., 2015; Lavorini et al., 2013). Thus, in order to appreciate the influence of DH on metabolic balance in intercostal muscles, two respiratory patterns were imposed during expiratory loaded breathing in the current study. More precisely, subjects were asked to breathe either with high respiratory rate or with low breathing frequency.

With high respiratory rate, and due to the induced DH, metabolic imbalance was expected in intercostal muscles during expiratory loaded breathing. Tissue oxygenation was assessed using near-infrared spectroscopy.

MATERIAL AND METHODS

Participants:

Twelve healthy active men (20 ± 2 years, 1,7 ± 0.1 m, 70 ± 9 kg) were included in this study. Anthropometric and pulmonary function data are given in Table 1. All subjects had FEV1 ≥ 80% of the predicted value (Quanjer et al., 2012), FEV1/FVC > 70% and skinfold < 20 mm at the seventh left intercostal space (Grassi and Quaresima, 2016).

Ethical approval:

The protocol was approved by the Ethics Committee in Sport Science Research (CERSTAPS 2018-25-01-22) and was presented to participants prior to the beginning of the study. All subjects gave their written informed consent.

Study protocol:

Experimental protocol

Two sessions were scheduled. At each session, subjects breathed as naturally as possible for 5 minutes, seated on a chair with a nose clip (control period). Afterwards, participants breathed for 20 minutes through a 20-cmH_2O expiratory threshold load (ETL, Threshold PEP, Respironics Inc., Murrysville, PA, USA). As soon as the ETL was applied at the mouth, participants had to increase their control breathing frequency by 30% or decrease it by 40% ($_{ETL}F^{+}$ or $_{ETL}F^{-}$ condition) according to the randomisation. The other respiratory pattern was imposed at the second session (Figure 1). Sound metronome was used to regulate the respiratory

rate. At the first session, tidal volume was calculated to obtain minute ventilation close to that experienced during our previous study (Bretonneau et al., 2019). At the second session, tidal volume was adjusted to obtain the same ventilatory flow as for the first session. Seven days separated the two sessions scheduled at the same time of day.

Measurements and materials

Anthropometry. Skinfold was assessed at the seventh left intercostal space with a skinfold caliper (Harpenden, British Indicators Ltd., St. Albans, England) and a whole-body bioelectrical impedance technique was used to assess body fat mass (Tanita BC-418 MA, Tanita Corporation, Tokyo, Japan).

Pulmonary function tests and inspiratory capacity. Slow and forced vital capacities (SVC and FVC, respectively) were evaluated at each session (Metalyzer-3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany) according to the ATS/ERS Task Force recommendation (Miller et al., 2005).

Inspiratory capacity (IC) was measured during control and ETL periods to detect ETL-induced DH (Guenette et al., 2013; Yan et al., 1997) (Figure 1). At each measurement of IC, one maximal inspiration was performed but according to the appreciation of the participant, a second trial could be performed if the first was disturbed (*e.g.* saliva swallowing during the maneuver).

Maximal respiratory pressures. Maximal expiratory and inspiratory pressures (PEmax and PImax) were measured before and 30 seconds after ETL period with a non-invasive manometer (MicroRPM, Micro Medical, Kent, England). Sniff nasal technique was used to assess PImax while PEmax was measured at the mouth. Three attempts were performed before the protocol to familiarize with the procedure.

Intercostal muscle oxygenation. Near-infrared spectroscopy (NIRS) (Oxymon Mk III, Artinis Medical Systems, Zetten, The Netherlands) was used to assess the tissue saturation index (TSI) and the concentration changes in oxygenated, deoxygenated and total haemoglobin in the intercostal muscles (Δ [O_2Hb], Δ [HHb] and Δ [tHb] respectively) (Bretonneau et al., 2019; de Bisschop et al., 2014). The changes in response to ETL were calculated from control period. The optode was placed in the seventh intercostal space, on the left side of the subject, between the midclavicular and the anterior axillary lines. As maximal penetration depth of the light is approximately half of the distance between transmitter and receiver (Chance et al., 1992), interoptode distance was adjusted between 3.3 and 4.8 cm according to adipose tissue thickness. A differential pathlength factor of 4 was chosen (van Beekvelt et al., 2002). Wavelengths of 859 and 763 nm were used. Data were recorded at 10 Hz and exported at 1 Hz after running average filtering.

Ventilatory variables and gas exchanges. Inspiratory and expiratory times (Ti and Te, respectively) and tidal volume (Vt) were measured breath-by-breath using the Metalyzer device (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Total respiratory time (Ttot), inspiratory duty cycle (Ti/Ttot), breathing frequency (BF) and ventilatory flow ($\dot{V}E$) were calculated, as mean inspiratory and expiratory flow rates (Vt/Ti and Vt/Te). Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) and end-tidal CO_2 pressure ($PetCO_2$) were likewise recorded. Respiratory exchange ratio (RER) and respiratory equivalents in oxygen ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) and carbon dioxide ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) were calculated.

Dyspnea. Perception of dyspnea was assessed using the modified 0-10 Borg-scale, before each IC measurement (Kendrick et al., 2000). Subjects were required to point on the scale the level of their respiratory discomfort.

Pulse oximetry. A pulse oximeter (Wrist Ox2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) was placed at the right index to continuously record pulse haemoglobin oxygen saturation (SpO_2).

Cardiovascular parameters. A PhysioFlow device was used to measure stroke volume (SV), heart rate (HR) and cardiac output ($\dot{Q}c$) non-invasively and beat-by-beat (PF-05, Manatec Medical, Poissy, France). A sphygmomanometer (Omron M3, Health Care CO. Ltd, Kyoto, Japan) was used to measure systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). Mean arterial pressure (MAP) was calculated as follows: MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP).

Statistical analysis:

Statistical analysis was performed with Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). For variables recorded continuously, mean values were calculated from the last 30 seconds preceding IC measurements. Following the verification of parametric conditions, a two-way repeated measures ANOVA was performed to evaluate the effect of the condition ($_{ETL}F^{+}$ *vs.* $_{ETL}F^{-}$) according to the time (10th and 20th minute of ETL period: $_{ETL}10'$ and $_{ETL}20'$). A two-way repeated measures ANOVA was also conducted to compare maximal respiratory pressures before and after ETL period. A Tukey post-hoc analysis was performed when ANOVA was significant. Furthermore, in order to detect DH and metabolic imbalance induced by ETL, IC and TSI measured at $_{ETL}10'$ and $_{ETL}20'$ were compared with the corresponding one measured during control period. Hedges' g was calculated to define effect size (0.2: small; 0.5: medium; 0.8: large; 1.2: very large; 2.0: huge). Correlation coefficients were assessed using the Pearson or Spearman test, according to Gaussian distribution. Values were expressed as mean ± standard deviation (SD) and results were considered as significant for a p-value < 0.05.

RESULTS

Ventilation

As compared to $_{ETL}F^{+}$, BF was lower and Vt was higher in $_{ETL}F^{-}$ ($p < 0.001$). $\dot{V}E$ was not different between conditions, as well as Ti/Ttot, Vt/Ti and Vt/Te (Table 2).

As shown in Figure 2, IC decreased from control period in $_{ETL}F^{+}$ only (2.8 L at 20' *vs.* 3.5 L in control period; $p < 0.001$, Hedges' $g = 0.8$).

Dyspnea was not different between conditions and increased significantly during $_{ETL}F^{+}$ only (from 2.5/10 on Borg scale at 10' to 4.1/10 at 20') (Figure 2).

Intercostal muscle oxygenation

NIRS values are shown in Figure 3. In response to ETL, increase in [O_2Hb] was higher in $_{ETL}F^{+}$ than in $_{ETL}F^{-}$ (at 20': +4.40 µM *vs.* +0.44 µM; $p < 0.01$, Hedges' $g = 0.9$). From control period, [tHb] increased in $_{ETL}F^{+}$ while it decreased in $_{ETL}F^{-}$ (at 20': +2.3 µM *vs.* -1.5 µM; $p < 0.05$). In response to ETL, decrease in [HHb] was not different between conditions.

TSI was not different between conditions and did not vary from control period, neither in $_{ETL}F^{+}$ nor in $_{ETL}F^{-}$.

Maximal respiratory pressures

PEmax and PImax were not different between conditions. Furthermore, maximal pressures were not different before and after ETL period (Figure 4).

Gas exchanges

RER, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ were lower in $_{ETL}F^{+}$ than in $_{ETL}F^{-}$. Conversely, $PetCO_2$ was higher in $_{ETL}F^{+}$ (Table 2). $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ and SpO_2 were not different between conditions. Mean $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ values with ETL were 5.5 ml/min/kg and 5.2 ml/min/kg, respectively.

Cardiovascular variables

Neither cardiac parameters (HR, SV and $\dot{Q}c$; Table 2) nor arterial pressures (SBP, DBP, and MAP) were significantly different between conditions. In $_{ETL}F^{+}$ and in $_{ETL}F^{-}$, MAP was 99 mmHg and 100 mmHg at 20', respectively.

Correlations

In $_{ETL}F^{+}$, changes in IC were correlated with changes in dyspnea (Δ = $_{ETL}$20' – control period, r = -0.67; p = 0.02).

DISCUSSION

In a context of high expiratory resistance, DH could lead to metabolic imbalance in respiratory muscles, especially in intercostal muscles. To test this hypothesis, healthy subjects breathed twice against an ETL at rest, either with a high respiratory rate, in order to induce DH, or with a low breathing frequency, as this respiratory pattern seems not to promote DH in such a situation. Contrary to slow and deep breathing, a significant DH was observed with ETL in almost all participants when ventilation was rapid and shallow but metabolic balance in intercostal muscles was not disturbed in this context.

Dynamic hyperinflation

In obstructive lung diseases, worsening of DH is usually demonstrated by a decrease in IC from steady-state period (Guenette et al., 2013; Yan et al., 1997). In $_{ETL}F^{-}$ condition, IC did not vary from control period. In contrast, IC decreased to a significant and large extent according to the Hedges' g in $_{ETL}F^{+}$ condition (-19%, reduction > 150 ml in 9 participants). These results confirm that DH is favoured with rapid and shallow breathing in a context of abnormally high expiratory resistance. Furthermore, our results agree with those reported by Gelb et al. (2004) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In their study, respiratory rate of patients was twofold increased at rest and IC decreased by 18%.

When an external expiratory resistance is applied at the mouth, healthy subjects usually increase their tidal volume (Barrett et al., 1994; Bretonneau et al., 2019; Suzuki et al., 1991; Xiao et al., 2012), probably to minimize work of expiratory muscles. Indeed, by increasing tidal volume, a greater elastic recoil of lung may contribute to expiration. In $_{ETL}F^{+}$ condition, as tidal volume is decreased, this gain in elastic recoil seems to be ensured only by a shift in tidal breathing to higher lung volumes. These suggestions could explain the occurrence of DH with a rapid and shallow breathing but not with a deep and slow ventilation in healthy population with ETL.

Intercostal muscle oxygenation

From control period, changes in [tHb] were significantly different between conditions, as [tHb] increased in $_{ETL}F^{+}$ and decreased in $_{ETL}F^{-}$. Based on $PetCO_2$, $PaCO_2$ was probably higher in $_{ETL}F^{+}$ than in $_{ETL}F^{-}$. In this way, the increase in blood volume in $_{ETL}F^{+}$ condition could be explained by a potential higher $PaCO_2$-induced vasodilatation (Kontos et al., 1967; Tarnow et al., 1975).

Furthermore, increase in [O_2Hb] from control period was higher in $_{ETL}F^{+}$, as compared to $_{ETL}F^{-}$. According to the changes in [tHb], this difference between conditions could be explained by the specific variations in local blood volume. Nevertheless, during ETL period, TSI was not different between conditions. Likewise, TSI was not modified from control period, neither in $_{ETL}F^{+}$ nor in $_{ETL}F^{-}$, which agrees with our previous results (Bretonneau et al., 2019). As intercostal muscles were probably recruited during ETL period (de Bisschop et al., 2017), these results suggest that higher metabolic needs of intercostal muscles were adequately satisfied in the two conditions (Ferrari et al., 2011). Furthermore, given that maximal respiratory pressures were not changed after expiratory loaded breathing, preservation of the metabolic balance in respiratory muscles could explain the lack of respiratory muscle fatigue at the end of the two conditions (Verges et al., 2010).

Dyspnea

Dyspnea was not different between conditions at $_{ETL}$10' and increased thereafter only in $_{ETL}F^{+}$ condition (up until 4 on the modified Borg scale, dyspnea somewhat severe). Furthermore, a negative correlation between IC and dyspnea was observed in this condition. In agreement, Lavorini et al. (2013) showed that dyspnea was more intense for asthmatic patients who increased their breathing frequency in response to induced-bronchoconstriction, as compared to those who decreased it. Likewise, these patients were those who showed the greatest DH.

On one side, DH increases inspiratory muscle efferent due to higher work of breathing. On the other side, DH reduces the ability of inspiratory muscles to produce strength by disrupting their tension-length relationship (Braun et al., 1982). Hence, due to the shift in tidal breathing to higher lung volumes, mismatch between inspiratory muscle efferent and mechanical/muscular response (*i.e.* neuromuscular dissociation) may occur, which could worsen dyspnea (Lougheed et al., 1993; O'Donnell et al., 1997). According to this theory and the correlation between IC and dyspnea highlighted in the current study, subjects who reported the higher dyspnea in $_{ETL}F^{+}$ could be those who experienced the higher neuromuscular dissociation.

Strength, clinical implication and perspective of the study

In the present study, we demonstrated that DH was induced only by breathing rapidly against the ETL and that the shift in tidal breathing to higher lung volumes was associated with dyspnea in such a context. Thus, this study pleads in favours of slow and deep breathing during exacerbation of bronchial obstruction in order to limit DH and dyspnea. Nevertheless, recommendations should be tested on patients to be clinically relevant.

Conclusion

During expiratory loaded breathing at rest, metabolic balance was not disturbed in intercostal muscles with rapid and shallow ventilation despite the occurrence of significant DH in almost all participants. Thus, shift in tidal breathing to higher lung volume probably does not induce mismatch between oxygen need and supply in rib cage muscles. However, further studies designed to compare subjects with and without decrease in IC in response to ETL are needed to confirm this aspect.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by the European Union and the New Aquitaine region through the Habisan program (CPER-FEDER).

REFERENCES

Barrett, J., Cerny, F., Hirsch, J., Bishop, B., 1994. Control of breathing patterns and abdominal muscles during graded loads and tilt. J. Appl. Physiol. 76, 2473–2480. https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.6.2473

Braun, N., Arora, N., Rochester, D., 1982. Force-length relationship of the normal human diaphragm. J. Appl. Physiol. 53, 405–412. https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.2.405

Bretonneau, Q., Pichon, A., de Bisschop, C., 2019. Intercostal muscle oxygenation during expiratory load breathing at rest. Respir. Physiol. Neurobiol. 261, 24–30. https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.12.007

Chance, B., Dait, M., Zhang, C., Hamaoka, T., Hagerman, F., 1992. Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. Am. J. Physiol.-Cell Physiol. 262, 766–775. https://doi.org/10.1152/ajpcell.1992.262.3.C766

de Bisschop, C., Beloka, S., Groepenhoff, H., van der Plas, M., Overbeek, M., Naeije, R., Guenard, H., 2014. Is there a competition for oxygen availability between respiratory and limb muscles? Respir. Physiol. Neurobiol. 196, 8–16. https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.02.011

de Bisschop, C., Montaudon, M., Glénet, S., Guénard, H., 2017. Feasibility of intercostal blood flow measurement by echo-Doppler technique in healthy subjects. Clin. Physiol. Funct. Imaging 37, 282–287.
https://doi.org/10.1111/cpf.12298

Ferrari, M., Muthalib, M., Quaresima, V., 2011. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci. 369, 4577–4590.
https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230

Gelb, A., Gutierrez, C., Weisman, I., Newsom, R., Taylor, C., Zamel, N., 2004. Simplified detection of dynamic hyperinflation. Chest 126, 1855–1860.
https://doi.org/10.1378/chest.126.6.1855

Grassi, B., Quaresima, V., 2016. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function *in vivo* in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. J. Biomed. Opt. 21.
https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091313

Guenette, J., Chin, R., Cory, J., Webb, K., O'Donnell, D., 2013. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. Pulm. Med. 2013, 1–13.
https://doi.org/10.1155/2013/956081

Kendrick, K., Baxi, S., Smith, R., 2000. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. J. Emerg. Nurs. 26, 216–222.
https://doi.org/10.1016/S0099-1767(00)90093-X

Klooster, K., ten Hacken, N., Hartman, J., Sciurba, F., Kerstjens, H., Slebos, D., 2015. Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 90, 306–313.
https://doi.org/10.1159/000439056

Kontos, H., Richardson, D., Patterson J, 1967. Effects of hypercapnia on human forearm blood vessels. Am. J. Physiol.-Leg. Content 212, 1070–1080.
https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1967.212.5.1070

Lavorini, F., Magni, C., Chellini, E., Camiciottoli, G., Pistolesi, M., Fontana, G., 2013. Different respiratory behaviors disclosed by induced bronchoconstriction in mild asthma patients. Respir. Physiol. Neurobiol. 189, 521–529.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.08.013

Leenaerts, P., Decramer, M., 1990. Respiratory changes in parasternal intercostal intramuscular pressure. J. Appl. Physiol. 68, 868–875.
https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.3.868

Lougheed, M., Lam, M., Forkert, L., Webb, K., O'Donnell, D., 1993. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: pathophysiologic mechanisms. Am. Rev. Respir. Dis. 148, 1452–1459.
https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1452

Miller, M., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., ATS/ERS Task Force, 2005. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 26, 319–338.
https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805

O'Donnell, D., Bertley, J., Chau, L., Webb, K., 1997. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155, 109–115.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001298

Poole, D., Musch, T., Kindig, C., 1997. In vivo microvascular structural and functional consequences of muscle length changes. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. 272, 2107–2114.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.5.H2107

Quanjer, P., Stanojevic, S., Cole, T., Baur, X., Hall, G., Culver, B., Enright, P., Hankinson, J., Ip, M., Zheng, J., Stocks, J., the ERS Global Lung Function Initiative, 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur. Respir. J. 40, 1324–1343.
https://doi.org/10.1183/09031936.00080312

Suzuki, S., Suzuki, J., Okubo, T., 1991. Expiratory muscle fatigue in normal subjects. J. Appl. Physiol. 70, 2632–2639.
https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.6.2632

Tarnow, J., Brückner, J., Eberlein, H., Gethmann, J., Hess, W., Patschke, D., Wilde, J., 1975. Blood pH and PaCO2 as chemical factors in myocardial blood flow control. Basic Res. Cardiol. 70, 685–696.
https://doi.org/10.1007/BF01906477

van Beekvelt, M., van Engelen, B., Wevers, R., Colier, W., 2002. In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. Clin. Physiol. Funct. Imaging 22, 210–217.
https://doi.org/10.1046/j.1475-097X.2002.00420.x

Verges, S., Bachasson, D., Wuyam, B., 2010. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. Respir. Res. 11.
https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-109

Wilson, T., Legrand, A., Gevenois, P., De Troyer, A., 2001. Respiratory effects of the external and internal intercostal muscles in humans. J. Physiol. 530, 319–330.
https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0319l.x

Xiao, S., Lu, Y., Guo, H., Qiu, Z., Luo, Y., 2012. Effect of expiratory load on neural inspiratory drive. Chin. Med. J. (Engl.) 125, 3629–3634.
https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.20.006

Yan, S., Kaminski, D., Sliwinski, P., 1997. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 55–59.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9608113

TABLES

Table 1. Anthropometric and pulmonary function characteristics.

	Absolute values			Predicted values (%)		
BMI (kg/m²)	23	±	2		-	
Body fat mass (%)	14	±	4		-	
Left 7th IS ATT (mm)	4.7	±	2.0		-	
ERV (L)	1.5	±	0.4		-	
IRV (L)	3.1	±	0.4		-	
IC (L)	3.8	±	0.3		-	
SVC (L)	5.3	±	0.4	99	±	7
FEV1 (L)	4.6	±	0.5	112	±	5
FVC (L)	5.3	±	0.5	113	±	6
FEV1/FVC (%)	86	±	4	99	±	5
MMEF 25-75% (L/sec)	5.0	±	0.9	109	±	15

Values are mean ± SD. With ATT, adipose tissue thickness; BMI, body mass index; ERV, expiratory reserve volume; FEV1, forced expiratory volume during the first second; FVC, forced vital capacity; IC, inspiratory capacity; IRV, inspiratory reserve volume; IS, intercostal space; MMEF, mean median expiratory flow between 25% and 75% of FVC and SVC, slow vital capacity.

Table 2. Cardio-ventilatory variables and gas exchanges during control period (Ctrl) and with expiratory threshold load when the breathing frequency was decreased ($_{ETL}F^{-}$) or increased ($_{ETL}F^{+}$).

		$_{ETL}F^{-}$			$_{ETL}F^{+}$		
	Ctrl	$_{ETL}$**10'**	$_{ETL}$**20'**		***Ctrl***	$_{ETL}$**10'**	$_{ETL}$**20'**	
Ventilatory variables								
BF (cycles/min)	*17.4 (4.9)*	10.3 (2.3)	10.5 (2.4)		*18.5 (5.1)*	23.8 (5.0)	24.2 (5.9)	*
Vt (L)	*0.7 (0.1)*	1.7 (0.3)	1.8 (0.3)		*0.7 (0.1)*	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	*
$\dot{V}E$ (L/min)	*11.8 (2.4)*	17.4 (2.6)	18.8 (2.4)		*11.8 (2.0)*	17.6 (2.4)	17.9 (2.5)	
Te (sec)	*2.2 (0.7)*	3.1 (0.9)	3.1 (0.8)		*2.1 (0.8)*	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	*
Ti/Ttot (%)	*41.6 (4.1)*	50.0 (7.3)	48.9 (6.8)		*41.8 (4.3)*	51.6 (4.7)	51.3 (2.5)	
Vt/Ti (L/sec)	*0.47 (0.11)*	0.59 (0.12)	0.65 (0.14)		*0.47 (0.11)*	0.57 (0.08)	0.58 (0.07)	‡
Vt/Te (L/sec)	*0.33 (0.07)*	0.59 (0.15)	0.62 (0.12)		*0.34 (0.06)*	0.61 (0.10)	0.61 (0.10)	
Gas exchanges								
RER	*0.84 (0.05)*	1.04 (0.08)	0.99 (0.06)		*0.86 (0.07)*	0.91 (0.07)	0.91 (0.07)	*
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	*19.5 (2.2)*	43.2 (8.8)	43.0 (6.0)		*20.3 (4.4)*	30.6 (4.8)	31.5 (5.4)	*
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	*23.2 (2.7)*	41.4 (6.1)	43.4 (5.2)		*23.5 (3.4)*	33.7 (4.1)	34.5 (4.5)	*
$PetCO_2$ (mmHg)	*39.6 (2.4)*	26.5 (2.9)	24.7 (2.2)		*39.1 (3.5)*	31.7 (3.3)	30.7 (3.8)	* ‡
Cardiac variables								
HR (bpm)	*74.0 (10.5)*	83.4 (8.7)	80.2 (9.0)		*73.6 (10.9)*	83.0 (8.6)	80.7 (7.8)	‡
SV (ml)	*75.0 (17.5)*	68.6 (14.9)	69.9 (15.0)		*83.5 (8.7)*	78.2 (11.3)	72.9 (12.5)	
$\dot{Q}c$ (L/min)	*5.5 (1.1)*	5.7 (1.2)	5.6 (1.4)		*6.1 (0.6)*	6.5 (1.0)	5.9 (1.1)	‡

*Values are mean (SD). During ETL period, data were analysed at the 10th and the 20th minute ($_{ETL}$10' and $_{ETL}$20'). With BF, breathing frequency; HR, heart rate; $PetCO_2$, end-tidal CO_2 pressure; RER, respiratory exchange ratio; SV, stroke volume; Te, expiratory time; Ti/Ttot, inspiratory duty cycle; Vt, tidal volume; Vt/Te, expiratory flow rate; Vt/Ti, inspiratory flow rate; $\dot{Q}c$, cardiac output; $\dot{V}E$, ventilatory flow; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, ventilatory equivalent for CO_2 and $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, ventilatory equivalent for O_2. *, main effect of condition ($p < 0.05$); ‡, main effect of ETL time ($p < 0.05$).*

FIGURES

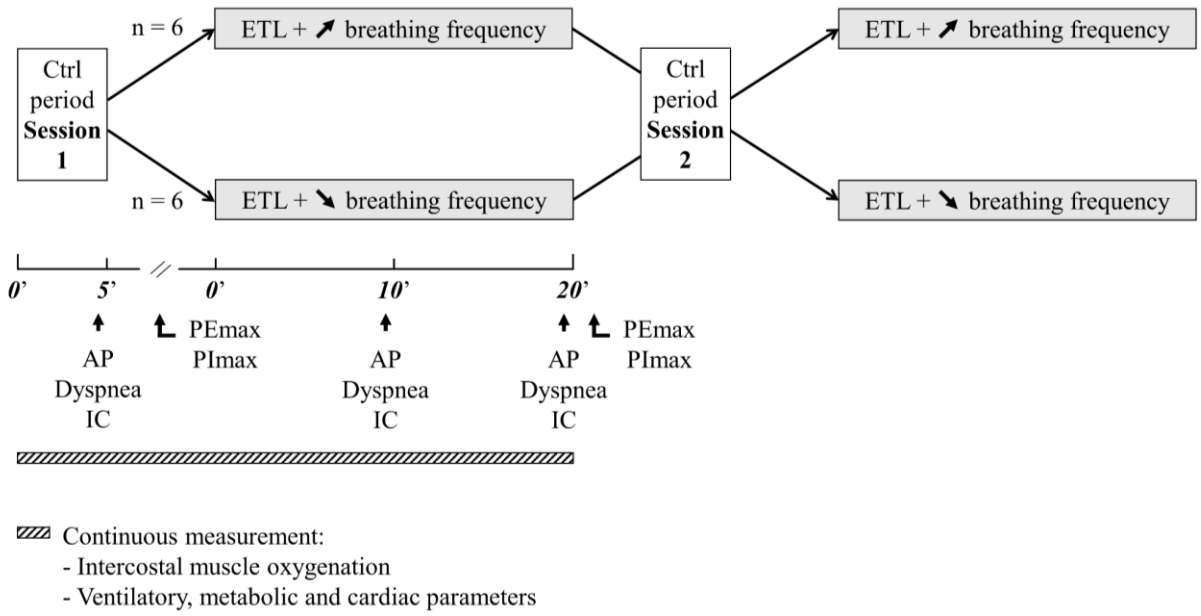

Figure 1. Study design and time measurements. With AP, arterial pressure; Ctrl, control; ETL, expiratory threshold load; IC inspiratory capacity; PEmax, maximal expiratory pressure and PImax, maximal inspiratory pressure.

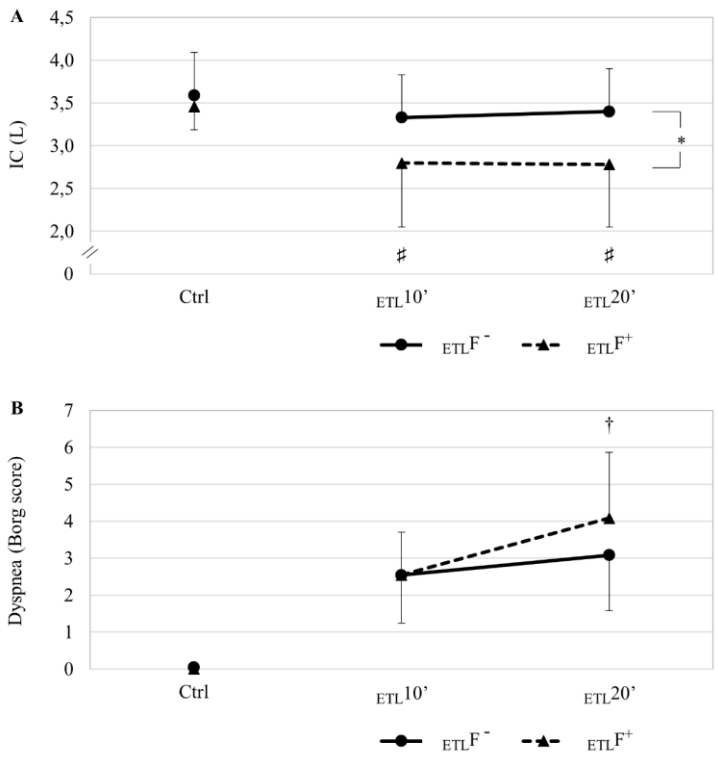

*Figure 2. Inspiratory capacity (IC, panel A) and dyspnea (panel B) during control (Ctrl) and expiratory threshold load (ETL) periods. In $_{ETL}F^{-}$ condition, the breathing frequency should be decreased as soon as the ETL was applied. In $_{ETL}F^{+}$ condition, the breathing frequency should be increased. During ETL period, data were analysed at the 10th and the 20th minute ($_{ETL}10'$ and $_{ETL}20'$). Values are mean ± SD. *, main effect of condition ($p < 0.001$). ♯, significantly different from Ctrl in the corresponding condition ($p < 0.05$). †, significantly different from $_{ETL}10'$ in the corresponding condition ($p < 0.05$).*

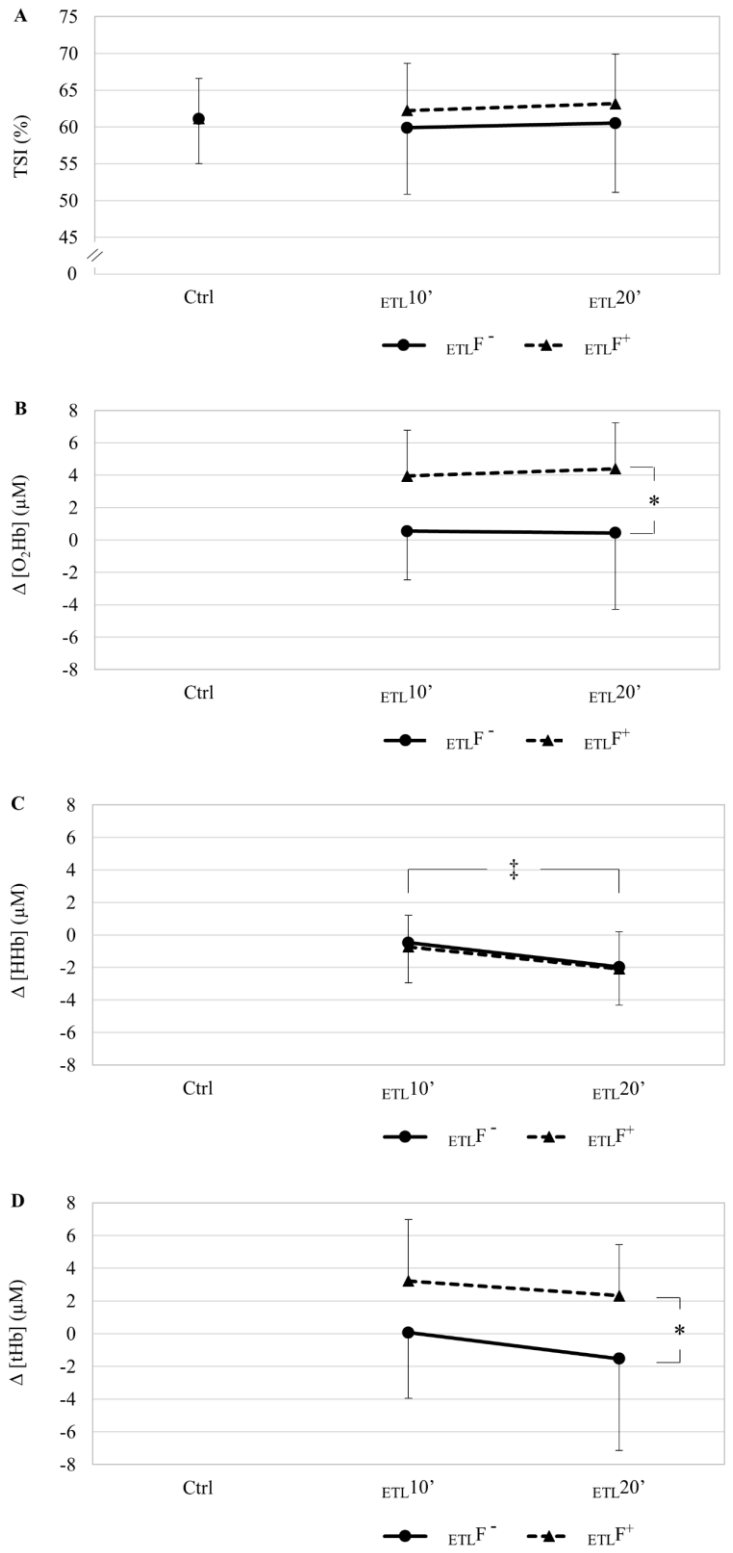

Figure 3. Intercostal muscle oxygenation during control (Ctrl) and expiratory threshold load (ETL) periods. In $_{ETL}F^{-}$ condition, the breathing frequency should be decreased as soon as the ETL was applied. In $_{ETL}F^{+}$ condition, the breathing frequency should be increased. During ETL period, data were analysed at the 10th and the 20th minute ($_{ETL}10'$ and $_{ETL}20'$). Values are mean ± SD. Tissue saturation index (TSI, panel A). Concentration changes in oxyhaemoglobin (Δ [O_2Hb], panel B), deoxyhaemoglobin (Δ [HHb], panel C), and total haemoglobin (Δ [tHb], panel D). *, main effect of condition ($p < 0.05$). ‡, main effect of ETL time ($p < 0.05$).

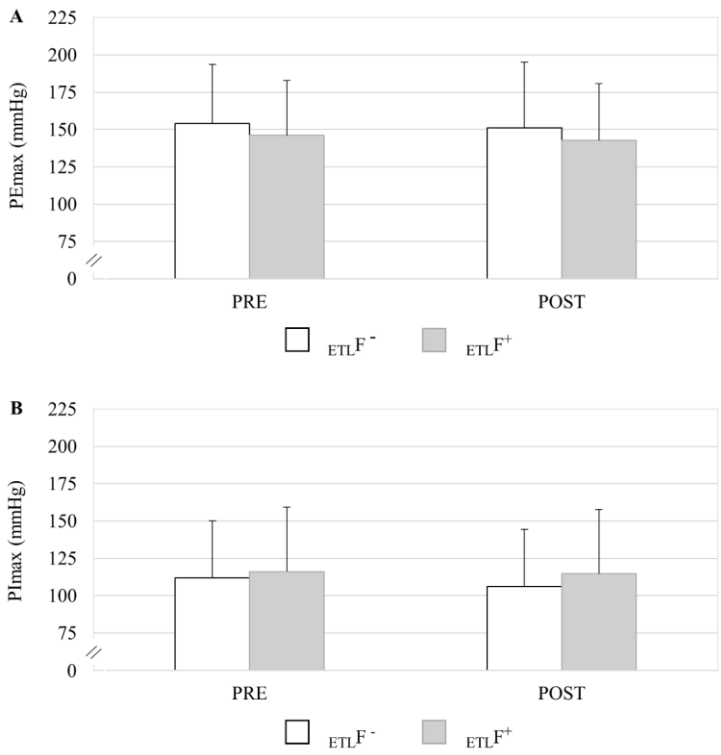

Figure 4. Maximal expiratory pressure (PEmax, panel A) and maximal inspiratory pressure (PImax, panel B) before (Pre) and after (Post) the expiratory threshold load (ETL) period. In $_{ETL}F^{-}$ *condition, the breathing frequency should be decreased as soon as the expiratory threshold load was applied. In* $_{ETL}F^{+}$ *condition, the breathing frequency should be increased. Values are mean ± SD.*

Étude 3

Effet d'une respiration avec pression expiratoire positive sur l'oxygénation des muscles intercostaux lors d'un exercice modéré

Cette étude a fait l'objet :

- d'une soumission à un journal scientifique international à comité de lecture : Bretonneau, Q., Pichon, A., & de Bisschop, C. Effect of expiratory loaded breathing during moderate exercise on intercostal muscle oxygenation. Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.
- d'une présentation orale à un congrès international (European College of Sport Science, Prague, 07/2019)

Contexte de l'étude :

Chez les patients obstructifs, une HP dynamique est souvent observée en réponse à l'exercice. Témoin d'une incapacité à expirer jusqu'au VPFE de repos à cause d'une inadéquation entre le volume courant, le temps expiratoire et la constante de temps expiratoire, une HP dynamique peut également être observée chez des sujets sains lorsqu'une résistance expiratoire additionnelle est imposée à l'exercice (Aliverti et al., 2005; Stark-Leyva et al., 2004).

De ce fait, la microcirculation des muscles intercostaux pourrait être davantage perturbée par la PEP si cette dernière est imposée à l'exercice plutôt qu'au repos. Dans ces conditions, un déséquilibre métabolique pourrait alors être observé.

Pour tester cette hypothèse, une PEP de 20 cmH_2O ou un espace mort équivalent (condition Ctrl) a été imposé au repos et à l'exercice (modéré et continu) chez des sujets sains. La CI a été mesurée pour rendre compte de l'HP. La dyspnée a été mesurée avant chaque manœuvre de CI. L'oxygénation des muscles intercostaux a été mesurée en continu, tout comme les paramètres ventilatoires, métaboliques et cardiaques (Figure 29).

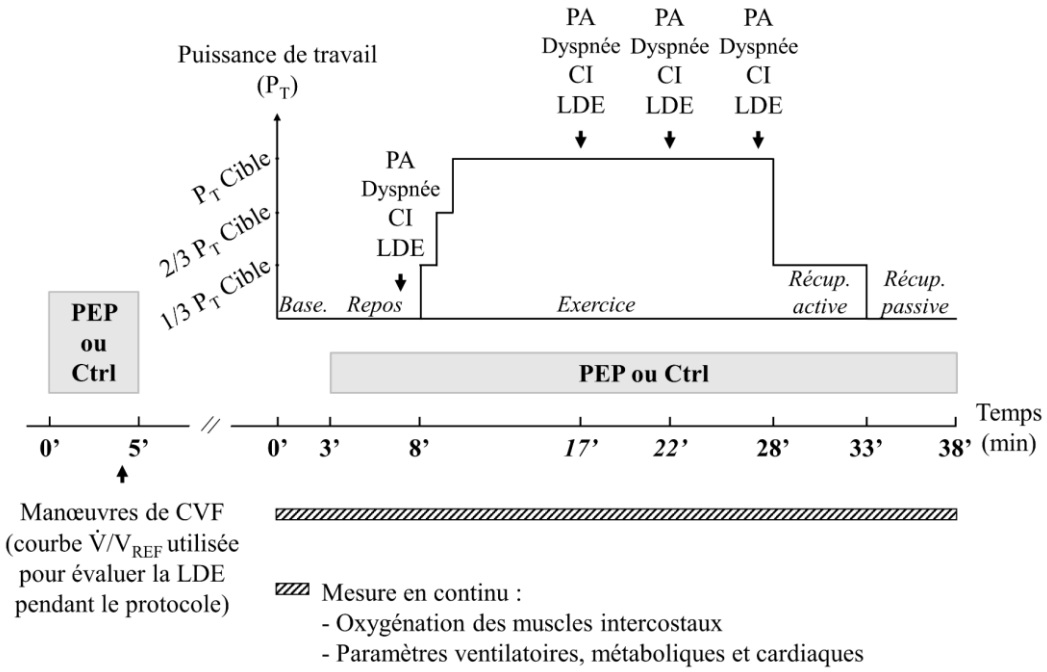

Figure 29. Protocole de l'Étude 3. Avec Base., baseline ; courbe $\dot{V}$-V_{REF}, la courbe débit-volume de référence ; CI, capacité inspiratoire ; Ctrl, contrôle ; CVF, capacité vitale forcée ; LDE, limitation de débit expiratoire ; PA, pression artérielle ; PEP, pression expiratoire positive et Récup., récupération.

<u>Résultats principaux de l'étude :</u>

En réponse à l'exercice :

- une augmentation moins prononcée de $[tHb]_{INT}$ et de $[O_2Hb]_{INT}$ a été observée avec la PEP, par comparaison à la condition Ctrl (+0.3 µM *vs.* +5.8 µM pour $[O_2Hb]_{INT}$; $p < 0.05$)
- une hausse plus importante de $[HHb]_{INT}$ a été constatée avec la PEP, par comparaison à la condition Ctrl (+6.7 µM *vs.* +3.8 µM ; $p = 0.05$)
- une diminution du TSI (-12% ; $p < 0.001$) et de SpO_2 a été observée avec la PEP
- une réduction de la CI a été constatée avec la PEP (3.2 L en fin d'exercice *vs.* 3.6 L au repos ; $p < 0.05$)

Pendant l'exercice :

- une stabilisation de [tHb] a été observée avec la PEP, en parallèle de la baisse de la CI
- une dyspnée sévère a été ressentie avec la PEP (5.6 /10 *vs.* 1.5 /10 en condition Ctrl ; $p < 0.001$)

Avec la PEP, une corrélation a été mise en évidence entre :

- Δ [O_2Hb] (entre le repos et l'exercice) et Δ Vc/Te ($r = -0.66$; $p < 0.05$)
- Δ Borg et Δ Vc/Te ($r = 0.66$; $p < 0.05$)

Conclusion :

A la différence de la condition contrôle, une HP dynamique a été observée en réponse à l'exercice lorsque la PEP était imposée. Dans cette condition, un déséquilibre métabolique a également été constaté au sein des muscles intercostaux. Ce dernier pourrait être en partie expliqué par une vasodilatation limitée des capillaires musculaires. La contraction des muscles intercostaux et/ou leur étirement provoqué par l'HP pourraient être à l'origine de cette limitation.

Effect of expiratory loaded breathing during moderate exercise on intercostal muscle oxygenation

Quentin Bretonneau [a], Aurélien Pichon [a], Claire de Bisschop [a]

[a] Université de Poitiers, Faculté des Sciences du Sport, Laboratoire 'MOVE', EA 6314

8, allée Jean Monnet – TSA 31 113 – 86073 Poitiers, Cedex 9 – France

Q.B, A.P and C.dB made substantial contributions to conception and design, and acquisition of data, and analysis and interpretation of data;

Q.B, A.P and C.dB were involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content;

Q.B, A.P and C.dB gave final approval of the version to be published. Each author participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content;

Q.B, A.P and C.dB have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work will be appropriately investigated and resolved.

Abbreviated title: Loaded breathing muscles at exercise

Corresponding author: Quentin Bretonneau

Université de Poitiers, Faculté des Sciences du Sport, Laboratoire 'MOVE', EA 6314

8, allée Jean Monnet – TSA 31 113 – 86073 Poitiers, Cedex 9 – France

Tel: +33 5 49 45 40 42 / E-mail: quentin.bretonneau@univ-poitiers.fr

ORCID id: https://orcid.org/0000-0002-9307-8688

ABSTRACT

Background. In patients with obstructive lung diseases, maintaining adequate ventilation during exercise may require greater contraction of the respiratory muscles, which may lead to a compression of muscle capillaries. Furthermore, dynamic hyperinflation (DH) is frequent during exercise in these patients, as it allows to reach higher expiratory flows and to satisfy respiratory demand. However, in such a situation, intercostal muscles are likely to be stretched, which could affect the diameter of their capillaries. Thus, in a context of high level of expiratory resistance, intercostal muscle oxygenation may be disturbed during exercise, especially if DH occurs.

Methods. Twelve participants (22 ± 2 years) performed two sessions of moderate exercise (20 min) by breathing freely with and without a 20-cmH_2O expiratory threshold load (ETL). Tissue saturation index (TSI) and concentration changes from rest (Δ) in oxygenated ([O_2Hb]) and total haemoglobin ([tHb]) were measured in the seventh intercostal space using near-infrared spectroscopy. Respiratory, metabolic and cardiac variables were likewise recorded.

Results. Throughout exercise, dyspnea was higher and TSI was lower in ETL condition than in control. After a few minutes of exercise, Δ [O_2Hb] was also lower in ETL condition, as well as Δ [tHb], when inspiratory capacity started to be reduced. Changes in [O_2Hb] and dyspnea were correlated with changes in expiratory flow rate (Vt/Te).

Conclusion. During exercise with ETL, impaired muscle oxygenation could be due to a limited increase in blood volume resulting from strong muscle contraction and/or occurrence of DH.

Keywords. Intercostal muscle oxygenation, NIRS, expiratory threshold load, exercise, dynamic hyperinflation

INTRODUCTION

Obstructive lung diseases are characterized by reduced maximal expiratory flows due to high level of airway resistance. Physical capacity and self-reported quality of life in patients are impaired but regular physical activity can improve the trend (20, 35). However, exercise tolerance may be strongly limited, as a consequence of reduced ventilatory capacities, systemic alterations, comorbidities and deconditioning (47).

Expiratory flow limitation (EFL) and dynamic hyperinflation (DH) are the main respiratory consequences of obstructive lung diseases. EFL is defined by the inability to increase expiratory flow at a given lung volume despite an increase in driving pressure (43). On the other hand, DH is characterized by a shift in tidal breathing to higher lung volumes and allows to generate higher expiratory flows. However, DH increases work of inspiratory muscles (9, 39) and can exacerbate dyspnea (30, 32).

In patients with obstructive lung disease, maintaining adequate ventilation during exercise may require greater contraction of the respiratory muscles (14, 26), which could affect their microcirculation (27). If DH occurs in addition, intercostal muscles may be stretched (48) and due to the change of length, the diameter of their capillaries could be reduced (36). Thus, in a context of high expiratory resistance, blood perfusion may be particularly altered in intercostal muscles during exercise, leading to impaired muscle oxygenation and metabolic imbalance. Previous studies have investigated these aspects in patients with airway obstruction (45) and in healthy subjects constrained by an external expiratory resistance (4). However, the influence of DH on this disruption had to be clarified.

The aim of the study was to shed light on ventilatory muscle adaptations to a high level of expiratory resistance during exercise. We evaluated the effect of a 20-cmH_2O expiratory threshold load (ETL) on intercostal muscle oxygenation during continuous moderate exercise

in healthy subjects. Tissue oxygenation was measured using near-infrared spectroscopy (NIRS) and intercostal muscles were investigated because their working position might be modified by loaded breathing and DH. Impaired oxygenation was expected in the intercostal muscles during exercise with ETL, as were correlations between DH, tissue oxygenation and dyspnea.

MATERIAL AND METHODS

Participants:

Twelve healthy active men (22 ± 2 years) were included in this study. Anthropometric and pulmonary function data are given in Table 1. All subjects had normal pulmonary function values (37) and skinfold < 20 mm at the seventh left intercostal space (16).

Ethical approval:

The protocol was approved by the Ethics Committee in Sport Science Research (CERSTAPS 2018-25-01-22). All subjects were informed about benefits and risks associated with their involvement in this study and gave their written informed consent.

Study protocol:

Experimental protocol

Three sessions were scheduled. During the first session, a submaximal incremental exercise test (50 W; +30 W each 2 minutes) was performed with a cycle ergometer (Corvival PET, Lode B.V., Groningen, Netherlands) up until 70% of the age-predicted maximal heart rate (208 - 0.7 * age) (38). The workload carried out at the target heart rate was imposed in the following two sessions (target workload).

At the beginning of the protocol in second and third sessions, subjects were studied for 3 minutes, seated on the cycle (baseline). Afterwards, a 20-cmH_2O expiratory threshold load

(ETL, Threshold PEP, Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) or a tube with an equivalent dead space and diameter as the ETL (placebo tube) was applied at the mouth for 5 minutes (rest). Immediately after, subjects cycled for 25 minutes (Figure 1). Subjects were required to cycle at 60 ± 5 rpm. Intense physical exercise was not allowed 24 hours before the experimentation. The second and third sessions were randomly counterbalanced, separated by 7 days and scheduled at the same time of day.

Measurements and materials

Anthropometry. Skinfold was assessed at the seventh left intercostal space with a skinfold caliper (Harpenden, British Indicators Ltd., St. Albans, England) and a whole-body bioelectrical impedance technique was used to assess body fat mass (Tanita BC-418-MA, Tanita Corporation, Tokyo, Japan).

Pulmonary function tests. Slow and forced vital capacities (SVC and FVC, respectively) were evaluated at each session (Metalyzer-3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany) according to the ATS/ERS Task Force recommendations (28).

At the second and third sessions, EFL was measured several times during the protocol by the technique described by Johnson et al. (22). Spontaneous flow-volume ($\dot{V}$-V) curves measured during the protocol were superimposed on the maximal $\dot{V}$-V curve (*i.e.* the reference curve of the day) measured a few minutes before the beginning of the protocol (Figure 1). To obtain this reference curve, at least three FVC maneuvers were performed with ETL or placebo tube after five minutes of adaptation (Figure 1).

At the second and third session, IC was likewise measured several times during the protocol (Figure 1) to detect exercise-induced DH (17, 22, 49). Measurements of IC also allowed the device to place correctly the spontaneous $\dot{V}$-V curve within the reference curve in order to evaluate EFL. A set of two maximal inspirations were performed at rest and the best maneuver

(*i.e.* the one with the highest IC) was chosen as reference IC. During exercise, three single maximal inspirations were performed. A second trial was performed when the first maneuver had been disturbed (*e.g.* saliva swallowing during the maneuver).

Intercostal muscle oxygenation. Near-infrared spectroscopy (NIRS) (Oxymon Mk-III, Artinis Medical Systems, Zetten, The Netherlands) was used to assess the tissue saturation index (TSI) and the concentration changes in oxygenated, deoxygenated and total haemoglobin in the intercostal muscles (Δ [O_2Hb], Δ [HHb] and Δ [tHb] respectively) (4, 7, 10). The change in response to exercise was calculated from the resting period during which ETL or placebo tube was applied. The optode was placed in the seventh intercostal space, on the left side of the subject, between the midclavicular and the anterior axillary lines. As maximal penetration depth of the light is approximately half of the distance between transmitter and receiver (8), interoptode distance was adjusted between 3.3 and 4.8 cm according to adipose tissue thickness. A differential pathlength factor of 4 was chosen (44). Wavelengths of 859 and 763 nm were used. Data were recorded at 10 Hz and exported at 1 Hz after running average filtering.

Ventilatory variables and gas exchanges. Inspiratory and expiratory times (Ti and Te) and tidal volume (Vt) were measured breath-by-breath using the Metalyzer device (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Total respiratory time (Ttot), inspiratory duty cycle (Ti/Ttot), breathing frequency (BF) and ventilatory flow ($\dot{V}E$) were calculated, as mean inspiratory and expiratory flow rates (Vt/Ti and Vt/Te). Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) and end-tidal CO_2 pressure ($PetCO_2$) were likewise recorded. Respiratory exchange ratio (RER) and respiratory equivalents in oxygen ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) and carbon dioxide ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) were calculated.

Dyspnea. Perception of dyspnea was assessed using the modified 0-10 Borg-scale, before each IC measurement (24). Subjects were required to point on the scale the level of their respiratory discomfort.

Pulse oximetry. A pulse oximeter (Wrist-Ox2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) was placed at the right index to continuously record pulse haemoglobin oxygen saturation (SpO_2).

Cardiovascular parameters. A PhysioFlow device was used to measure stroke volume (SV), heart rate (HR) and cardiac output ($\dot{Q}c$) non-invasively and beat-by-beat (PF-05, Manatec Medical, Poissy, France). A sphygmomanometer (Omron-M3, Health Care CO. Ltd, Kyoto, Japan) was used to measure systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). At rest, mean arterial pressure (MAP) was calculated as follows: MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP). During exercise, MAP = DBP + 1/2 (SBP - DBP).

Statistical analysis:

Statistical analysis was performed with Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). In control and ETL conditions ($Ctrl_C$ and ETL_C), data were analysed at rest and at the 7th, the 12th, and the 17th minute of the constant exercise (7'EX, 12'EX and 17'EX). For variables recorded continuously, mean values were calculated from the last 30 seconds preceding IC measurements.

Following the verification of parametric conditions, a first two-way repeated measures ANOVA was performed to evaluate the effect of exercise (Rest *vs.* 7'EX) according to the conditions ($Ctrl_C$ *vs.* ETL_C). A second ANOVA was conducted to test the effect of exercise duration (7'EX, 12'EX and 17'EX) according to the conditions. A Tukey post-hoc analysis was performed when ANOVA was significant. To detect exercise-induced DH, each IC measured during exercise was compared with the corresponding one measured at rest. Hedges' g was

calculated to define effect size. Correlation coefficients were assessed using the Pearson or Spearman test, according to Gaussian distribution. Values were expressed as mean ± standard deviation (SD). Results were considered as significant for a p-value < 0.05.

RESULTS

Prior to the application of ETL or placebo tube, baseline values were not significantly different between conditions. The exercise workload associated with the target HR (135.0 ± 0.7 bpm) was 138 ± 35 W.

Ventilatory variables

Main ventilatory variables are shown in Table 2. At rest, Ti, Ti/Ttot, Vt/Te and dyspnea were higher in ETL_C than in $Ctrl_C$ (Ti: 2.5 sec *vs.* 1.9 sec) while Te was lower (2.1 sec *vs.* 2.6 sec). Throughout exercise, Ti, Ti/Ttot and dyspnea were likewise higher with ETL (Ti: 1.5 sec *vs.* 1.1 sec). Te was 1.3 sec regardless of conditions. BF and Vt/Ti were lower with ETL while $\dot{V}E$ did not change.

IC was not different between conditions at rest. In ETL_C, IC decreased from rest at the end of the exercise ($p < 0.05$) (Figure 2). EFL was never observed.

Intercostal muscle oxygenation

As shown in Figure 3, TSI was not different between conditions at rest and decreased in response to exercise in ETL_C ($p < 0.001$). Throughout exercise, TSI was lower in ETL_C than in $Ctrl_C$.

In $Ctrl_C$, Δ [O_2Hb] increased during exercise. In ETL_C, Δ [O_2Hb] did not vary during exercise and was lower than in $Ctrl_C$. Δ [HHb] increased during exercise and tended to be higher in ETL_C

than in $Ctrl_C$ ($p = 0.05$). Δ [tHb] increased during exercise in $Ctrl_C$ and in ETL_C. At 17'EX, Δ [tHb] was different between the two conditions ($p < 0.05$) as it stopped increasing in ETL_C.

Gas exchanges

$\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ were not affected by ETL. Mean overall $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ values were 5.2 ml/min/kg and 5.0 ml/min/kg at rest, while at 17'EX, mean values were 29.2 ml/min/kg and 27.3 ml/min/kg.

As shown in Table 2, RER, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at rest were higher in ETL_C than in $Ctrl_C$ ($p < 0.05$) while $PetCO_2$ was lower ($p < 0.01$). In response to exercise, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ and SpO_2 decreased in ETL_C ($p < 0.05$). Throughout exercise, SpO_2 was lower with ETL_C than in $Ctrl_C$ ($p < 0.05$), while the other variables were not different between conditions.

Cardiovascular variables

HR was higher in ETL_C than in $Ctrl_C$ (+12 bpm). SV, $\dot{Q}c$ and MAP were not different between conditions. $\dot{Q}c$ and MAP were 6.8 L/min and 99 mmHg at rest, while at 17'EX, values were 19.2 L/min and 130 mmHg, respectively.

Correlations

Correlations are displayed in Figure 4. In ETL_C, changes in $[O_2Hb]$ and dyspnea from rest to exercise ($\Delta = 17'EX_{ETL} - Rest_{ETL}$) were correlated with changes in Vt/Te ($r = -0.66$ and $r = 0.66$ respectively; $p < 0.05$). In other words, the more the expiratory flow rate increased in response to exercise, the more $[O_2Hb]$ was impaired and dyspnea increased. Furthermore, changes in IC from $Ctrl_C$ to ETL_C at the end of the exercise ($\Delta = 17'EX_{ETL} - 17'EX_{CTRL}$) were correlated with changes in Vt ($r = 0.71$; $p < 0.01$) and BF ($r = -0.73$; $p < 0.01$).

DISCUSSION

In patients with airway obstruction, high strength must be produced by respiratory muscles to overcome expiratory resistance, especially during exercise. In response to or in prevention of EFL, a shift in Vt toward higher lung volumes may also, in addition, stretch intercostal muscles. Thereby, in a context of high expiratory resistance and due to a compression of local microcirculation, intercostal muscle oxygenation could be disturbed during exercise. To test this hypothesis, intercostal muscle oxygenation was assessed by NIRS while healthy subjects cycled with or without ETL. The main result of this study was that during moderate exercise, intercostal muscle oxygenation was altered when subjects breathed against ETL. DH might be involved in this impairment.

Intercostal muscle oxygenation

In response to exercise, increase in [O_2Hb] was lower in ETL condition than in control. This may be explained by a rise in intercostal muscle oxygen consumption due to high expiratory effort. Indeed, as Δ [HHb] tended to be higher than in control condition, greater oxygen extraction probably occurred in respiratory muscles. Otherwise, the more Vt/Te increased from rest to exercise, the more [O_2Hb] was impaired. As a rise in expiratory flow rate with ETL may suggest increased activity of respiratory muscles, greater oxygen extraction probably occurred in participants who more pronouncedly increased their Vt/Te.

In a previous study conducted in healthy subjects at rest (7), we suggested that compression of blood vessels due to vigorous breathing probably occurred in intercostal muscles when ETL was applied. As a result, the lower [O_2Hb] observed in the muscles was likely due to the lower blood volume (*i.e.* [tHb]). In the present study, according to changes in [tHb], the lower Δ [O_2Hb] in ETL condition could be explained, at least at the end of the exercise, by a limited increase in blood volume resulting from high intramuscular pressure. In

agreement with our results, Vogiatzis et al. (46) demonstrated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that, when expiratory resistance was decreased at exercise by breathing an helium-enriched gas, oxygen delivery was improved in intercostal muscles. All of these results demonstrate that vascular compression may have an effect on muscle oxygenation.

Lower changes in [O_2Hb] in ETL condition could likewise be due to reduced systemic arterial oxygen content, as SpO_2 was lower with ETL than in control condition throughout exercise, as observed in previous studies (1, 4). One hypothesis was that with ETL, higher pulmonary pressure could lead to compression of the alveolar blood vessels, thereby impairing the ability to transfer oxygen from the lung alveoli to the pulmonary capillaries (29).

In the present study, TSI was lower in ETL condition than in control throughout exercise. This result agrees with that of Athanasopoulos et al. (4). In their study, healthy subjects performed a short and maximal exercise while the expiratory flow was limited by a Starling resistor to 1 L/sec. In this context, oxygen saturation in intercostal muscles was impaired despite an increase in muscle blood flow. As TSI reflects dynamic balance between O_2 supply and O_2 consumption in the tissue (15), these results suggest that whatever the intensity of exercise, blood flow and/or oxygen delivery were probably insufficient to meet the metabolic needs of the respiratory muscles. Such a situation probably leads to exercise intolerance in COPD.

Dynamic hyperinflation

DH refers to a rise in end-expiratory volume above the relaxation volume of the respiratory system. This shift is frequently observed in COPD patients, especially during exercise. In our study, DH was assessed according to change in IC from rest (17, 30). In ETL condition, IC was decreased at the end of the exercise, suggesting that DH appeared when exercise was lengthened. At the same time, EFL was not observed, so we can suppose that DH

may allow subjects to achieve higher expiratory flows by shifting tidal breathing to higher lung volumes. Our results agree with data reported by Stark-Leyva et al. (40) in healthy subjects exercising with a 10-cmH_2O ETL. The reduction in IC of 400 ml observed in our study was also consistent with that reported in COPD patients (31, 34). Otherwise, correlations showed that at the end of exercise, the more IC decreased from control to ETL condition, the more Vt decreased and BF increased. These results observed in healthy young subjects are consistent with ventilatory adaptations usually observed in patients with obstructive airway disease and DH (30).

Dyspnea

Dyspnea is frequently reported by COPD patients during exercise and is often the cause of the cessation of physical activity (32). Dyspnea can be exacerbated by DH when it occurs during exercise because when tidal breathing is shifted to a higher lung volume, inspiratory muscle efferent is changed due to increased work of breathing. Concomitantly, the length of the respiratory muscles is modified, which disrupts the tension-length relationship of the muscle fibers and the ability of the respiratory muscles to produce strength (6, 13). Consequently, the mismatch between the inspiratory muscle efferent and the respiratory mechanical/muscular response might exacerbate respiratory discomfort (33). In our study, perceived dyspnea was higher in ETL than in control condition. However, dyspnea did not cause cessation of exercise and was not correlated with DH. This result is consistent with our previous study (7). This likewise agrees with the results of Aliverti et al. (3) and Guenette et al. (18). In their study, the authors compared dyspnea in COPD patients with and without DH during exercise and did not find difference between the groups. This confirms that DH can lead to dyspnea, but dyspnea is not exclusively induced by DH.

Besides, in the present study, we observed a correlation between dyspnea and Vt/Te, which is in agreement with the results of Kayser et al. (23) obtained in a similar context.

Vogiatzis et al. (46) also demonstrated that, when expiratory muscle work was reduced in patients with COPD, dyspnea decreased. To sum up, all of these studies demonstrate that dyspnea during exercise may be induced not by only one factor, but rather by a set of causes including among which an increase in expiratory muscle load and DH.

Limitations of the study

To test the effect of ETL on respiratory muscle oxygenation, intercostal muscles were chosen due to their compatibility with NIRS measurements, but their exact thicknesses were unknown. The depth of the NIRS measurement was based on theoretical external muscle thickness, 7-10 mm according to De Troyer et al. (12), and individual adipose tissue thickness. Nevertheless, it was not possible to specify the intercostal muscle investigated (*i.e.* external or internal).

In this study, assessments of EFL and DH were based on IC measurement and on the assumptions that total lung capacity (TLC) and the ability to perform maximal inspirations were not different between the successive maneuvers. These variables were not controlled in the present study because their evaluation requires the use of invasive techniques. Furthermore, several studies have shown, in healthy subjects and in patients with obstructive lung diseases, that TLC and the ability to perform deep inspirations were not disturbed during exercise (14, 17, 21, 41, 42, 49).

The activity of the intercostal muscles was not measured electromyographically during this study. However, during expiratory loaded breathing, higher activity of intercostal muscles has been observed at rest (11) and during exercise (2, 40).

Cardiac output was measured with a Physioflow device, of which the accuracy has been contested in airway obstructive contexts (5). Nevertheless, our results agree with those of the study by Lalande et al. (25) in which cardiac output was measured using echo-Doppler technique.

Strength clinical implication and perspective of the study

This study was conducted to assess the functional and respiratory consequences of bronchial obstruction by having healthy subjects breathe against ETL during exercise. It focused on respiratory muscle oxygenation and aimed to investigate the links between muscle oxygenation, DH, EFL, and dyspnea. Consequently, the study may be of interest in diseases hallmarked by a high level of airway resistance. Furthermore, in order to assess the effect of ETL in a concrete situation, the intensity and duration of the exercise were chosen to be close to the modality recommended in patients with obstructive airway disease (19).

We demonstrated that during an exercise conducted with ETL applied at the mouth, intercostal muscle oxygenation was impaired and dyspnea increased. These deleterious effects seemed to be exacerbated when participants strongly increased their expiratory flow rate in response to exercise. Similar results could be observed in patients with obstructive lung disease.

Conclusion

In conclusion, this study demonstrated that intercostal muscle oxygenation was impaired when healthy subjects performed a moderate steady-state exercise with ETL. More precisely, impairment in muscle oxygenation and dyspnea were more important in participants who had the higher increases in expiratory flow rate. This study also brought out that the increase in intercostal muscle blood volume, recorded during exercise, ceased when DH occurred. Thus, altered muscle oxygenation may have been due to an insufficient increase in local blood volume to match the higher metabolic demand. Mechanical constraints applied on muscle capillaries were probably involved.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by the European Union and the New Aquitaine region through the Habisan program (CPER-FEDER).

Thanks to Wassmer Emeline for her technical help and the quality of her work during experimentations.

REFERENCES

1. **Aliverti A**, **Dellacà R**, **Lotti P**, **Bertini S**, **Duranti R**, **Scano G**, **Heyman J**, **Lo Mauro A**, **Pedotti A**, **Macklem P**. Influence of expiratory flow-limitation during exercise on systemic oxygen delivery in humans. *Eur J Appl Physiol* 95: 229–242, 2005.
2. **Aliverti A**, **Iandelli I**, **Duranti R**, **Cala S**, **Kayser B**, **Kelly S**, **Misuri G**, **Pedotti A**, **Scano G**, **Sliwinski P**, **Yan S**, **Macklem P**. Respiratory muscle dynamics and control during exercise with externally imposed expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 92: 1953–1963, 2002.
3. **Aliverti A**, **Stevenson N**, **Dellaca R**, **Lo Mauro A**, **Pedotti A**, **Calverley P**. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 59: 210–216, 2004.
4. **Athanasopoulos D**, **Louvaris Z**, **Cherouveim E**, **Andrianopoulos V**, **Roussos C**, **Zakynthinos S**, **Vogiatzis I**. Expiratory muscle loading increases intercostal muscle blood flow during leg exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* 109: 388–395, 2010.
5. **Bougault V**, **Lonsdorfer-Wolf E**, **Charloux A**, **Richard R**, **Geny B**, **Oswald-Mammosser M**. Does thoracic bioimpedance accurately determine cardiac output in COPD patients during maximal or intermittent exercise? *Chest* 127: 1122–1131, 2005.
6. **Braun N**, **Arora N**, **Rochester D**. Force-length relationship of the normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 53: 405–412, 1982.
7. **Bretonneau Q**, **Pichon A**, **de Bisschop C**. Intercostal muscle oxygenation during expiratory load breathing at rest. *Respir Physiol Neurobiol* 261: 24–30, 2019.
8. **Chance B**, **Dait M**, **Zhang C**, **Hamaoka T**, **Hagerman F**. Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. *Am J Physiol-Cell Physiol* 262: 766–775, 1992.
9. **Chen S**, **Li Y**, **Zheng Z**, **Luo Q**, **Chen R**. The analysis of components that lead to increased work of breathing in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis* 8: 2212–2218, 2016.
10. **de Bisschop C**, **Beloka S**, **Groepenhoff H**, **van der Plas M**, **Overbeek M**, **Naeije R**, **Guenard H**. Is there a competition for oxygen availability between respiratory and limb muscles? *Respir Physiol Neurobiol* 196: 8–16, 2014.

11. **de Bisschop C**, **Montaudon M**, **Glénet S**, **Guénard H**. Feasibility of intercostal blood flow measurement by echo-Doppler technique in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 37: 282–287, 2017.

12. **De Troyer A**, **Gorman R**, **Gandevia S**. Distribution of inspiratory drive to the external intercostal muscles in humans. *J Physiol* 546: 943–954, 2003.

13. **DiMarco A**, **Romaniuk J**, **Supinski G**, **Kowalski K**. Effects of lung volume on parasternal pressure-generating capacity in dogs. *Exp Physiol* 85: 331–337, 2000.

14. **Faisal A**, **Alghamdi B**, **Ciavaglia C**, **Elbehairy A**, **Webb K**, **Ora J**, **Neder J**, **O'Donnell D**. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 193: 299–309, 2016.

15. **Ferrari M**, **Muthalib M**, **Quaresima V**. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci* 369: 4577–4590, 2011.

16. **Grassi B**, **Quaresima V**. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function *in vivo* in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. *J Biomed Opt* 21, 2016.

17. **Guenette J**, **Chin R**, **Cory J**, **Webb K**, **O'Donnell D**. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med* 2013: 1–13, 2013.

18. **Guenette J**, **Webb K**, **O'Donnell D**. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 40: 322–329, 2012.

19. **Hartman J**, **Boezen H**, **Zuidema M**, **de Greef M**, **ten Hacken N**. Physical activity recommendations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 88: 92–100, 2014.

20. **Heikkinen S**, **Quansah R**, **Jaakkola J**, **Jaakkola M**. Effects of regular exercise on adult asthma. *Eur J Epidemiol* 27: 397–407, 2012.

21. **Johnson B**, **Scanlon P**, **Beck K**. Regulation of ventilatory capacity during exercise in asthmatics. *J Appl Physiol* 79: 892–901, 1995.

22. **Johnson B**, **Weisman I**, **Zeballos R**, **Beck K**. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise. *Chest* 116: 488–503, 1999.

23. **Kayser B**, **Sliwinski P**, **Yan S**, **Tobiasz M**, **Macklem P**. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory-flow limitation in healthy humans. *J Appl Physiol* 83: 936–947, 1997.

24. **Kendrick K**, **Baxi S**, **Smith R**. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs* 26: 216–222, 2000.

25. **Lalande S**, **Luoma C**, **Miller A**, **Johnson B**. Expiratory loading improves cardiac output during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 44: 2309–2314, 2012.

26. **Laveneziana P**, **Webb K**, **Wadell K**, **Neder J**, **O'Donnell D**. Does expiratory muscle activity influence dynamic hyperinflation and exertional dyspnea in COPD? *Respir Physiol Neurobiol* 199: 24–33, 2014.

27. **Leenaerts P**, **Decramer M**. Respiratory changes in parasternal intercostal intramuscular pressure. *J Appl Physiol* 68: 868–875, 1990.

28. **Miller M**, **Hankinson J**, **Brusasco V**, **Burgos F**, **Casaburi R**, **Coates A**, **Crapo R**, **Enright P**, **van der Grinten C**, **Gustafsson P**, **Jensen R**, **Johnson D**, **MacIntyre N**, **McKay R**, **Navajas D**, **Pedersen O**, **Pellegrino R**, **Viegi G**, **Wanger J**, **ATS/ERS Task Force**. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26: 319–338, 2005.

29. **Nieman G**, **Paskanik A**, **Bredenberg C**. Effect of positive end-expiratory pressure on alveolar capillary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 712–716, 1988.

30. **O'Donnell D**, **Bertley J**, **Chau L**, **Webb K**. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 109–115, 1997.

31. **O'Donnell D**, **Guenette J**, **Maltais F**, **Webb K**. Decline of resting inspiratory capacity in COPD. *Chest* 141: 753–762, 2012.

32. **O'Donnell D**, **Laveneziana P**. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 4: 225–236, 2007.

33. **O'Donnell D**, **Ora J**, **Webb K**, **Laveneziana P**, **Jensen D**. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 167: 116–132, 2009.

34. **O'Donnell D**, **Revill S**, **Webb K**. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 770–777, 2001.

35. **Paneroni M**, **Simonelli C**, **Vitacca M**, **Ambrosino N**. Aerobic exercise training in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 96: 541–548, 2017.

36. **Poole D**, **Musch T**, **Kindig C**. In vivo microvascular structural and functional consequences of muscle length changes. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 272: 2107–2114, 1997.

37. **Quanjer P**, **Stanojevic S**, **Cole T**, **Baur X**, **Hall G**, **Culver B**, **Enright P**, **Hankinson J**, **Ip M**, **Zheng J**, **Stocks J**, **the ERS Global Lung Function Initiative**. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 40: 1324–1343, 2012.

38. **Roy S**, **McCrory J**. Validation of maximal heart rate prediction equations based on sex and physical activity status. *Int J Exerc Sci* 8: 318–330, 2015.

39. **Sliwinski P**, **Kaminski D**, **Zielinski J**, **Yan S**. Partitioning of the elastic work of inspiration in patients with COPD during exercise. *Eur Respir J* 11: 416–421, 1998.

40. **Stark-Leyva K**, **Beck K**, **Johnson B**. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol* 96: 1920–1927, 2004.

41. **Stubbing D**, **Pengelly L**, **Morse J**, **Jones N**. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol* 49: 506–510, 1980.

42. **Stubbing D**, **Pengelly L**, **Morse J**, **Jones N**. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 49: 511–515, 1980.

43. **Tantucci C**. Expiratory flow limitation definition, mechanisms, methods, and significance. *Pulm Med* 2013: 1–6, 2013.

44. **van Beekvelt M**, **van Engelen B**, **Wevers R**, **Colier W**. In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 22: 210–217, 2002.

45. **Vogiatzis I**, **Athanasopoulos D**, **Habazettl H**, **Aliverti A**, **Louvaris Z**, **Cherouveim E**, **Wagner H**, **Roussos C**, **Wagner P**, **Zakynthinos S**. Intercostal muscle blood flow limitation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 1105–1113, 2010.

46. **Vogiatzis I**, **Habazettl H**, **Aliverti A**, **Athanasopoulos D**, **Louvaris Z**, **LoMauro A**, **Wagner H**, **Roussos C**, **Wagner P**, **Zakynthinos S**. Effect of helium breathing on intercostal and quadriceps muscle blood flow during exercise in COPD patients. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 300: 1549–1559, 2011.

47. **Vogiatzis I**, **Zakynthinos S**. Factors Limiting Exercise Tolerance in Chronic Lung Diseases. In: *Comprehensive Physiology*, edited by Terjung R. John Wiley & Sons, Inc.

48. **Wilson T**, **Legrand A**, **Gevenois P**, **De Troyer A**. Respiratory effects of the external and internal intercostal muscles in humans. *J Physiol* 530: 319–330, 2001.

49. **Yan S**, **Kaminski D**, **Sliwinski P**. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 55–59, 1997.

TABLES

Table 1. Anthropometric and pulmonary function characteristics.

	Absolute values	Predicted values (%)
Weight (kg)	72 ± 10	
Height (m)	1.8 ± 0.1	
BMI (kg/m²)	23 ± 3	
Body fat mass (%)	14 ± 6	
Left 7th IS ATT (mm)	3.7 ± 1.5	
ERV (L)	1.6 ± 0.3	
IRV (L)	3.1 ± 0.6	
IC (L)	3.9 ± 0.6	
SVC (L)	5.6 ± 0.6	104 ± 10
FEV1 (L)	4.9 ± 0.6	115 ± 13
FVC (L)	5.8 ± 0.6	116 ± 10
FEV1/FVC (%)	85 ± 6	99 ± 7
MMEF 25-75% (L/sec)	5.3 ± 1.2	110 ± 26

Values are mean ± SD. With ATT, adipose tissue thickness; BMI, body mass index; ERV, expiratory reserve volume; FEV1, forced expiratory volume during the first second; FVC, forced vital capacity; IC, inspiratory capacity; IRV, inspiratory reserve volume; IS, intercostal space; MMEF, mean median expiratory flow between 25% and 75% of FVC and SVC, slow vital capacity.

Table 2. Ventilatory variables and gas exchanges at rest and during exercise in control and expiratory threshold load conditions ($CTRL_C$ and ETL_C).

	$CTRL_C$			**ETL_C**			Difference between conditions	
	REST	7'EX	17'EX	REST	7'EX	17'EX	At rest	At EX
Ventilatory variables								
Vt (L)	0.9 (0.2)	2.1 (0.4)	2.1 (0.5)	1.3 (0.6)	2.3 (0.6)‡	2.2 (0.5)		
BF (c/min)	14.0 (2.4)	25.0 (4.3)	26.2 (3.8)	14.2 (4.3)	21.1 (4.9)‡	23.3 (4.8)§		*
$\dot{V}E$ (L/min)	11.7 (2.8)	51.7 (9.8)	54.2 (10.2)	17.1 (4.7)	47.3 (8.2)‡	49.8 (9.9)§		
Ti/Ttot (%)	41.7 (7.3)	46.6 (3.3)	47.1 (3.9)	54.6 (7.3)	53.3 (3.8)	53.1 (5.2)	**	**
Vt/Ti (L/sec)	0.5 (0.1)	1.8 (0.3)	1.9 (0.4)	0.5 (0.2)	1.5 (0.3)‡	1.6 (0.4)§		*
Vt/Te (L/sec)	0.3 (0.1)	1.6 (0.4)	1.7 (0.4)	0.7 (0.3)	1.7 (0.3)‡	1.8 (0.4)§	*	
Dyspnea (Borg score)	0.2 (0.3)	1.1 (1.1)	1.5 (1.2)	3.8 (1.2)	5.3 (1.8)‡	5.6 (2.1)	**	**
Gas exchanges								
RER	0.89 (0.10)	0.96 (0.03)	0.94 (0.02)	1.01 (0.16)	0.93 (0.05)	0.92 (0.05)	*	
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	24.3 (5.9)	22.7 (2.6)	22.7 (2.6)	33.0 (10.0)	20.8 (3.1)†	21.3 (2.9)	*	
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	27.1 (3.9)	23.6 (2.8)	24.0 (2.7)	32.1 (5.4)	22.2 (2.5)†	23.1 (2.7)	*	
$PetCO_2$ (mmHg)	38.3 (3.2)	45.9 (4.8)	44.8 (4.6)	33.1 (4.1)	48.1 (4.3)‡	47.4 (4.9)§	*	
SpO_2 (%)	96.6 (1.3)	95.6 (2.1)	94.6 (1.3)	97.2 (1.0)	93.5 (2.3)†	92.8 (2.4)		*

*Values are mean (SD). During constant exercise, data were analysed at the 7th (7'EX), the 12th and the 17th minute (17'EX). With BF, breathing frequency; $PetCO_2$, end-tidal CO_2 pressure; RER, respiratory exchange ratio; SpO_2, pulse haemoglobin oxygen saturation; Ti/Ttot, inspiratory duty cycle; Vt, tidal volume; Vt/Te, expiratory flow rate; Vt/Ti, inspiratory flow rate; $\dot{V}E$, ventilatory flow; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, ventilatory equivalent for CO_2 and $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, ventilatory equivalent for O_2. *, difference between conditions (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.001$). †, difference between Rest and 7'EX in ETL_C only ($p < 0.05$) or ‡, regardless of condition ($p < 0.05$). §, difference between 7'EX and 17'EX, regardless of condition ($p < 0.05$).*

FIGURES

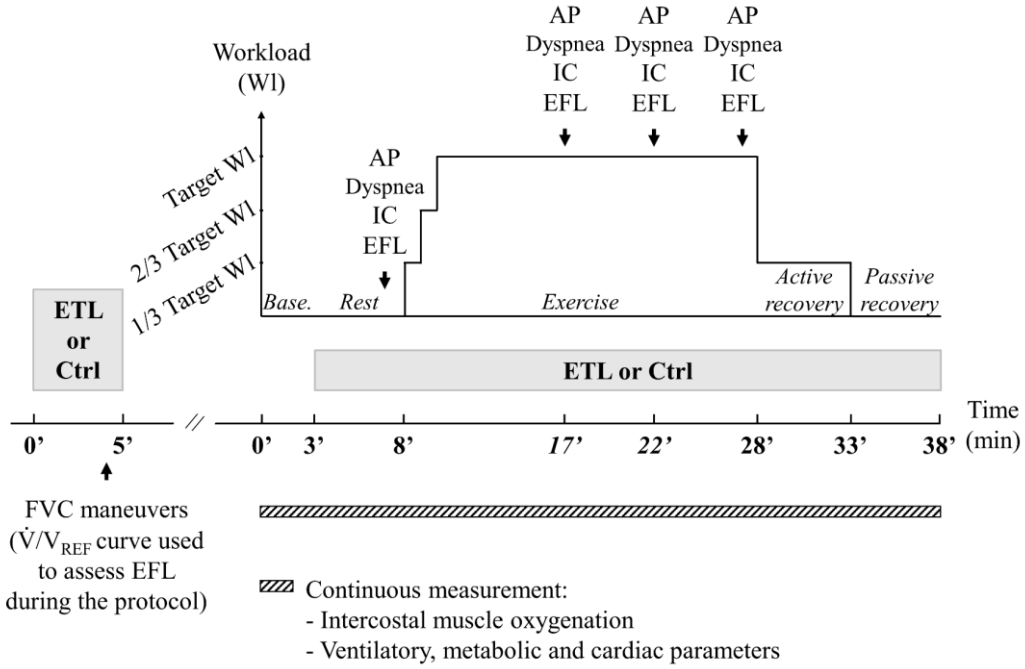

Figure 1. Protocol and time measurements. In experimental condition, a 20-cmH_2O expiratory threshold load (ETL) was applied after three minutes of baseline (Base.). In control condition (Ctrl), a tube with an equivalent dead space and diameter as the ETL was applied. With AP, arterial pressure; EFL, expiratory flow limitation; FVC, forced vital capacity; IC, inspiratory capacity and $\dot{V}$-V_{REF} curve, reference flow-volume curve obtained from FVC maneuvers.

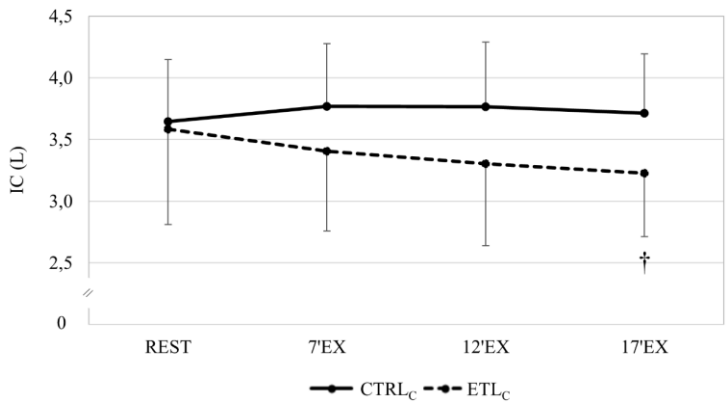

Figure 2. Inspiratory capacity (IC) at rest and at the 7th (7'EX), the 12th (12'EX) and the 17th (17'EX) minute of the steady-state exercise in control and expiratory threshold load conditions ($Ctrl_C$ and ETL_C). Values are mean ± SD. †, different from Rest in the corresponding condition ($p < 0.05$; effect size near to medium). Pairwise t-test; n = 12.

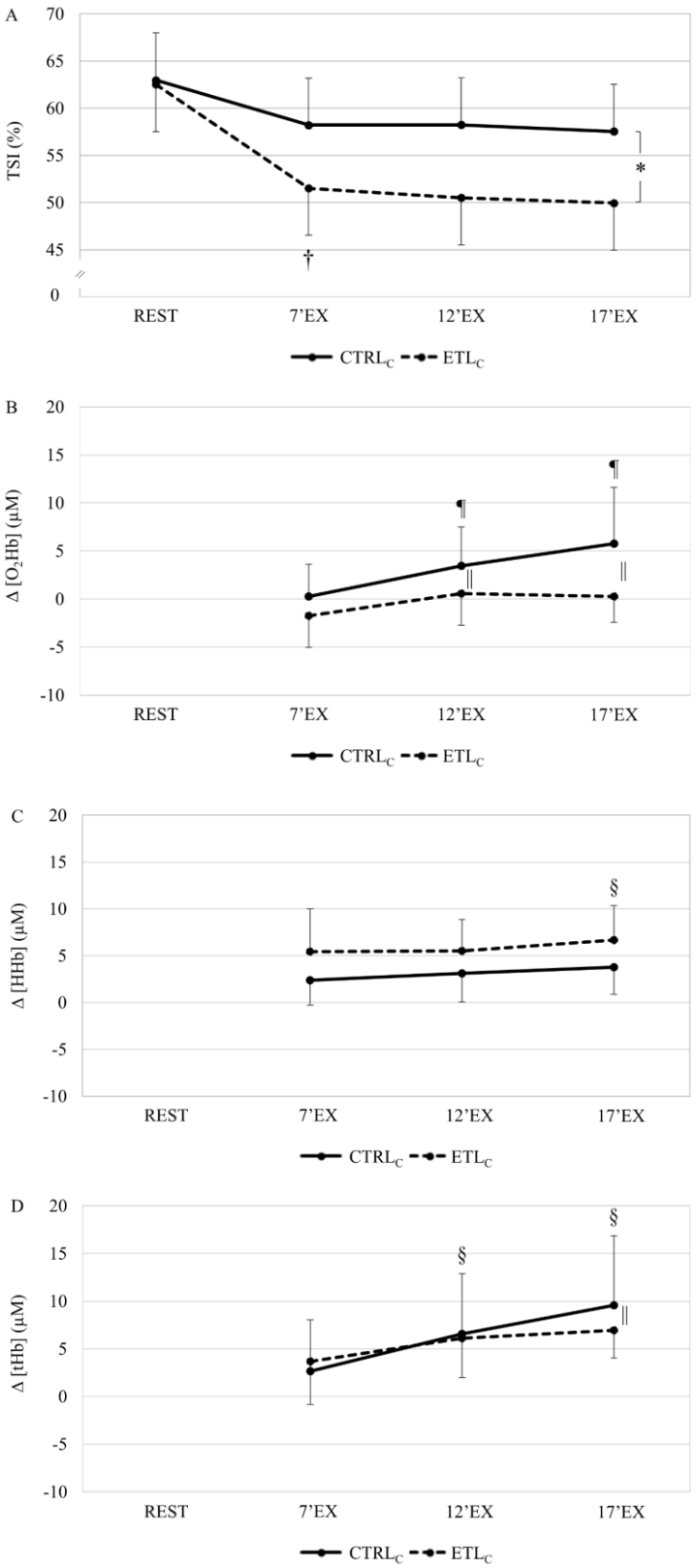

*Figure 3. Intercostal muscle oxygenation in control and expiratory threshold load conditions (Ctrl$_C$ and ETL$_C$). Values are mean ± SD. Tissue saturation index (TSI, panel A) at rest and at the 7th (7'EX), the 12th (12'EX) and the 17th (17'EX) minute of the steady-state exercise. Concentration changes in oxyhaemoglobin (Δ [O$_2$Hb], panel B), deoxyhaemoglobin (Δ [HHb], panel C), and total haemoglobin (Δ [tHb], panel D). †, different from Rest in the corresponding condition ($p < 0.01$). ||, different from Ctrl$_C$ during exercise at the corresponding time ($p < 0.05$). *, different from Ctrl$_C$ during exercise regardless of time ($p < 0.01$; effect size between large and very large). ¶, different from 7'EX in the corresponding condition ($p < 0.05$). §, different from 7'EX regardless of condition ($p < 0.05$). Two-way repeated measures ANOVA; n = 12.*

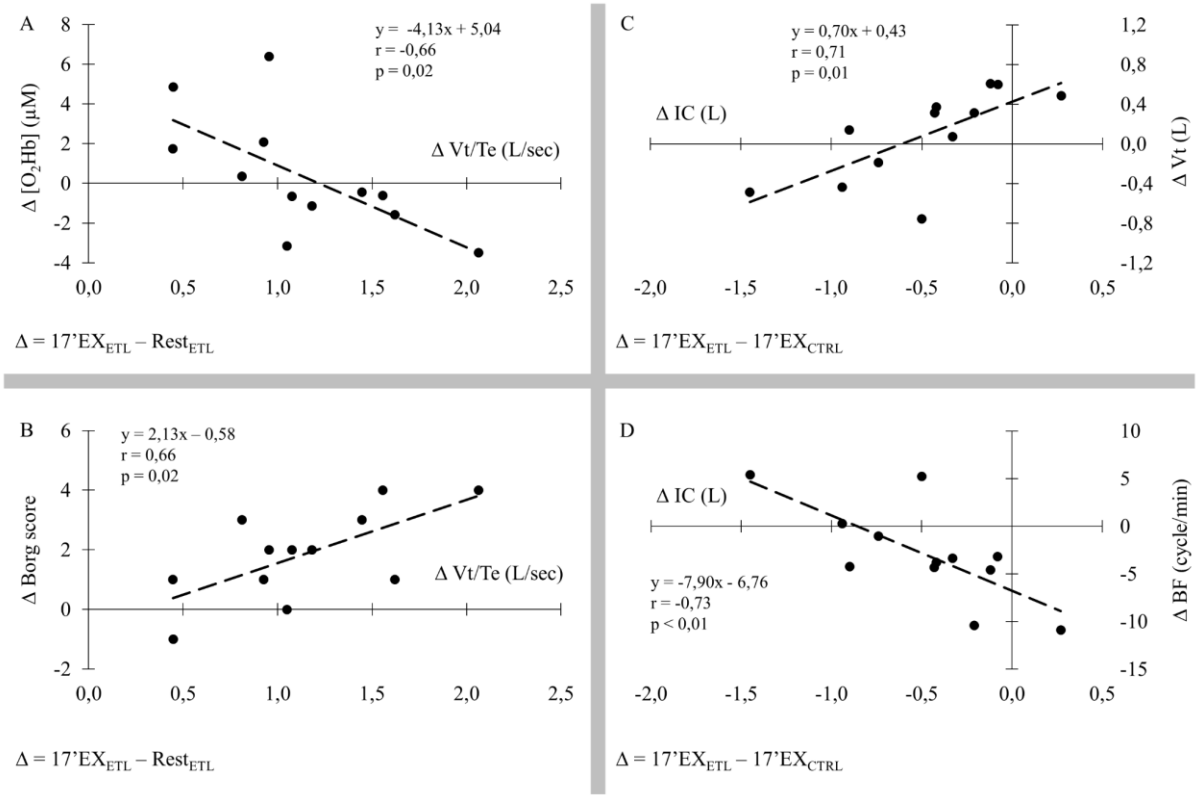

Figure 4. Correlations. Panel A: correlation between changes in oxyhaemoglobin concentration (Δ [O_2Hb]) and changes in expiratory flow rate (Δ Vt/Te). Panel B: correlation between changes in dyspnea (Δ Borg score) and Δ Vt/Te. Panel C: correlation between changes in inspiratory capacity (Δ IC) and changes in tidal volume (Δ Vt). Panel D: correlation between Δ IC and changes in breathing frequency (Δ BF). Pearson correlation, n = 12.

Étude 4

Effet de l'hyperinflation pulmonaire pendant un exercice modéré sur l'oxygénation des muscles intercostaux

Les données recueillies lors de cette étude sont actuellement en cours d'analyse.

Description synthétique de l'étude :

Lors de l'étude précédente, une augmentation puis une stabilisation de $[tHb]_{INT}$ ont été observées à l'exercice avec la PEP. En outre, cette stagnation a été constatée en parallèle d'une baisse de la CI. D'après ces résultats, la perfusion des muscles intercostaux pourrait donc être perturbée à l'exercice à cause d'une élévation du VPFE.

Si tel est le cas, un déséquilibre métabolique plus conséquent pourrait être observé au sein des muscles intercostaux chez les individus qui présentent une HP dynamique, par comparaison à leurs pairs dont le VPFE est maintenu, voire abaissé.

Pour tester cette hypothèse, la taille de l'échantillon de l'*Étude 3* a été augmentée. Les participants ont ensuite été répartis en deux groupes selon l'évolution de leur CI entre le repos et l'exercice lorsque la PEP était imposée (Figure 30).

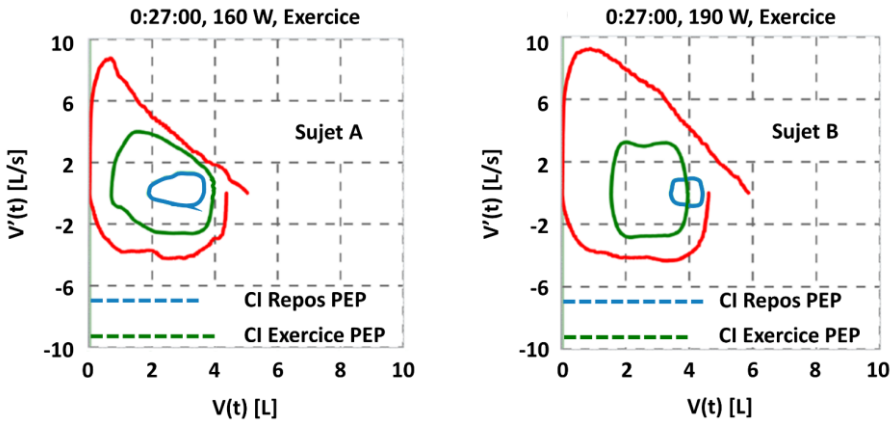

Figure 30. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein rouge), d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice (trait plein vert) et d'un cycle ventilatoire spontané au repos (trait plein bleu) de deux participants confrontés à une pression expiratoire positive (PEP) de 20 cmH_2O. ***Contrairement au sujet A, le sujet B semble présenter une hyperinflation pulmonaire (HP) en réponse à l'exercice car sa capacité inspiratoire (CI, trait pointillé) est plus faible à l'effort qu'au repos. Une baisse de la CI supérieure ou égale à 150 ml était attendue pour considérer cette baisse comme représentative d'une HP dynamique*** *(Guenette et al., 2012; O'Donnell et al., 2001)*.

IV. DISCUSSION GÉNÉRALE

Les objectifs principaux de ce travail de thèse étaient de vérifier, au repos et à l'exercice, 1) si l'application d'une résistance expiratoire externe était à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux, 2) si l'hyperinflation pulmonaire provoquée par la résistance expiratoire était associée à ce déséquilibre et 3) si la dyspnée était influencée par la condition métabolique des muscles intercostaux. Pour cela, une PEP de 20 cmH_2O a été imposée à la bouche de jeunes sujets sains.

Le but de la situation expérimentale était de reproduire les perturbations ventilatoires que peuvent rencontrer les patients obstructifs (*e.g.* résistance expiratoire anormalement élevée, LDE et HP dynamique) et d'en étudier spécifiquement les conséquences sur l'oxygénation des muscles respiratoires. Pour contextualiser et interpréter les résultats, les effets de la PEP sur les paramètres ventilatoires, métaboliques et cardio-vasculaires ont également été étudiés.

A. PEP et variables cardio-ventilatoires

En réponse à la PEP, une augmentation spontanée du volume courant a été observée au repos lors de l'*Étude 1*. Un effet similaire a également été mis en évidence lors d'expérimentations antérieures (Barrett et al., 1994; Xiao et al., 2012). En outre, une augmentation du débit expiratoire a été constatée lors des *Études 1* et *3* (+0.30 L/sec en moyenne). Par comparaison, une augmentation deux fois moins importante du débit expiratoire a été rapportée par Barrett et al. (1994) et cette différence semble être principalement liée à la durée de l'expiration. Avec la PEP en effet, une augmentation du temps expiratoire a été mise en évidence par ces auteurs, mais aucun résultat en ce sens n'a été observé lors de nos expérimentations. En revanche, une augmentation du temps inspiratoire, du temps respiratoire total et du rapport Ti/Ttot a été constatée au repos et à l'exercice lors des *Études 1* et *3*.

Avec la PEP, aucune perturbation significative du débit cardiaque ($\dot{Q}c$) et de la pression artérielle moyenne n'a été observée lors de nos trois expérimentations. Pourtant, en réponse à une PEP de 10 cmH_2O, Stark-Leyva et al. (2004) ont constaté une réduction du $\dot{Q}c$ au repos et à l'exercice chez des sujets sains. D'après les résultats rapportés par ces auteurs, la réduction du $\dot{Q}c$ serait due à une baisse du VES. Plus précisément, la baisse du VES serait liée à une perturbation du retour veineux elle-même expliquée par l'augmentation des pressions intrathoracique et abdominale avec la PEP. Au repos, une diminution du VES a été observée lors de notre première étude mais contrairement aux résultats rapportés par Stark-Leyva et al. (2004), cette diminution a été suffisamment compensée par l'augmentation de la fréquence cardiaque pour que le $\dot{Q}c$ soit maintenu à sa valeur contrôle.

B. PEP et oxygénation des muscles intercostaux

1. Analyse au repos

En réponse à la PEP, une réduction de [O_2Hb] et de [tHb] a été observée au sein des muscles intercostaux lors de l'*Étude 1*. Ainsi, la réduction de $[O_2Hb]_{INT}$ pourrait être liée à une baisse du volume sanguin local (van Beekvelt et al., 2002) elle-même expliquée par la contraction et/ou l'étirement des muscles intercostaux. En effet, pour vaincre la PEP imposée, une contraction particulièrement importante des muscles intercostaux semble être nécessaire (Oliven and Kelsen, 1989; van der Schans et al., 1993). De ce fait, une compression des capillaires musculaires pourrait avoir lieu (Hussain et Magder, 1991; Kagaya et Muraoka, 2005; Leenaerts et Decramer, 1990). En raison de la hausse du volume courant (1.4 L avec la PEP, le double par rapport à la période contrôle), les muscles intercostaux pourraient aussi être étirés (Greer and Stein, 1989; Wilson et al., 2001). Or, comme l'ont démontré Poole et al. (1997), le calibre des capillaires musculaires peut être réduit en cas d'allongement des sarcomères.

En réponse à la PEP, aucune variation significative du TSI_{INT} n'a été observée. De ce fait, l'équilibre métabolique n'a probablement pas été perturbé au sein des muscles intercostaux malgré la baisse de [O_2Hb] et de [tHb] (Ferrari et al., 2011). Ceci pourrait être expliqué par l'augmentation spontanée du volume courant par empiètement sur le volume de réserve inspiratoire. Dans ce cas de figure en effet, l'expiration repose sur une force de rétraction élastique plus importante, ce qui pourrait finalement minimiser l'augmentation du travail des muscles expiratoires et leurs besoins en oxygène. D'ailleurs, comme l'ont démontré van der Schans et al. (1993) et comme le confirment les *Études 1* et *3*, la $\dot{V}O_2$ des sujets sains n'est pas plus élevée au repos lorsqu'une PEP de 15-20 cmH_2O est imposée.

Au repos, l'application d'une PEP de 20 cmH_2O ne semble pas être à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux.

2. Analyse à l'exercice

En réponse à l'exercice, une augmentation moins prononcée de $[O_2Hb]_{INT}$ a été observée avec la PEP, par comparaison à la condition contrôle (*Étude 3*). Cet écart pourrait avoir différentes explications potentiellement complémentaires.

1) Une réduction du contenu artériel en oxygène en condition expérimentale.

Avec la PEP, une diminution de la SpO_2 a été observée en réponse à l'exercice. Un effet similaire a également été rapporté lors d'études antérieures (Aliverti et al., 2005; Athanasopoulos et al., 2010). Par ailleurs, la baisse de la SpO_2 pourrait être liée à une perturbation de l'hématose. En raison de la hausse des pressions intrathoraciques avec la PEP (Stark-Leyva et al., 2004; Xiao et al., 2012), le transfert alvéolo-capillaire de l'oxygène pourrait être altéré à cause d'une compression des capillaires alvéolaires (Nieman et al., 1988).

2) Une vasodilatation limitée des capillaires musculaires en condition expérimentale.

Avec la PEP, une augmentation puis une stabilisation de $[tHb]_{INT}$ ont été constatées à l'exercice, alors qu'en condition contrôle, une augmentation continue a été observée. Le plateau mis en évidence avec la PEP pourrait être lié à une élévation du VPFE. Le mécanisme explicatif sera développé au prochain chapitre.

3) Une extraction plus importante de l'oxygène en condition expérimentale.

Avec la PEP, une augmentation plus importante de $[HHb]_{INT}$ a été observée en réponse à l'exercice. Ceci pourrait être lié à une majoration de l'activité des muscles intercostaux (Stark-Leyva et al., 2004; van der Schans et al., 1993; Xiao et al., 2012).

A la différence de la condition contrôle, une diminution significative du TSI_{INT} a été constatée en réponse à l'exercice lorsque la PEP était appliquée (-12%). Un effet similaire a déjà été observé par Athanasopoulos et al. (2010) chez des sujets sains confrontés à une résistance de Starling. Pourtant, par comparaison à la condition contrôle, une augmentation plus importante du débit sanguin musculaire intercostal a été constatée par ces auteurs lorsque la résistance était imposée. De ce fait, la baisse du TSI_{INT} rapportée lors de notre étude pourrait être liée à une hausse insuffisante du débit sanguin local pour répondre favorablement à la majoration des besoins en oxygène.

En réponse à l'exercice, une diminution du TSI_{INT} a également été observée chez des patients BPCO. Parallèlement, une réduction du débit sanguin musculaire intercostal a été constatée (Vogiatzis et al., 2010). Chez ces patients, la diminution du TSI_{INT} pourrait donc être liée à la majoration du travail des muscles intercostaux et à la baisse de leur approvisionnement en oxygène.

A l'exercice, l'application d'une PEP de 20 cmH_2O semble être à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux. Ceci pourrait être lié à une hausse insuffisante du débit sanguin local pour répondre favorablement à la majoration des besoins en oxygène.

C. HP et oxygénation des muscles intercostaux

Comme évoqué précédemment, une baisse du débit sanguin musculaire intercostal a été observée en réponse à l'exercice chez des patients BPCO (Vogiatzis et al., 2011). Cette anomalie pourrait être causée par des contraintes mécaniques directement appliquées sur les capillaires musculaires. Plus précisément, ces contraintes pourraient être liées à la contraction des muscles intercostaux et/ou à leur étirement provoqué par l'HP. Cette hypothèse s'appuie notamment sur les résultats observés à l'exercice par Vogiatzis et al. (2011) chez des patients BPCO. En réponse à l'inhalation d'un mélange gazeux enrichi en hélium pour en réduire la densité, ces auteurs ont rapporté une baisse de la puissance développée par les muscles de la cage thoracique ainsi qu'une normalisation du volume thoracique de fin d'expiration. Parallèlement, ces auteurs ont constaté une amélioration de la conductance vasculaire au niveau des muscles intercostaux.

Le second objectif de cette thèse était donc d'éclaircir, au repos et à l'exercice, la relation entre l'HP et l'oxygénation des muscles intercostaux.

1. Analyse au repos

D'après les études de van der Schans et al. (1993) et Stark-Leyva et al. (2004), une PEP inférieure à 15 cmH_2O semble être insuffisante pour provoquer une HP au repos chez des sujets sains. Pourtant, avec un tel seuil de pression expiratoire, une augmentation de 20% de la FRC a été mise en évidence par Garrard et Shah (1978). Avec l'augmentation de la PEP, une augmentation progressive de la CRF a également été rapportée par ces auteurs.

Pour induire une élévation du VPFE, une PEP de 20 cmH_2O a finalement été imposée lors de nos expérimentations mais aucune diminution significative de la CI n'a été observée au repos lors de l'*Étude 1*. Plus précisément, un seul participant parmi les 11 étudiés a présenté une baisse de la CI supérieure à 150 ml, un seuil à priori minimal pour considérer la baisse comme représentative d'une HP dynamique (Guenette et al., 2012; O'Donnell et al., 2001).

De ce fait, lors d'une seconde expérimentation également réalisée au repos (*Étude 2*), deux patrons ventilatoires ont été imposés de façon randomisée dès l'application de la PEP. Le premier patron était caractérisé par une ventilation lente et profonde (*i.e.* une ventilation proche de celle spontanément adoptée lors de la première étude et qui ne semble pas provoquer d'HP). Le second patron était quant à lui caractérisé par une ventilation rapide et superficielle, un mode ventilatoire qui semble favoriser l'élévation du VPFE au repos chez les patients obstructifs (Gelb et al., 2004; Hannink et al., 2010; Klooster et al., 2015; Lavorini et al., 2013).

Comme supposé, l'HP n'a été observée qu'avec le second patron ventilatoire. En outre, une diminution de $[tHb]_{INT}$ a été constatée en réponse à la PEP lorsque la fréquence respiratoire devait être réduite. A l'inverse, une hausse de $[tHb]_{INT}$ a été observée lorsque la fréquence respiratoire devait être augmentée. Dans ce cas de figure d'ailleurs, une hausse plus importante de $[O_2Hb]_{INT}$ a été mise en évidence. Les mécanismes qui pourraient expliquer ces différences restent à éclaircir.

Par ailleurs, comme le suggère l'absence de variation de PEmax et de PImax, aucune fatigue des muscles respiratoires ne semble avoir été provoquée par la PEP lors de cette étude. Ceci pourrait être expliqué par un maintien de l'équilibre métabolique au sein des muscles respiratoires (Verges et al., 2010). En effet, aucune variation significative du TSI_{INT} n'a été observée en réponse à la PEP, y compris lorsque cette dernière était à l'origine d'une HP.

Au repos, l'HP dynamique ne semble pas être associée à une perturbation de l'équilibre métabolique au sein des muscles intercostaux.

2. Analyse à l'exercice

Chez les patients obstructifs, comme l'HP dynamique semble être fréquente et sévère lorsque la demande ventilatoire est importante (Kosmas et al., 2004; O'Donnell et al., 2012, 2001; Vogiatzis et al., 2008), une expérimentation a aussi été effectuée à l'exercice (*Étude 3*). Lors de cette étude, une élévation du VPFE a bien été observée en réponse à l'exercice lorsque la PEP était imposée. Par ailleurs, le décalage de la ventilation vers de plus hauts volumes pulmonaires a probablement eu lieu en prévention ou en réponse à une LDE (Figure 31).

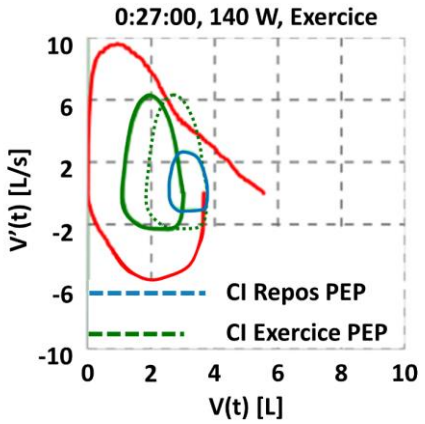

Figure 31. Courbes débit-volume d'une manœuvre de capacité vitale forcée (trait plein rouge), d'un cycle ventilatoire spontané à l'exercice (courbe $\dot{V}$-$V_{SPONT\ EX}$, trait plein vert) et d'un cycle ventilatoire spontané au repos (trait plein bleu) d'un participant confronté à une pression expiratoire positive (PEP) de 20 cmH_2O. Avec CI, capacité inspiratoire. La courbe en trait pointillé fin représente la courbe $\dot{V}$-$V_{SPONT\ EX}$ repositionnée au volume pulmonaire de fin d'expiration mesuré au repos. ***Pour ce participant, le décalage de la ventilation vers de plus hauts volumes pulmonaires mis en évidence à l'exercice est probablement lié à une limitation de débit expiratoire.***

Par ailleurs, lors de cette étude, une augmentation de $[tHb]_{INT}$ a été observée tout au long de l'exercice en condition contrôle. Avec la PEP, une augmentation puis une stabilisation de $[tHb]_{INT}$ ont été mises en évidence. En coïncidant avec la diminution de la CI, ce plateau pourrait être lié à une HP dynamique. A plus haut volume pulmonaire en effet, les muscles intercostaux (interne et externe) du 7ème espace intercostal pourraient être étirés (Wilson et al.,

2001). Or, comme l'ont démontré Poole et al. (1997), le calibre des capillaires musculaires peut être réduit en cas d'allongement des sarcomères. Lors de notre étude finalement, la vasodilatation des capillaires a peut-être été limitée en raison d'un étirement des muscles intercostaux causé par l'HP.

Ainsi, ce résultat conforte notre hypothèse selon laquelle le décalage de la ventilation vers de plus hauts volumes pulmonaires pourrait perturber l'équilibre métabolique au sein des muscles intercostaux en augmentant leur travail d'un côté et en limitant leur perfusion de l'autre. L'effet de l'HP sur l'oxygénation des muscles intercostaux à l'exercice sera plus spécifiquement évalué lors de l'*Étude 4*.

A l'exercice, l'HP dynamique pourrait être à l'origine d'un déséquilibre métabolique au sein des muscles intercostaux. Des contraintes mécaniques liées à l'étirement du muscle pourraient être appliquées sur la microcirculation locale. Des études complémentaires sont nécessaires pour éclaircir cet aspect.

D. Dyspnée et oxygénation des muscles intercostaux

Lors de nos expérimentations, une dyspnée modérée à sévère a été induite par la PEP mais contrairement à nos hypothèses et aux résultats observés chez les patients BPCO (Louvaris et al., 2016), aucun lien n'a été observé entre l'inconfort respiratoire et l'oxygénation des muscles intercostaux. En revanche, une corrélation entre la dyspnée et les débits ventilatoires instantanés a été démontrée au repos et à l'exercice (*Études 1* et *3*). De ce fait, l'inconfort respiratoire induit par la PEP pourrait être principalement lié à l'augmentation du travail ventilatoire. En outre, ces résultats semblent être en accord avec la sensation d'effort ventilatoire qui sous-tend la dyspnée chez les patients obstructifs (Garrard and Williams, 2008; Guenette et al., 2011; Laveneziana et al., 2013; Man et al., 2003; O'Donnell et al., 2017, 1997; O'Donnell and Laveneziana, 2007; Ofir et al., 2008).

Au repos, une corrélation entre l'inconfort respiratoire et l'HP a aussi été démontrée lors de l'*Étude 2*. Une relation similaire a été observée lors d'une bronchoconstriction provoquée chez des patients asthmatiques (Lougheed et al., 1993). D'après les études de Lougheed et al. (1993) et O'Donnell et al. (1997), la dyspnée mise en évidence lors de notre étude pourrait être liée à une dissociation neuro-musculaire (Lougheed et al., 1993; O'Donnell et al., 1997). Plus précisément, l'inconfort respiratoire pourrait être médié par le degré d'inadéquation entre la tension générée par les muscles inspiratoires et le volume courant mobilisé (Campbell and Howell, 1963; Lougheed et al., 1993; O'Donnell et al., 1997).

Contrairement à notre hypothèse, la dyspnée provoquée par la PEP ne semble pas être influencée par la condition métabolique des muscles intercostaux.

E. Limites des études expérimentales

Pour chacune de nos études, une mesure du pli cutané a été effectuée à l'emplacement de l'électrode du spectrophotomètre pour définir une profondeur de mesure qui puisse garantir une investigation correcte du tissu musculaire intercostal. Toutefois, l'impossibilité de préciser avec exactitude le muscle intercostal investigué (*i.e.* muscle intercostal interne ou externe) constitue une limite majeure de nos études. En renseignant sur la profondeur des muscles intercostaux, une échographie Doppler pourrait remédier à ce problème. Grâce à la mesure non invasive du débit sanguin de l'artère intercostale, l'échographie Doppler permettrait aussi d'affiner l'interprétation de nos résultats (de Bisschop et al., 2017). Toutefois, cette technique requiert une expertise en imagerie pour effectuer une mesure au repos. Par ailleurs, son utilisation à l'exercice est incertaine et reste à valider.

La LDE et l'HP ont été étudiées via des manœuvres de CI, une technique valable uniquement si la CPT et la capacité à produire une inspiration maximale sont conservées à chaque manœuvre. Or, ces aspects n'ont pas été vérifiés lors de nos expérimentations car un tel contrôle nécessite la mesure du volume résiduel (par pléthysmographie ou par rinçage à l'hélium / à l'azote) et la mesure invasive des pressions intrathoraciques (Faisal et al., 2016; Stubbing et al., 1980a). Toutefois, lors de nos études réalisées au repos, la capacité à produire une inspiration maximale n'a probablement pas été perturbée par la PEP. Cette suggestion s'appuie notamment sur l'absence de variation de PImax constatée lors de l'*Étude 2*. A l'exercice, un maintien de la CPT et de la capacité à produire une inspiration maximale a été démontrée chez des sujets sains et des patients obstructifs (Faisal et al., 2016; Guenette et al., 2013; Johnson et al., 1995; Stubbing et al., 1980a, 1980b; Yan et al., 1997).

Pour étayer les résultats portant sur l'oxygénation des muscles intercostaux et consolider leur interprétation, les paramètres cardiaques ont été mesurés par impédancemétrie transthoracique via le dispositif Physioflow PF-05 (Manatec Medical, Poissy, France), un dispositif valide et reproductible au repos et à l'exercice chez les sujets sains mais qui pourrait surestimer le $\dot{Q}c$ en cas d'HP (Bougault et al., 2005; Charloux et al., 2000; Richard et al., 2001; Schultz et al., 2012).

F. Implications cliniques et perspectives

En réponse à la PEP, une baisse de $[O_2Hb]_{INT}$ a été mise en évidence au repos lors de l'*Étude 1*. En outre, cette réduction paraissait plus marquée chez les sujets qui présentaient la plus forte augmentation du débit expiratoire. Avec la PEP, une baisse de $[O_2Hb]_{INT}$ a aussi été constatée entre le repos et l'exercice chez tous les participants qui présentaient une augmentation du débit expiratoire supérieure à 1 L/sec (*Étude 3*). D'après ces résultats et ceux rapportés par Vogiatzis et al. (2010, 2011), une diminution plus importante de $[O_2Hb]_{INT}$ pourrait donc être observée en réponse à l'exercice chez les patients BPCO qui augmentent fortement leur débit expiratoire. Une fatigue plus précoce et/ou plus sévère des muscles ventilatoires pourrait alors être constatée chez ces patients (Verges et al., 2010). La vérification de ces hypothèses pourrait faire l'objet d'un travail de recherche futur.

De surcroît, une PEP de 5 cmH_2O semble avoir des effets bénéfiques chez les patients BPCO au repos et à l'exercice car la ventilation paraît plus efficiente dans ce cas de figure (van der Schans et al., 1993). Lors d'un exercice aérobie, l'application d'une PEP est d'ailleurs recommandée chez les patients obstructifs, notamment pour limiter le collapsus des voies aériennes (Gloeckl et al., 2013). Cette intervention pourrait toutefois accentuer la dyspnée (van der Schans et al., 1993) et pourrait également accroître le déséquilibre métabolique observé chez ces patients au niveau des muscles ventilatoires. Finalement, à cause d'un inconfort respiratoire accentué et/ou une fatigue plus précoce et plus sévère des muscles ventilatoires, la PEP pourrait être à l'origine d'un arrêt prématuré de l'activité. La vérification de ces hypothèses pourrait également faire l'objet d'un travail de recherche futur.

V. CONCLUSION

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer, au repos et à l'exercice, les liens entre les perturbations ventilatoires caractéristiques des patients obstructifs (*e.g.* résistance expiratoire anormalement élevée, LDE, HP et dyspnée) et l'oxygénation des muscles intercostaux. Pour cela, une PEP de 20 cmH_2O a été imposée à la bouche de jeunes sujets sains.

Au repos, une baisse de $[O_2Hb]_{INT}$ qui pourrait être due à une compression des capillaires a été observée en réponse à la PEP (*Étude 1*). En revanche, aucune variation significative du TSI_{INT} n'a été mise en évidence (*Études 1, 2 et 3*), y compris lorsque la PEP était à l'origine d'une HP (*Étude 2*). Dans de telles circonstances, l'équilibre métabolique pourrait donc être préservé au sein des muscles intercostaux.

A l'exercice, une moindre augmentation de $[O_2Hb]_{INT}$ été observée lorsque la PEP était appliquée, par comparaison à la condition contrôle (*Étude 3*). Cette différence pourrait être expliquée par la réduction de la SpO_2 en condition expérimentale. Plus précisément, la baisse de la SpO_2 pourrait être causée par une compression des capillaires alvéolaires. En outre, la moindre augmentation de $[O_2Hb]_{INT}$ pourrait être expliquée par une vasodilatation limitée des capillaires musculaires locaux en condition expérimentale. Avec la PEP en effet, une augmentation puis un plateau de $[tHb]_{INT}$ ont été constatés à l'exercice alors qu'en condition contrôle, une augmentation continue a été rapportée. En coïncidant avec la diminution de la CI, le plateau de $[tHb]_{INT}$ observé à l'exercice pourrait être lié à une HP dynamique. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour éclaircir cette relation.

A la différence de la condition contrôle, une diminution significative du TSI_{INT} a été observée en réponse à l'exercice avec la PEP (*Étude 3*). Dans de telles circonstances, l'équilibre métabolique pourrait donc être perturbé au sein des muscles intercostaux.

Enfin, d'après nos expérimentations, la dyspnée induite par la PEP ne semble pas être associée à la condition métabolique des muscles intercostaux.

VI. RÉFÉRENCES

WEBOGRAPHIE

https://www.who.int/respiratory/copd/en/ (site consulté le 02/09/2019)

https://www.who.int/respiratory/asthma/en/ (site consulté le 02/09/2019)

https://goldcopd.org/ (site consulté le 02/09/2019)

https://ginasthma.org/ (site consulté le 02/09/2019)

BIBLIOGRAPHIE

Agostoni, E., Hyatt, R., 2011. Static Behavior of the Respiratory System, in: Terjung, R. (Ed.), Comprehensive Physiology. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
https://doi.org/10.1002/cphy.cp030309

Aliverti, A., Dellacà, R., Lotti, P., Bertini, S., Duranti, R., Scano, G., Heyman, J., Lo Mauro, A., Pedotti, A., Macklem, P., 2005. Influence of expiratory flow-limitation during exercise on systemic oxygen delivery in humans. Eur. J. Appl. Physiol. 95, 229–242.
https://doi.org/10.1007/s00421-005-1386-4

Aliverti, A., Iandelli, I., Duranti, R., Cala, S., Kayser, B., Kelly, S., Misuri, G., Pedotti, A., Scano, G., Sliwinski, P., Yan, S., Macklem, P., 2002. Respiratory muscle dynamics and control during exercise with externally imposed expiratory flow limitation. J. Appl. Physiol. 92, 1953–1963.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01222.2000

Aliverti, A., Stevenson, N., Dellaca, R., Lo Mauro, A., Pedotti, A., Calverley, P., 2004. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 59, 210–216.
https://doi.org/10.1136/thorax.2003.011494

Athanasopoulos, D., Louvaris, Z., Cherouveim, E., Andrianopoulos, V., Roussos, C., Zakynthinos, S., Vogiatzis, I., 2010. Expiratory muscle loading increases intercostal muscle blood flow during leg exercise in healthy humans. J. Appl. Physiol. 109, 388–395.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01290.2009

Barrett, J., Cerny, F., Hirsch, J., Bishop, B., 1994. Control of breathing patterns and abdominal muscles during graded loads and tilt. J. Appl. Physiol. 76, 2473–2480.
https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.6.2473

Baydur, A., Vigen, C., Chen, Z., 2012. Expiratory flow limitation in obstructive sleep apnea and COPD: a quantitative method to detect pattern differences using the negative expiratory pressure technique. Open Respir. Med. J. 6, 111–120.
https://doi.org/10.2174/1874306401206010111

Bhambhani, Y., 2004. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. Can. J. Appl. Physiol. 29, 504–523.
https://doi.org/10.1139/h04-033

Boczkowski, J., Murciano, D., Pichot, M., Ferretti, A., Pariente, R., Milic-Emili, J., 1997. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 752–757.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9609083

Boni, E., Corda, L., Franchini, D., Chiroli, P., Damiani, G., Pini, L., Grassi, V., Tantucci, C., 2002. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. Thorax 57, 528–532.
https://doi.org/10.1136/thorax.57.6.528

Börekçi, S., Demir, T., Görek Dilektaşlı, A., Uygun, M., Yıldırım, N., 2017. A simple measure to assess hyperinflation and air trapping: 1-forced expiratory volume in three second / forced vital capacity. Balk. Med. J. 34, 113–118.
https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2015.0857

Bougault, V., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Richard, R., Geny, B., Oswald-Mammosser, M., 2005. Does thoracic bioimpedance accurately determine cardiac output in COPD patients during maximal or intermittent exercise? Chest 127, 1122–1131.
https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1122

Braun, N., Arora, N., Rochester, D., 1982. Force-length relationship of the normal human diaphragm. J. Appl. Physiol. 53, 405–412.
https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.2.405

Bruni, G., Gigliotti, F., Binazzi, B., Romagnoli, I., Duranti, R., Scano, G., 2012. Dyspnea, chest wall hyperinflation, and rib cage distortion in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease. Med. Sci. Sports Exerc. 44, 1049–1056.
https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318242987d

Campbell, E., Howell, J., 1963. The sensation of breathlessness. Br. Med. Bull. 19, 36–40.
https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070002

Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettauer, B., Geny, B., Lonsdorfer, J., 2000. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” Fick method. Eur. J. Appl. Physiol. 82, 313–320.
https://doi.org/10.1007/s004210000226

Chen, H., Kuo, C., 1989. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. J. Appl. Physiol. 66, 943–948.
https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.2.943

Chen, S., Li, Y., Zheng, Z., Luo, Q., Chen, R., 2016. The analysis of components that lead to increased work of breathing in chronic obstructive pulmonary disease patients. J. Thorac. Dis. 8, 2212–2218.
https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.01

Cherniack, R., 1959. The oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscles in health and emphysema. J. Clin. Invest. 38, 494–499.
https://doi.org/10.1172/JCI103826

Chin, R., Guenette, J., Cheng, S., Raghavan, N., Amornputtisathaporn, N., Cortés-Télles, A., Webb, K., O'Donnell, D., 2013. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 187, 1315–1323.
https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1970OC

Chung, K., Adcock, M., 2008. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur. Respir. J. 31, 1334–1356.
https://doi.org/10.1183/09031936.00018908

Contreras-Briceño, F., Espinosa-Ramirez, M., Hevia, G., Llambias, D., Carrasco, M., Cerda, F., López-Fuenzalida, A., García, P., Gabrielli, L., Viscor, G., 2019. Reliability of NIRS portable device for measuring intercostal muscles oxygenation during exercise. J. Sports Sci. 37, 2653–2659.
https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1653422

de Bisschop, C., Beloka, S., Groepenhoff, H., van der Plas, M., Overbeek, M., Naeije, R., Guenard, H., 2014. Is there a competition for oxygen availability between respiratory and limb muscles? Respir. Physiol. Neurobiol. 196, 8–16.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.02.011

de Bisschop, C., Montandon, G., Guénard, H., 2006. Expiratory muscles modulate negative expiratory pressure-induced flow during muscular exercise. Respir. Physiol. Neurobiol. 154, 453–466.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.12.014

de Bisschop, C., Montaudon, M., Glénet, S., Guénard, H., 2017. Feasibility of intercostal blood flow measurement by echo-Doppler technique in healthy subjects. Clin. Physiol. Funct. Imaging 37, 282–287.
https://doi.org/10.1111/cpf.12298

De Troyer, A., 1997. Effect of hyperinflation on the diaphragm. Eur. Respir. J. 10, 708–713.

De Troyer, A., Kirkwood, P., Wilson, T., 2005. Respiratory action of the intercostal muscles. Physiol. Rev. 85, 717–756.
https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2004

De Troyer, A., Wilson, T., 2009. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. J. Appl. Physiol. 107, 315–323.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91472.2008

Dean, J., Kolsum, U., Hitchen, P., Gupta, V., Singh, D., 2017. Clinical characteristics of COPD patients with tidal expiratory flow limitation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 12, 1503–1506.
https://doi.org/10.2147/COPD.S137865

Decramer, M., 1997. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. Eur. Respir. J. 10, 934–941.
https://doi.org/10.1183/09031936.97.10040934

Diaz, O., Villafranca, C., Ghezzo, H., Borzone, G., Leiva, A., Milic-Emil, J., Lisboa, C., 2000. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. Eur. Respir. J. 16, 269-275.
https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x

Dimitriadis, Z., Kapreli, E., Konstantinidou, I., Oldham, J., Strimpakos, N., 2011. Test/retest reliability of maximum mouth pressure measurements with the MicroRPM in healthy volunteers. Respir. Care 56, 776–782.
https://doi.org/10.4187/respcare.00783

Elbehairy, A., Ciavaglia, C., Webb, K., Guenette, J., Jensen, D., Mourad, S., Neder, J., O'Donnell, D., 2015. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease: implications for dyspnea and exercise intolerance. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 191, 1384–1394.
https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC

Eltayara, L., Becklake, M., Volta, C., Milic-Emili, J., 1996. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154, 1726–1734.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970362

Faisal, A., Alghamdi, B., Ciavaglia, C., Elbehairy, A., Webb, K., Ora, J., Neder, J., O'Donnell, D., 2016. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 193, 299–309.
https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0841OC

Farkas, G., 1991. Functional characteristics of the respiratory muscles. Semin. Respir. Crit. Care Med. 12, 247–257.
https://doi.org/10.1055/s-2007-1006244

Ferguson, G., 2006. Why does the lung hyperinflate? Proc. Am. Thorac. Soc. 3, 176–179.
https://doi.org/10.1513/pats.200508-094DO

Ferrari, M., Muthalib, M., Quaresima, V., 2011. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci. 369, 4577–4590.
https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230

Fixler, D., Atkins, J., Mitchell, J., Horwitz, L., 1976. Blood flow to respiratory, cardiac, and limb muscles in dogs during graded exercise. Am. J. Physiol.-Leg. Content 231, 1515–1519.
https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.231.5.1515

Fleury, B., Murciano, D., Talamo, C., Aubier, M., Pariente, R., Milic-Emili, J., 1985. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. Am. Rev. Respir. Dis. 131, 822–827.
https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.6.822

Forey, B., Thornton, A., Lee, P., 2011. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. BMC Pulm. Med. 11.
https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-36

Gagnon, P., Guenette, J., Langer, D., Laviolette, L., Mainguy, V., Maltais, F., Ribeiro, F., Saey, D., 2014. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 9, 187–201.
https://doi.org/10.2147/COPD.S38934

Garrard, A., Williams, M., 2008. The language of dyspnoea: a systemic review. Internet J. Allied Health Sci. Pract. 6, 1–14.

Garrard, C., Shah, M., 1978. The effects of expiratory positive airway pressure on functional residual capacity in normal subjects. Crit. Care Med. 6, 320–322.
https://doi.org/10.1097/00003246-197809000-00004

Gayda, M., Gremeaux, V., Drigny, J., Juneau, M., Nigam, A., 2015. Muscle VO_2 and forearm blood flow repeatability during venous and arterial occlusions in healthy and coronary heart disease subjects. Clin. Hemorheol. Microcirc. 59, 177–183.
https://doi.org/10.3233/CH-141836

Gayrard, P., Orehek, J., Grimaud, C., Charpin, J., 1979. Mechanisms of the bronchoconstrictor effects of deep inspiration in asthmatic patients. Thorax 34, 234–240.
https://doi.org/10.1136/thx.34.2.234

Gelb, A., Gutierrez, C., Weisman, I., Newsom, R., Taylor, C., Zamel, N., 2004. Simplified detection of dynamic hyperinflation. Chest 126, 1855–1860.
https://doi.org/10.1378/chest.126.6.1855

Gennimata, S., Palamidas, A., Karakontaki, F., Kosmas, E., Koutsoukou, A., Loukides, S., Koulouris, N., 2010. Pathophysiology of evolution of small airways disease to overt COPD. COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 7, 269–275.
https://doi.org/10.3109/15412555.2010.497515

Gloeckl, R., Marinov, B., Pitta, F., 2013. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. Eur. Respir. Rev. 22, 178–186.
https://doi.org/10.1183/09059180.00000513

Grassi, B., Quaresima, V., 2016. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function *in vivo* in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. J. Biomed. Opt. 21.
https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091313

Greer, J., Stein, R., 1989. Length changes of intercostal muscles during respiration in the cat. Respir. Physiol. 78, 309–321.
https://doi.org/10.1016/0034-5687(89)90106-0

Guenette, J., Chin, R., Cory, J., Webb, K., O'Donnell, D., 2013. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. Pulm. Med. 2013, 1–13.
https://doi.org/10.1155/2013/956081

Guenette, J., Jensen, D., Webb, K., Ofir, D., Raghavan, N., O'Donnell, D., 2011. Sex differences in exertional dyspnea in patients with mild COPD: physiological mechanisms. Respir. Physiol. Neurobiol. 177, 218–227.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.04.011

Guenette, J., Vogiatzis, I., Zakynthinos, S., Athanasopoulos, D., Koskolou, M., Golemati, S., Vasilopoulou, M., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P., Boushel, R., 2008. Human respiratory muscle blood flow measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. J. Appl. Physiol. 104, 1202–1210.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01160.2007

Guenette, J., Webb, K., O'Donnell, D., 2012. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? Eur. Respir. J. 40, 322–329.
https://doi.org/10.1183/09031936.00157711

Guenette, J., Witt, J., McKenzie, D., Road, J., Sheel, A., 2007. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women: respiratory mechanics. J. Physiol. 581, 1309–1322.
https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126466

Hamid, Q., Song, Y., Kotsimbos, T., Minshall, E., Bai, T., Hegele, R., Hogg, J., 1997. Inflammation of small airways in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 100, 44–51.
https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70193-3

Hannink, J., Lahaije, A., Bischoff, E., van Helvoort, H., Dekhuijzen, R., Schermer, T., Heijdra, Y., 2010. Dynamic hyperinflation after metronome-paced hyperventilation in COPD – A 2 year follow-up. Respir. Med. 104, 1700–1705.
https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.007

Hogg, J., Macklem, P., Thurlbeck, W., 1968. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N. Engl. J. Med. 278, 1355–1360.
https://doi.org/10.1056/NEJM196806202782501

Hussain, S., Magder, S., 1991. Diaphragmatic intramuscular pressure in relation to tension, shortening, and blood flow. J. Appl. Physiol. 71, 159–167.
https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.1.159

Hyatt, R., 1961. The interrelationships of pressure, flow, and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 83, 676–683.
https://doi.org/10.1164/arrd.1961.83.5.676

Jensen, D., O'Donnell, D., Li, R., Luo, Y., 2011. Effects of dead space loading on neuro-muscular and neuro-ventilatory coupling of the respiratory system during exercise in healthy adults: implications for dyspnea and exercise tolerance. Respir. Physiol. Neurobiol. 179, 219–226.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.08.009

Johnson, B., Saupe, K., Dempsey, J., 1992. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. J. Appl. Physiol. 73, 874–886.
https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.3.874

Johnson, B., Scanlon, P., Beck, K., 1995. Regulation of ventilatory capacity during exercise in asthmatics. J. Appl. Physiol. 79, 892–901.
https://doi.org/10.1152/jappl.1995.79.3.892

Johnson, B., Weisman, I., Zeballos, R., Beck, K., 1999. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise. Chest 116, 488–503.
https://doi.org/10.1378/chest.116.2.488

Jolley, C., Luo, Y., Steier, J., Rafferty, G., Polkey, M., Moxham, J., 2015. Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. Eur. Respir. J. 45, 355–364.
https://doi.org/10.1183/09031936.00063014

Kafi, S., Serste, T., Leduc, D., Sergysels, R., Ninane, V., 2002. Expiratory flow limitation during exercise in COPD: detection by manual compression of the abdominal wall. Eur. Respir. J. 19, 919–927.
https://doi.org/10.1183/09031936.02.00217602

Kagaya, A., Muraoka, Y., 2005. Muscle architecture and its relationship to muscle circulation. Int. J. Sport Health Sci. 3, 171–180.
https://doi.org/10.5432/ijshs.3.171

Katz, S., Arish, N., Rokach, A., Zaltzman, Y., Marcus, E., 2018. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review. BMC Pulm. Med. 18.
https://doi.org/10.1186/s12890-018-0723-4

Kayser, B., Sliwinski, P., Yan, S., Tobiasz, M., Macklem, P., 1997. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory-flow limitation in healthy humans. J. Appl. Physiol. 83, 936–947.
https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.3.936

Kelsen, S., Prestel, T., Cherniack, N., Chester, E., Deal, E., 1981. Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. J. Clin. Invest. 67, 1761–1768.
https://doi.org/10.1172/JCI110215

Kendrick, K., Baxi, S., Smith, R., 2000. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. J. Emerg. Nurs. 26, 216–222.
https://doi.org/10.1016/S0099-1767(00)90093-X

Klooster, K., ten Hacken, N., Hartman, J., Sciurba, F., Kerstjens, H., Slebos, D., 2015. Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 90, 306–313.
https://doi.org/10.1159/000439056

Knudson, R., Lebowitz, M., Holberg, C., Burrows, B., 1983. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am. Rev. Respir. Dis. 127, 725–734.
https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.6.725

Koskela, H., Tukiainen, H., 1995. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. Eur. Respir. J. 8, 2088–2093.
https://doi.org/10.1183/09031936.95.08122088

Kosmas, E., Milic-Emil, J., Polychronaki, A., Dimitroulis, I., Restou, S., Gaga, M., Koutsoukou, A., Roussos, C., Koulouris, N., 2004. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 24, 378–384.
https://doi.org/10.1183/09031936.04.00113003

Koulouris, N., Dimopoulou, I., Valta, P., Finkelstein, R., Cosio, M., Milic-Emili, J., 1997. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. J. Appl. Physiol. 82, 723–731.
https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.3.723

Koulouris, N., Kaltsakas, G., Palamidas, A., Gennimata, S., 2012. Methods for assessing expiratory flow limitation during tidal breathing in COPD patients. Pulm. Med. 2012, 1–8.
https://doi.org/10.1155/2012/234145

Koulouris, N., Valta, P., Lavoie, A., Corbeil, C., Chassé, M., Braidy, J., Milic-Emili, J., 1995. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. Eur. Respir. J. 8, 306–313.
https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020306

Lacroix, S., Gayda, M., Gremeaux, V., Juneau, M., Tardif, J., Nigam, A., 2012. Reproducibility of near-infrared spectroscopy parameters measured during brachial artery occlusion and reactive hyperemia in healthy men. J. Biomed. Opt. 17.
https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.7.077010

Laveneziana, P., Bruni, G., Presi, I., Stendardi, L., Duranti, R., Scano, G., 2013. Tidal volume inflection and its sensory consequences during exercise in patients with stable asthma. Respir. Physiol. Neurobiol. 185, 374–379.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.08.026

Laveneziana, P., Lotti, P., Coli, C., Chiti, L., Stendardi, L., Duranti, R., Scano, G., 2006. Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. Eur. Respir. J. 27, 742–747.
https://doi.org/10.1183/09031936.06.00080505

Laveneziana, P., Webb, K., Wadell, K., Neder, J., O'Donnell, D., 2014. Does expiratory muscle activity influence dynamic hyperinflation and exertional dyspnea in COPD? Respir. Physiol. Neurobiol. 199, 24–33.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.04.005

Lavorini, F., Magni, C., Chellini, E., Camiciottoli, G., Pistolesi, M., Fontana, G., 2013. Different respiratory behaviors disclosed by induced bronchoconstriction in mild asthma patients. Respir. Physiol. Neurobiol. 189, 521–529.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.08.013

Leenaerts, P., Decramer, M., 1990. Respiratory changes in parasternal intercostal intramuscular pressure. J. Appl. Physiol. 68, 868–875.
https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.3.868

LoMauro, A., Aliverti, A., 2018. Sex differences in respiratory function. Breathe 14, 131–140.
https://doi.org/10.1183/20734735.000318

Lougheed, M., Fisher, T., O'Donnell, D., 2006. Dynamic hyperinflation during broncho-constriction in asthma. Chest 130, 1072–1081.
https://doi.org/10.1378/chest.130.4.1072

Lougheed, M., Lam, M., Forkert, L., Webb, K., O'Donnell, D., 1993. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: pathophysiologic mechanisms. Am. Rev. Respir. Dis. 148, 1452–1459.
https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1452

Louvaris, Z., Habazettl, H., Wagner, H., Wagner, P., Zakynthinos, S., Vogiatzis, I., 2016. Improvement in respiratory muscle O_2 delivery by heliox or pure O_2 breathing is associated with reduced dyspnea sensations during exercise in COPD, in: 4.1 Clinical Physiology, Exercise and Functional Imaging. Presented at the ERS International Congress 2016 abstracts, European Respiratory Society, p. OA2012.
https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA2012

Louvaris, Z., Habazettl, H., Wagner, H., Zakynthinos, S., Wagner, P., Vogiatzis, I., 2018. Near-infrared spectroscopy using indocyanine green dye for minimally invasive measurement of respiratory and leg muscle blood flow in patients with COPD. J. Appl. Physiol. 125, 947–959.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00959.2017

Louvaris, Z., Zakynthinos, S., Aliverti, A., Habazettl, H., Vasilopoulou, M., Andrianopoulos, V., Wagner, H., Wagner, P., Vogiatzis, I., 2012. Heliox increases quadriceps muscle oxygen delivery during exercise in COPD patients with and without dynamic hyperinflation. J. Appl. Physiol. 113, 1012–1023.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00481.2012

Mahler, D., Weinberg, D., Wells, C., Feinstein, A., 1984. The measurement of dyspnea. Chest 85, 751–758.
https://doi.org/10.1378/chest.85.6.751

Man, W., Soliman, M., Gearing, J., Radford, S., Rafferty, G., Gray, B., Polkey, M., Moxham, J., 2003. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168, 562–567.
https://doi.org/10.1164/rccm.200302-162OC

Mancini, D., Bolinger, L., Li, H., Kendrick, K., Chance, B., Wilson, J., 1994. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. J. Appl. Physiol. 77, 2740–2747.
https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.6.2740

Mancini, D., Henson, D., LaManca, J., Levine, S., 1992. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 86, 909–918.
https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.3.909

Manohar, M., 1986. Blood flow to the respiratory and limb muscles and to abdominal organs during maximal exertion in ponies. J. Physiol. 377, 25–35.
https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016174

McClaran, S., Harms, C., Pegelow, D., Dempsey, J., 1998. Smaller lungs in women affect exercise hyperpnea. J. Appl. Physiol. 84, 1872–1881.
https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.6.1872

McNulty, W., Usmani, O., 2014. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur. Clin. Respir. J. 1.
https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898

Mediano, O., Casitas, R., Villasante, C., Martínez-Cerón, E., Galera, R., Zamarrón, E., García-Río, F., 2017. Dynamic hyperinflation in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 118, 427–432.
https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.005

Milic-Emili, J., Zin, W., 2011. Breathing responses to imposed mechanical loads, in: Terjung, R. (Ed.), Comprehensive Physiology. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. https://doi.org/10.1002/cphy.cp030223

Miller, M., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., ATS/ERS Task Force, 2005. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 26, 319–338. https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805

Mota, S., Casan, P., Drobnic, F., Giner, J., Ruiz, O., Sanchis, J., Milic-Emili, J., 1999. Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. J. Appl. Physiol. 86, 611–616. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.2.611

Nieman, G., Paskanik, A., Bredenberg, C., 1988. Effect of positive end-expiratory pressure on alveolar capillary perfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 95, 712–716. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)35741-1

Ninane, V., Leduc, D., Kafi, S., Nasser, M., Houa, M., Sergysels, R., 2001. Detection of expiratory flow limitation by manual compression of the abdominal wall. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163, 1326–1330. https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2004150

Ninane, V., Rypens, F., Yernault, J., De Troyer, A., 1992. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 146, 16–21. https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.1.16

Ninane, V., Yernault, J., De Troyer, A., 1993. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of expiratory muscles. Am. Rev. Respir. Dis. 148, 1037–1042. https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.1037

Nishino, T., 2011. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. Br. J. Anaesth. 106, 463-474. https://doi.org/10.1093/bja/aer040

O'Donnell, D., Banzett, R., Carrieri-Kohlman, V., Casaburi, R., Davenport, P., Gandevia, S., Gelb, A., Mahler, D., Webb, K., 2007. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. Proc. Am. Thorac. Soc. 4, 145–168. https://doi.org/10.1513/pats.200611-159CC

O'Donnell, D., Bertley, J., Chau, L., Webb, K., 1997. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155, 109–115. https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001298

O'Donnell, D., Elbehairy, A., Berton, D., Domnik, N., Neder, J., 2017. Advances in the evaluation of respiratory pathophysiology during exercise in chronic lung diseases. Front. Physiol. 8. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00082

O'Donnell, D., Guenette, J., Maltais, F., Webb, K., 2012. Decline of resting inspiratory capacity in COPD. Chest 141, 753–762. https://doi.org/10.1378/chest.11-0787

O'Donnell, D., Laveneziana, P., 2007. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 4, 225–236.
https://doi.org/10.1080/15412550701480455

O'Donnell, D., Laveneziana, P., 2006. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. Eur. Respir. Rev. 15, 61–67.
https://doi.org/10.1183/09059180.00010002

O'Donnell, D., Ora, J., Webb, K., Laveneziana, P., Jensen, D., 2009a. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. Respir. Physiol. Neurobiol. 167, 116–132.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.01.010

O'Donnell, D., Parker, C., 2006. COPD exacerbations 3: pathophysiology. Thorax 61, 354–361.
https://doi.org/10.1136/thx.2005.041830

O'Donnell, D., Revill, S., Webb, K., 2001. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164, 770–777.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122

O'Donnell, D., Travers, J., Webb, K., He, Z., Lam, Y., Hamilton, A., Kesten, S., Maltais, F., Magnussen, H., 2009b. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. Eur. Respir. J. 34, 866–874.
https://doi.org/10.1183/09031936.00168708

O'Donnell, D., Webb, K., Neder, J., 2015. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. COPD Res. Pract. 1.
https://doi.org/10.1186/s40749-015-0008-8

Ofir, D., Laveneziana, P., Webb, K., Lam, Y., O'Donnell, D., 2008. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with gold stage I chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177, 622–629.
https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1064OC

Oliven, A., Kelsen, S., 1989. Effect of hypercapnia and PEEP on expiratory muscle EMG and shortening. J. Appl. Physiol. 66, 1408–1413.
https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.3.1408

Parshall, M., Schwartzstein, R., Adams, L., Banzett, R., Manning, H., Bourbeau, J., Calverley, P., Gift, A., Harver, A., Lareau, S., Mahler, D., Meek, P., O'Donnell, D., 2012. An official american thoracic society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 185, 435–452.
https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R., Burgos, F., Casaburi, R., Coastes, A., van der Grinten, C., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D., Maclnktyre, N., McKay, R., Miller, M., Navajas, D., Pedersen, O., Wanger, J., 2005. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 26, 948–968.
https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205

Perez, T., Guenard, H., 2009. Comment mesurer et suivre la distension pulmonaire au cours de la BPCO. Rev. Mal. Respir. 26, 381–393.
https://doi.org/10.1016/S0761-8425(09)74043-4

Petty, T., Silvers, G., Stanford, R., 1987. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation. Am. Rev. Respir. Dis. 136, 867–871.
https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.4.867

Poole, D., Musch, T., Kindig, C., 1997. In vivo microvascular structural and functional consequen of muscle length changes. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 272, 2107–2114.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.5.H2107

Potter, W., Olafsson, S., Hyatt, R., 1971. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. J. Clin. Invest. 50, 910–919.
https://doi.org/10.1172/JCI106563

Puente-Maestu, L., García de Pedro, J., Martínez-Abad, Y., Ruíz de Oña, J., Llorente, D., Cubillo, J., 2005. Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. Chest 128, 651–656.
https://doi.org/10.1378/chest.128.2.651

Quanjer, P., Stanojevic, S., Cole, T., Baur, X., Hall, G., Culver, B., Enright, P., Hankinson, J., Ip, M., Zheng, J., Stocks, J., the ERS Global Lung Function Initiative, 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur. Respir. J. 40, 1324–1343.
https://doi.org/10.1183/09031936.00080312

Quanjer, P., Tammeling, G., Cotes, J., Pedersen, O., Peslin, R., Yernault, J., 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 6, 5–40.
https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693

Richard, R., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Doutreleau, S., Buchheit, M., Oswald-Mammosser, M., Lampert, E., Mettauer, B., Geny, B., Lonsdorfer, J., 2001. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. Eur. J. Appl. Physiol. 85, 202–207.
https://doi.org/10.1007/s004210100458

Schultz, M., Climie, R., Nikolic, S., Ahuja, K., Sharman, J., 2012. Reproducibility of cardiac output derived by impedance cardiography during postural changes and exercise. Artery Res. 6, 78–84.
https://doi.org/10.1016/j.artres.2012.02.001

Sheel, A., Dominelli, P., Molgat-Seon, Y., 2016. Revisiting dysanapsis: sex-based differences in airways and the mechanics of breathing during exercise. Exp. Physiol. 101, 213–218.
https://doi.org/10.1113/EP085366

Shindoh, C., Hida, W., Kikuchi, Y., Taguchi, O., Miki, H., Takishima, T., Shirato, K., 1994. Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. Chest 105, 790–797.
https://doi.org/10.1378/chest.105.3.790

Simon, P., Schwartzstein, R., Weiss, J., Fencl, V., Teghtsoonian, M., Weinberger, S., 1990. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. Am. Rev. Respir. Dis. 142, 1009–1014.
https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.5.1009

Sliwinski, P., Kaminski, D., Zielinski, J., Yan, S., 1998. Partitioning of the elastic work of inspiration in patients with COPD during exercise. Eur. Respir. J. 11, 416–421.
https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020416

Smith, J., Bellemare, F., 1987. Effect of lung volume on in vivo contraction characteristics of human diaphragm. J. Appl. Physiol. 62, 1893–1900.
https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.5.1893

Smith, J., Hageman, K., Harms, C., Poole, D., Musch, T., 2017a. Respiratory muscle blood flow during exercise: effects of sex and ovarian cycle. J. Appl. Physiol. 122, 918–924.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01007.2016

Smith, J., Kurti, S., Meskimen, K., Harms, C., 2017b. Expiratory flow limitation and operating lung volumes during exercise in older and younger adults. Respir. Physiol. Neurobiol. 240, 26–31.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.12.016

Stark-Leyva, K., Beck, K., Johnson, B., 2004. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. J. Appl. Physiol. 96, 1920–1927.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00756.2003

Stubbing, D., Pengelly, L., Morse, J., Jones, N., 1980a. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. J. Appl. Physiol. 49, 506–510.
https://doi.org/10.1152/jappl.1980.49.3.506

Stubbing, D., Pengelly, L., Morse, J., Jones, N., 1980b. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. J. Appl. Physiol. 49, 511–515.
https://doi.org/10.1152/jappl.1980.49.3.511

Suman, O., Babcock, M., Pegelow, D., Jarjour, N., Reddan, W., 1995. Airway obstruction during exercise in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, 24–31.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599830

Supinski, G., Bark, H., Guanciale, A., Kelsen, S., 1986. Effect of alterations in muscle fiber length on diaphragm blood flow. J. Appl. Physiol. 60, 1789–1796.
https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.5.1789

Swain, K., Rosenkranz, S., Beckman, B., Harms, C., 2010. Expiratory flow limitation during exercise in prepubescent boys and girls: prevalence and implications. J. Appl. Physiol. 108, 1267–1274.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00123.2009

Tantucci, C., 2013. Expiratory flow limitation definition, mechanisms, methods, and significance. Pulm. Med. 2013, 1–6.
https://doi.org/10.1155/2013/749860

Terzi, N., Corne, F., Mouadil, A., Lofaso, F., Normand, H., 2010. Mouth and nasal inspiratory pressure: learning effect and reproducibility in healthy adults. Respiration 80, 379–386.
https://doi.org/10.1159/000254378

Theodorakopoulou, E., Gennimata, S., Harikiopoulou, M., Kaltsakas, G., Palamidas, A., Koutsoukou, A., Roussos, C., Kosmas, E., Bakakos, P., Koulouris, N., 2017. Effect of pulmonary rehabilitation on tidal expiratory flow limitation at rest and during exercise in COPD patients. Respir. Physiol. Neurobiol. 238, 47–54.
https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.01.008

Ugalde, V., Breslin, E., Walsh, S., Bonekat, H., Abresch, R., Carter, G., 2000. Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy. Arch. Phys. Med. Rehabil. 81, 472–478.
https://doi.org/10.1053/mr.2000.3790

Valta, P., Corbeil, C., Lavoie, A., Campodonico, R., Koulouris, N., Chassé, M., Braidy, J., Milic-Emili, J., 1994. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 150, 1311–1317.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.5.7952558

van Beekvelt, M., Borghuis, M., Van Engelen, B., Wevers, R., Colier, W., 2001. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. Clin. Sci. 101, 21-28.
https://doi.org/10.1042/CS20000247

van Beekvelt, M., van Engelen, B., Wevers, R., Colier, W., 2002. In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. Clin. Physiol. Funct. Imaging 22, 210–217.
https://doi.org/10.1046/j.1475-097X.2002.00420.x

van der Schans, C., de Jong, W., de Vries, G., Postma, D., Koëter, G., van der Mark, T., 1993. Effect of positive expiratory pressure on breathing pattern in healthy subjects. Eur. Respir. J. 6, 60–66.

Verges, S., Bachasson, D., Wuyam, B., 2010. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. Respir. Res. 11.
https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-109

Vogiatzis, I., Athanasopoulos, D., Habazettl, H., Aliverti, A., Louvaris, Z., Cherouveim, E., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P., Zakynthinos, S., 2010. Intercostal muscle blood flow limitation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182, 1105–1113.
https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0172OC

Vogiatzis, I., Athanasopoulos, D., Habazettl, H., Kuebler, W., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P., Zakynthinos, S., 2009. Intercostal muscle blood flow limitation in athletes during maximal exercise. J. Physiol. 587, 3665–3677.
https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.171694

Vogiatzis, I., Habazettl, H., Aliverti, A., Athanasopoulos, D., Louvaris, Z., LoMauro, A., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P., Zakynthinos, S., 2011. Effect of helium breathing on intercostal and quadriceps muscle blood flow during exercise in COPD patients. Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol. 300, 1549–1559.
https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2010

Vogiatzis, I., Stratakos, G., Athanasopoulos, D., Georgiadou, O., Golemati, S., Koutsoukou, A., Weisman, I., Roussos, C., Zakynthinos, S., 2008. Chest wall volume regulation during exercise in COPD patients with GOLD stages II to IV. Eur. Respir. J. 32, 42–52.
https://doi.org/10.1183/09031936.00155207

Wanger, J., Clausen, J., Coates, A., Pedersen, O., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M., Navajas, D., Pellegrino, R., Viegi, G., 2005. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur. Respir. J. 26, 511–522.
https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005

Wildfire, J., Gergen, P., Sorkness, C., Mitchell, H., Calatroni, A., Kattan, M., Szefler, S., Teach, S., Bloomberg, G., Wood, R., Liu, A., Pongracic, J., Chmiel, J., Conroy, K., Rivera-Sanchez, Y., Busse, W., Morgan, W., Busse, W., 2012. Development and validation of the composite asthma severity index - an outcome measure for use in children and adolescents. J. Allergy Clin. Immunol. 129, 694–701.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.962

Wilson, R., Jones, P., 1989. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. Clin. Sci. 76, 277–282.
https://doi.org/10.1042/cs0760277

Wilson, T., Legrand, A., Gevenois, P., De Troyer, A., 2001. Respiratory effects of the external and internal intercostal muscles in humans. J. Physiol. 530, 319–330.
https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0319l.x

Xiao, S., Lu, Y., Guo, H., Qiu, Z., Luo, Y., 2012. Effect of expiratory load on neural inspiratory drive. Chin. Med. J. (Engl.) 125, 3629–3634.
10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.20.006

Yan, S., Kaminski, D., Sliwinski, P., 1997. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 55–59.
https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9608113

Yan, S., Sinderby, C., Bielen, P., Beck, J., Comtois, N., Sliwinski, P., 2000. Expiratory muscle pressure and breathing mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 16, 684-690.
https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d20.x

Yanai, M., Sekizawa, K., Ohrui, T., Sasaki, H., Takishima, T., 1992. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. J. Appl. Physiol. 72, 1016–1023.
https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.3.1016