



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Étude non invasive du recrutement vasculaire pulmonaire lors de l'exercice musculaire

Non-invasive study of pulmonary vascular recruitment during exercise

N. Bougaci^a, F. Costes^a, L. Bertoletti^{a,*,b,c}

^a Service de physiologie clinique et de l'exercice, CHU de Saint-Étienne, université Jean-Monnet, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^b Service de pneumologie et d'oncologie thoracique, CHU de Saint-Étienne, université Jean-Monnet, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^c Groupe de recherche sur la thrombose, EA 3065, CHU de Saint-Étienne, université Jean-Monnet, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

Disponible sur Internet le 11 février 2010

MOTS CLÉS

Exercice ;
Capillaire
pulmonaire ;
Capacité de diffusion
pulmonaire

Résumé L'étude in vivo de la circulation pulmonaire et de ses capacités d'adaptation était jusqu'à présent peu développée. L'étude de la capacité de recrutement vasculaire pulmonaire (RVP) est rendue possible grâce aux techniques de diffusion de gaz. La technique de mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (TLCO) en *intra-breath* (IB) semble plus réalisable à l'exercice car elle ne nécessite qu'une seule seconde d'apnée, à la différence des techniques basées sur la double diffusion CO/monoxyde d'azote (NO). Couplée à l'acétylène, l'IB permet d'évaluer le débit sanguin capillaire pulmonaire (Qs) dans les zones ventilées, son rapport à TLCO et ainsi d'étudier la capacité de RVP et son efficacité, par exemple lors d'un exercice musculaire. Une étude à différents niveaux d'exercice chez le sujet sain n'avait pas été rapportée. Nous avons mesuré Qs et TLCO au repos, puis à trois niveaux d'exercice, puis trois points de récupération chez 12 sujets sains. Qs passe de 5,6 L/min au repos à 13,8 L/min au troisième palier d'exercice quand TLCO passe de 11 à 16,7 mmol/kPa par minute. Nous avons retrouvé une relation linéaire entre Qs et TLCO. Qs se rapproche de sa valeur de base plus rapidement après l'arrêt de l'exercice que TLCO, la différence pouvant être liée au facteur membranaire (Dm). La méthode est simple et fiable. Le RVP et son efficacité peuvent donc être étudiés en routine. La place de ce paramètre dans l'évaluation des maladies vasculaires pulmonaires reste à préciser.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.bertoletti@gmail.com (L. Bertoletti).

KEYWORDS

Exercise;
Pulmonary
circulation;
Pulmonary diffusing
capacity (MeSH)

Summary The in vivo study of the pulmonary microcirculation, and its recruitment, is currently not common, although it may be of interest. The intrabreath analysis (IB) of the carbon monoxide (CO) and acetylene (C_2H_2) diffusion is used to study the transfer of CO (TLCO) and the pulmonary capillary blood flow (Q_s), particularly during exercise. The evolution of the Q_s during different stages of exercise has never been reported in healthy subjects. The authors measured the Q_s and TL at rest and then during and after short bouts of exercise in 12 healthy subjects. The Q_s increased from 5.6 L/min at rest to 13.8 L/min during exercise while the TLCO increased from 11 to 16,7 mmol/kPa/min. A linear relationship was found between the Q_s and the TLCO, with Q_s values close to those obtained with other techniques. The Q_s returned to rest values more rapidly than the TLCO (probably because of the membrane factor). Pulmonary vascular recruitment can be easily studied in healthy subjects. This parameter may be important in the study in pulmonary vascular diseases.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La diffusion alvéolo-capillaire en oxygène (O_2) est un déterminant important des échanges gazeux [1], en particulier à l'exercice. Elle peut être appréciée par la capacité de transfert du monoxyde de carbone (TLCO), qui est un bon marqueur prédictif de la survenue d'une désaturation à l'exercice dans les pathologies respiratoires [2].

En réalité, l'étude de la capacité de transfert permet une étude indirecte de la microcirculation pulmonaire [3]. Lors d'un exercice musculaire dynamique, l'augmentation du débit cardiaque (Q_c) entraîne une augmentation du débit sanguin capillaire pulmonaire (Q_s). L'augmentation de Q_s entraîne un recrutement vasculaire pulmonaire (RVP), c'est-à-dire : irrigue des zones non perfusées (recrutement de capillaires) et augmente la perfusion dans les autres zones (dilatation des capillaires déjà perfusés).

Ce recrutement permettra une augmentation du volume capillaire pulmonaire (V_c) disponible pour les échanges gazeux et, in fine, l'élévation de la capacité de transfert. L'absence de capacité de RVP ou son inefficacité (par exemple en termes de capacité de transfert des gaz) peut entraîner une limitation fonctionnelle à l'exercice [4] et la mesure de TLCO au repos ne suffit pas à évaluer la capacité de recrutement de réserves vasculaires pulmonaires. Par exemple, les valeurs de repos peuvent rester dans les limites de la normale, mais s'associer à une absence de la capacité de RVP du patient [4].

La mesure de TLCO lors d'un exercice est donc nécessaire pour juger de l'état des réserves capillaires pulmonaires, ainsi que des capacités à augmenter Q_c et donc Q_s à l'exercice. La méthode standard de mesure de TLCO en apnée [5] est inadaptée aux conditions d'exercice et la méthode en état stable incompatible avec des paliers de courte durée. La mesure de TLCO au cours d'une expiration complète à débit constant (*intrabreath* [IB]) [6,7] permet l'estimation de TLCO, mais aussi le calcul du Q_s par rinçage de l'acétylène ajouté au mélange gazeux de diffusion. L'évolution de Q_s à trois niveaux d'intensité (mesuré par la méthode IB) n'a jamais été rapportée chez des sujets sains. Cette étape paraît fondamentale afin d'obtenir la gamme de variation prévisible de TLCO et de Q_s pour une stimulation métabolique donnée, afin de pouvoir interpréter les mesures

réalisées chez les patients. Pour cela, nous avons mesuré l'évolution de TLCO et de Q_s au repos, puis à trois niveaux d'exercice et pendant la récupération chez des sujets sains.

Sujets et méthodes

Sujets

Des mesures de TLCO et Q_s ont été réalisées au repos, à trois paliers d'exercice sur cycloergomètre et pendant la récupération chez 12 sujets sains, de sexe masculin, non fumeurs. Ces sujets ont été recrutés parmi les membres du laboratoire ou leurs connaissances; après avoir été informés des buts de ce protocole, tous ont donné leur accord écrit pour participer à l'étude.

Mesures de TLCO et Q_s , au repos et à l'exercice

Les mesures de TLCO et de Q_s sont réalisées par la méthode IB avec un spiromètre (Vmax Sensormedics, États-unis).

Sommairement (Fig. 1), le sujet inhale l'équivalent d'une capacité vitale d'un mélange gazeux comprenant 0,3% de CO, 0,3% de méthane (CH_4), 0,3% d'acétylène (C_2H_2), 21% d'oxygène (O_2) et complété par du N_2 .

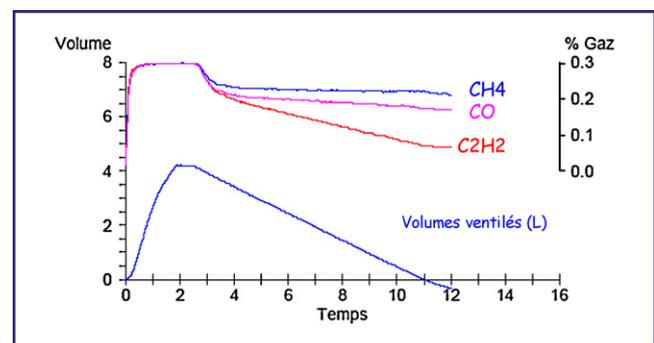


Figure 1. Partie supérieure de la figure : évolution des concentrations des trois principaux gaz lors de l'inspiration maximale puis de l'expiration profonde; partie inférieure de la figure : évolution des volumes ventilés.

Après une courte apnée d'une seconde, le patient expire à un débit continu de 1 L/s (grâce à une aide triple : un limiteur de débit, l'aide visuelle du moniteur et l'aide orale du manipulateur).

Les variations de concentrations de gaz sont analysées en continu par un analyseur multigaz rapide lors de l'expiration (d'où le terme *intra-breath*), entre 75 et 25% de la capacité vitale. Les paramètres mesurés sont :

- le transfert du CO (TLCO). Le calcul est réalisé comme suit :

$$TLCO = \frac{VA}{t_2 - t_1} \times \ln \frac{FAco(t_1)}{FAco(t_2)} \times k$$

où $t_2 - t_1$ est l'intervalle de temps pendant lequel le CO diffuse, $\ln(FAco(t_1)/FAco(t_2))$ est l'exponentielle de la modification de la fraction alvéolaire en CO pendant l'intervalle ($t_1 - t_2$), et k une constante ($1000 \times 60 / (PB - 47)$);

- le volume alvéolaire (VA);
- le Q_s , par l'analyse du *wash-out* de l'acétylène (application du principe de Fick pour la mesure d'un débit à partir d'un gaz inerte).

Les données de TLCO sont alors corrigées par rapport à la ventilation (évaluée par la pente en CH_4 , qui est le gaz traceur).

Un exemple de tracé est présenté sur la Fig. 1.

Les mesures sont réalisées en double et moyennées aux temps suivants :

- au repos;
- à chaque palier d'exercice (Ex1, Ex2, Ex3) après trois minutes de pédalage;
- aux troisième, cinquième et dixième minute, de récupération (respectivement : R3, R5 et R10).

Les trois paliers d'exercice correspondaient à une charge de 50, 100 et 150 watts. La fréquence cardiaque et la saturation en oxygène sont surveillées en continu à l'aide d'un oxymètre (Nonin 8500, États-Unis).

Tests statistiques

Les variables mesurées sont exprimées en unités internationales et présentées en moyenne \pm les écarts-type (ET). Les variables continues sont comparées par leur moyenne à chaque palier par Anova puis selon le test de Fisher en cas de significativité. Une relation entre leur évolution est recherchée par une régression linéaire. Une valeur de $p \leq 0,05$ est jugée statistiquement significative.

Les calculs sont réalisés à l'aide du logiciel Statview (v5, SAS Institute Inc., États-Unis).

Résultats

Sujets

Douze sujets sains de sexe masculins et de type caucasien ont été inclus (âge moyen = $28,5 \pm 2,5$ ans), avec une taille moyenne de $1,85 \pm 0,09$ m et un poids moyen de 69 ± 5 kg. Les valeurs chez l'homme et la femme évoluent dans les mêmes proportions, même si les valeurs absolues peuvent être diminuées chez la femme [6,7].

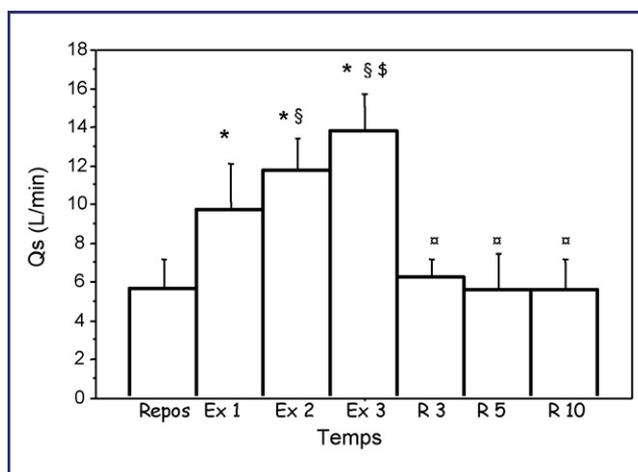


Figure 2. Évolution du débit sanguin capillaire pulmonaire (Q_s) au repos, aux trois paliers d'exercice et aux trois paliers de récupération.

$p < 0,05$ par rapport au repos; $\$p < 0,05$ par rapport à Ex 1; $\$p < 0,05$ par rapport à Ex 2; $p < 0,05$ par rapport aux trois paliers d'exercice.

Évolution de Q_s :

Q_s augmente de façon significative entre le repos et l'exercice, ainsi qu'entre les différents paliers d'exercice ($p < 0,05$). Ainsi Q_s passe de $5,6 \pm 1,5$ L/min (moyenne \pm ET) au repos à $13,8 \pm 1,9$ L/min à Ex3 ($p < 0,05$) avec un facteur d'augmentation de 2,4 (Fig. 2).

Lors de la récupération, Q_s diminue très rapidement pour retrouver des valeurs proches de celle du repos dès R3 ($Q_s = 3,6$ L/min au repos pour $5,2$ L/min à R3).

Évolution de TLCO

TLCO augmente avec la charge d'exercice, augmentation significative entre Ex2 et le repos, et Ex3 et le repos ($p < 0,05$). TLCO au repos est à $11 \pm 2,2$ mmol/kPa par minute

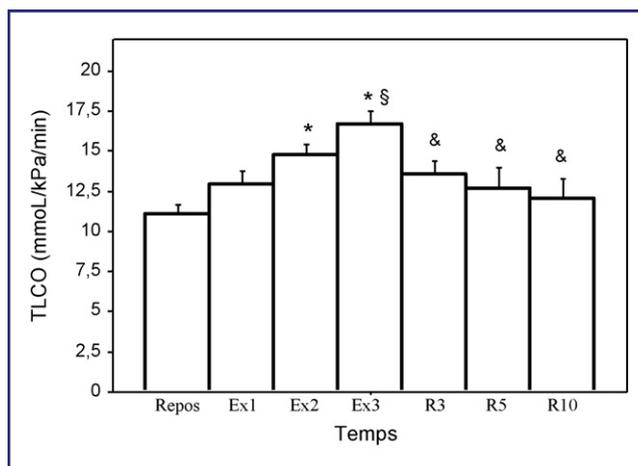


Figure 3. Évolution de la TLCO au repos, aux trois paliers d'exercice et aux trois paliers de récupération.

$p < 0,05$ par rapport au repos; $\$p < 0,05$ par rapport à exercice 1; $\&p < 0,05$ par rapport à exercice 2 et 3.

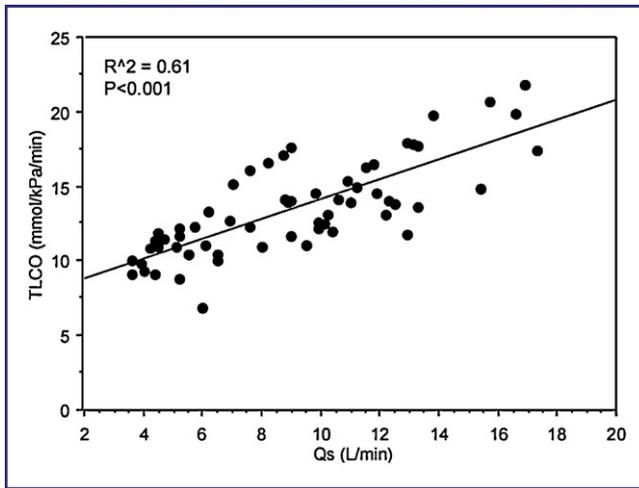


Figure 4. Relation TLCO/Qs ($\text{TLCO} = 0,66 * \text{Qs} + 7,504$; $r^2 = 0,61$; $p < 0,001$).

(moyenne \pm ET), et augmente jusqu'à $16,7 \pm 2,9$ mmol/kPa par minute à Ex3 ($p =$) avec un facteur de 1,5 (Fig. 3).

Lors de la récupération, TLCO diminue progressivement jusqu'à l'état basal, retrouvé en dix minutes (11,4 pour 11,5 mmol/kPa par minute à R10).

Corrélation TLCO/Qs

Nous avons retrouvé une forte corrélation entre Qs et TLCO, à l'exercice, chez le sujet sain ($r^2 = 0,61$, $p < 0,001$). Une augmentation de 100% de Qs entraîne environ une augmentation de 50% de TLCO (Fig. 4).

Discussion

Le RVP est un mécanisme d'adaptation fondamental lors d'un exercice. Son étude est d'intérêt car quelques rapports de cas montrent qu'une inefficacité de RVP peut entraîner une limitation fonctionnelle, mais sans être décelable par des mesures de repos [4,8]. Son étude peut donc permettre d'améliorer le bilan fonctionnel de patients, mais aussi possiblement à l'avenir le suivi de certaines thérapeutiques [9].

Différentes modalités d'étude du RVP sont actuellement disponibles. L'étude du transfert de gaz semble une voie intéressante, car non invasive et reflétant l'adaptation dans les zones les mieux ventilées. Trois techniques sont à la disposition du praticien et réalisables en pratique clinique (Tableau 1) :

- la méthode standard d'étude de diffusion [5] (dite *simple breath*) nécessite dix secondes d'apnées et semble donc difficilement réalisable lors d'un exercice ;
- la méthode de double diffusion CO/NO [10] est intéressante mais nécessite aussi quatre secondes d'apnées ;
- alors que la méthode dite IB [6,7] permet de ramener ce temps d'apnée à une seconde.

De plus, alors que la double diffusion TLNO/TLCO permet d'évaluer le Vc, l'IB permet de déterminer un Qs en ajoutant de l'acétylène. L'IB évalue donc de façon plus directe que la double diffusion l'adaptation cardiaque droite à l'exercice. Du fait des modalités de mesure, de l'accessibilité du matériel, la technique dite IB nous semble la plus adaptée pour une utilisation lors d'un exercice dynamique, dans des conditions réalisables dans tout laboratoire d'exploration physiologique. L'évolution de Qs (mesuré par la méthode IB) à trois niveaux d'intensité d'exercice physique n'avait jamais été rapportée chez des sujets sains, et cette mesure pouvant s'intégrer maintenant directement lors d'une mesure de « VO₂ », une étude de faisabilité chez le sujet sain nous a semblé nécessaire.

Nous avons retrouvé une augmentation de Qs à l'exercice, sur un petit échantillon de jeunes sujets sains de sexe masculin. En moyenne, Qs est multiplié par plus que deux entre le repos et le troisième palier d'exercice. Les intensités d'exercice ont été choisies parce qu'elles correspondent à l'étendue des puissances réalisées par les patients atteints de pathologie respiratoire ; de plus la mesure de Qc par rinçage à l'acétylène s'avère suffisamment précise dans des intensités d'exercice correspondant à un exercice sous-maximal comparé à la méthode de Fick [11].

Ces données sont compatibles avec celles retrouvées dans la littérature avec d'autres techniques [11,12]. Avec la même technique IB, chez des sujets sains nord-américains, Huang et al. [6,7] retrouvaient un Qs à 6,2 L/min au repos puis 11,7 L/min pour un exercice correspondant à 40% de la VO_{2max} estimée, intensité calculée par la formule suivante :

$\text{FcEx} = (\text{Fcmax théorique} - \text{FcRepos})/3 + \text{FcRepos}$. En appliquant cette formule à notre échantillon de population, cette intensité d'exercice correspondrait à Ex2 dans notre étude (FC 130 bpm), où nous avons obtenu une valeur moyenne de Qs (11,7 L/min) similaire à celle de Huang et al.

Nous avons retrouvé une augmentation logique de TLCO à l'exercice. En moyenne, TLCO augmente de 30% entre le repos et le deuxième palier et de 50% entre le repos et le troisième palier d'exercice, sans que l'on obtienne un plafond. Huang et al. [6] ont retrouvé une augmentation de 25% de TLCO entre le repos et leur niveau d'exercice, correspondant à notre palier n° 2. L'existence d'un plateau maximal de TLCO fait débat [9] mais l'absence de données à l'exercice

Tableau 1 Présentation des trois principales techniques réalisables en routine.

	<i>Single breath</i>	Double diffusion DLNO/DLCO	<i>Intrabreath</i>
Avantages	Méthode de référence	Étude de Vc et Dm	Étude de Qs 1 s d'apnée
Inconvénients	10 s d'apnée	4 s d'apnée	Expiration à débit continu

Vc : volume capillaire ; Dm : facteur membranaire ; Qs : débit sanguin capillaire pulmonaire.

maximal dans notre étude ne nous permet pas de trancher (la réalisation de mesures à l'état maximal étant très délicates). Cependant, on note une tendance à un retour aux valeurs de repos plus lent que pour Qs, ce qui pourrait indiquer une diminution progressive du facteur membranaire (Dm) qui est l'autre composant de la capacité de transfert.

Nous avons retrouvé une relation linéaire entre l'augmentation de Qs à l'exercice et l'augmentation de TLCO. Cela confirme les données déjà établies et traduit le mécanisme du RVP : lors d'un exercice, l'augmentation du débit cardiaque entraîne une augmentation du Qs. Cette augmentation se traduit (en cas d'intégrité de la membrane alvéolocapillaire) par une augmentation de la capacité de transfert.

L'évaluation de la partie fonctionnelle, c'est-à-dire intervenant dans les échanges gazeux du lit capillaire pulmonaire, est maintenant possible grâce aux nouvelles techniques d'étude des composants de la diffusion. L'IB semble être un bon candidat car permettant d'évaluer le facteur vasculaire pulmonaire par la mesure de Qs. Sa place vis-à-vis de la technique de double diffusion DLNO/DLCO est à préciser, mais elles semblent complémentaires, l'une donnant un débit sanguin, l'autre un volume sanguin.

De nombreuses applications de l'IB apparaissent ainsi, parmi lesquelles :

- l'étude fonctionnelle du RVP :
- l'étude du RVP par la technique IB pourrait aider le clinicien dans l'évaluation fonctionnelle de symptômes (dyspnée d'effort chez des patients sans anomalies par ailleurs) ou le dépistage d'atteinte infraclinique dans des populations à risque. Ainsi une étude récente a mis en évidence un déficit de RVP après un certain type de chimiothérapie pour cancer du sein [8],
- des données préliminaires obtenues par notre équipe (présentées lors de l'édition 2008 du congrès de l'ERS) montrent que les patients porteurs d'une BPCO avec distension thoracique présentent une diminution de la capacité de RVP. L'évaluation de la capacité de RVP permettrait donc de juger de l'efficacité des traitements spécifiques de la distension actuellement validés ou en cours : médicamenteux, valves endobronchiques, chirurgie de réduction pulmonaire ;
- l'évaluation des maladies vasculaires pulmonaires :
- dans notre expérience, les données de l'IB mesurées au repos sont assez proches des données de débit cardiaque évaluées par technique de Fick chez les patients porteurs d'une HTAP précapillaire, en l'absence de shunt,
- les traitements spécifiques de l'HTAP améliorent les capacités d'exercice des patients, habituellement par la diminution des résistances vasculaires pulmonaires. L'étude de l'efficacité des traitements en termes de RVP à l'exercice pourrait être discutée, en particulier chez des patients porteurs d'une HTAP post-embolique non opérable, où le bosentan a montré son efficacité en termes de diminution des résistances vasculaires pulmonaires mais sans gain sur le test de marche de six minutes [13] ;
- l'évaluation des pneumopathies infiltratives diffuses : la désaturation en oxygène lors d'un exercice est fréquemment liée au trouble de la diffusion dans ce cadre nosologique. Dans notre expérience, il semble que certains patients présentent une incapacité de RVP (c'est le cas des fibroses pulmonaires idiopathiques) alors que

chez d'autres, Qs augmente sans modification de TL, témoignant d'un lit capillaire préservé. Chez ces patients, l'efficacité des traitements pourrait être étudiée sous cet angle.

Conclusion

L'étude du RVP par la technique IB de mesure du TLCO est possible lors d'un exercice musculaire, chez les sujets sains. L'évolution du Qs à différents niveaux d'intensité d'exercice n'avait pas été rapportée chez des jeunes sujets sains. Cette technique permet dans le même temps d'étudier l'évolution du Qs et son impact sur la capacité de TLCO, c'est-à-dire l'efficacité du RVP. Ce recrutement peut donc être soit inefficace (par exemple en cas de pathologie de l'interstitium épargnant le capillaire), soit insuffisant (par exemple dans les troubles de croissance), soit encore gêné par d'autres processus pathologiques (embolie pulmonaire, vasculopathie pulmonaire, hyperinflation dynamique...). Sa place dans l'évaluation et le suivi des patients doit maintenant être précisée.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Moinard J, Yquel R, Manier G. Pulmonary gas exchange during exercise in healthy subjects. *Rev Mal Respir* 2004;21(5 Pt 1):950–60.
- [2] Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8000 patients. *Chest* 2001;120:88–92.
- [3] Hughes JMB. The single breath transfer factor (TL,co) and the transfer coefficient (Kco): A window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol* 2003;23:63–71.
- [4] Donnelly PM, Daxini BV, Bye PT. The upper limit of alveolar capillary recruitment in a young man with lung growth impairment. *Eur Respir J* 1994;7:1371–5.
- [5] MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
- [6] Huang YC, O'Brien SR, MacIntyre NR. Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest* 2002;122:177–85.
- [7] Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NR. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. *Chest* 1994;105:501–8.
- [8] Huang YC, O'Brien SR, Vredenburg J, Folz RJ, MacIntyre NR. Intra-breath analysis of carbon monoxide uptake during exercise in patients at risk for lung injury. *Respir Med* 2006;100:1226–33.
- [9] Hsia CCW. Recruitment of lung diffusing capacity: Update of concept and application. *Chest* 2002;122:1774–83.
- [10] Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987;70:113–20.

- [11] Barker RC, Hopkins SR, Kellogg N, Olfert IM, Brutsaert TD, Gavin TP, et al. Measurement of cardiac output during exercise by open-circuit acetylene uptake. *J Appl Physiol* 1999;87(4):1506–12.
- [12] Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol Scand* 1960;49:279–98.
- [13] Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 2127–34.