

# **Archive ouverte UNIGE**

https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2011

**Open Access** 

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Dynamique de la distribution d'oxygène chez l'humain

Lador, Frédéric

## How to cite

LADOR, Frédéric. Dynamique de la distribution d'oxygène chez l'humain. Doctoral Thesis, 2011. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:17870

This publication URL:https://archive-ouverte.unige.ch/unige:17870Publication DOI:10.13097/archive-ouverte/unige:17870

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.





# Section de Médecine Fondamentale

Département des Neurosciences Fondamentales Département d'Anesthésiologie, Pharmacologie et Soins intensifs

Thèse préparée sous la direction du Professeur Denis MOREL et du Docteur Guido FERRETTI

# "DYNAMIQUE DE LA DISTRIBUTION D'OXYGENE CHEZ L'HUMAIN"

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en Sciences Médicales par

Frédéric LADOR

de

Treytorrens (VD) et Neuchâtel (NE)

Thèse n° 3

Genève, décembre 2011

#### Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes :

**Lador F**, Kenfack M.A, Moia C, Cautero M, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Simultaneous determination of the kinetics of cardiac output, systemic  $O_2$  delivery, and lung  $O_2$  uptake at exercise onset in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290: R1071–R1079, 2006.* 

**Lador F**, Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, Moia C, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Phase I dynamics of cardiac output, systemic O2 delivery, and lung O2 uptake at exercise onset in men in acute normobaric hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295(2):R624-32, 2008.

Azabji Kenfack M., Lador F, Licker M.J, Moia C, Tam E, Capelli C, Morel D, Ferretti G. Cardiac output by model flow method from intra-arterial and finger tip pulse pressure profiles. *Clin. Sci.*, *106: 365-369, 2004.* 

Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, **Lador F**, Antonutto G, di Prampero P.E, Ferretti G. Capelli C. Correction of cardiac output obtained by Modelflow from finger pulse pressure profiles with a respiratory method in humans. *Clin. Sci. 106: 371-376, 2004*.

**Lador F**, Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, Moia C, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Cardiac output, Systemic  $O_2$  delivery and lung  $O_2$  uptake during moderate intensity exercise transients in men acutely exposed to normobaric hypoxia. *Soumis à Respir Physiol*.

## Table des matières

Remerciements	5
Glossaire	6
Résumé	7

Première partie : Détermination chez l'humain de la cinétique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort.

1. Introduction	8
2. Méthodes	13
2.1 Sujets	13
2.2 Mesures	14
2.3 Critique des mesures	16
2.4 Protocole	24
2.5 Traitement des données	25
2.6 Modèles	26
2.7 Statistiques	28
3. Résultats	29
4. Discussion	37
5. Conclusions	43

Deuxième partie : Etude de la phase I de la dynamique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort chez l'humain en hypoxie normobarique aiguë.

1. Introduction	45
2. Méthodes	46
2.1 Sujets	46
2.2 Mesures	46
2.3 Protocole	48
2.4 Traitement des données	49
2.5 Statistiques	50
3. Résultats	50
4. Discussion	58
5. Conclusions	66

Troisième partie : Etude de la phase II de la dynamique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort chez l'humain en hypoxie normobarique aiguë.

1. Introduction	67
2. Méthodes	68
2.1 Sujets	68
2.2 Mesures	69
2.3 Protocole	70
2.4 Traitement des données	72
2.5 Statistiques	73
3. Résultats	73
4. Discussion	77
5. Conclusions	84

#### Conclusion générale et perspectives

#### Bibliographie

Annexes : Tirés à part des publications

- AI -

**Lador F**, Kenfack M.A, Moia C, Cautero M, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Simultaneous determination of the kinetics of cardiac output, systemic  $O_2$  delivery, and lung  $O_2$  uptake at exercise onset in men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290: R1071–R1079, 2006.

#### - AII -

**Lador F**, Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, Moia C, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Phase I dynamics of cardiac output, systemic O2 delivery, and lung O2 uptake at exercise onset in men in acute normobaric hypoxia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 295(2):R624-32, 2008.

#### - AIII -

Azabji Kenfack M., **Lador F**, Licker M.J, Moia C, Tam E, Capelli C, Morel D, Ferretti G. Cardiac output by model flow method from intra-arterial and finger tip pulse pressure profiles. Clin. Sci., 106: 365-369, 2004.

#### - AIV -

Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, **Lador F**, Antonutto G, di Prampero P.E, Ferretti G. Capelli C. Correction of cardiac output obtained by Modelflow from finger pulse pressure profiles with a respiratory method in humans. Clin. Sci. 106: 371-376, 2004.

94

## Remerciements

J'aimerais exprimer ma gratitude et mon profond respect au Professeur Guido Ferretti. Il m'a transmis, depuis plus de dix ans, sa passion pour la physiologie humaine. Sa rigueur scientifique et sa vision moderne de la science fondamentale en on fait un enseignant exceptionnel et, au-delà d'un humanisme et d'une générosité rares, un modèle. Les cinq années passées dans son laboratoire furent un privilège et nos collaborations futures seront un honneur. Evviva !

*Je remercie le Professeur Denis Morel pour son soutien et son aide précieuse au laboratoire et pendant la direction de thèse.* 

Ces travaux n'auraient probablement pas pu être réalisés sans le talent et la maîtrise technique de Christian Moia.

Le quotidien au laboratoire n'aurait pas eu la même saveur sans le Docteur Marcel « Akema » Azabji dont j'ai eu la chance d'être le collaborateur avant qu'il ne devienne un ami. Nianga !

Vorei anche ringraziare il Professore Carlo Capelli e il suo team. Ma non parlo de'll Inter !

Avec ce manuscrit, un chapitre important de mon existence s'achève. Je remercie le Docteur Chloé Mégevand Lador de l'avoir relu avec autant d'attention et de m'avoir offert son aide pour l'écriture du suivant.



Illustration du rôle des valvules veineuses, argument en faveur de l'existence de la circulation sanguine. Extrait de « Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus », William Harvey, 1628.

# Glossaire

ATP	Adénosine triphosphate
CaO <sub>2</sub>	Concentration artérielle en oxygène
$CO_2$	Dioxyde de carbone
$C\overline{v}O_2$	Concentration en oxygène du sang veineux mêlé
$f_{ m H}$	Fréquence cardiaque
FIO <sub>2</sub>	Fraction d'oxygène dans l'air inspiré
[Hb]	Hémoglobinémie ou taux d'hémoglobine sanguine
[La] <sub>b</sub>	Lactatémie, taux de lactate sanguin ou concentration lactique
$\Delta[La]_b$	Augmentation de la concentration lactique lors de transitions métaboliques
$\overline{P}$	Pression artérielle systémique moyenne
PaCO <sub>2</sub>	Pression partielle artérielle de dioxyde de carbone
PaO <sub>2</sub>	Pression partielle artérielle d'oxygène
PIO <sub>2</sub>	Pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré
PC	Phosphocréatine
$\dot{Q}$ aO <sub>2</sub>	Débit artériel d'oxygène ou distribution systémique d'oxygène
$Q_{ m st}$	Volume d'éjection du ventricule gauche
$\Delta Q_{ m st}$	Augmentation du volume d'éjection lors de la phase I
R <sub>p</sub>	Résistance vasculaire périphérique (ou systémique)
SaO <sub>2</sub>	Saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène
<i>Ϋ</i> CO <sub>2</sub>	Production de dioxyde de carbone à la bouche
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	Prise d'oxygène au niveau pulmonaire

## Résumé

Au début d'un effort sous-maximal à charge constante, la consommation d'oxygène par les muscles augmente pour atteindre un nouvel état stationnaire selon une cinétique classiquement décrite par une fonction monoexponentielle. Parallèlement, on observe une augmentation de la prise d'oxygène au niveau pulmonaire ( $\dot{V}O_2$ ) et de sa distribution systémique ( $\dot{Q}aO_2$ ).

Deux modèles permettant la description de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au début de l'effort ont été proposés :

- Un modèle monoexponentiel qui admet une relation étroite entre la  $\dot{V}O_2$  et la consommation d'oxygène par le muscle.
- Un modèle à deux phases suggérant une dissociation entre la cinétique de la  $\dot{V}O_2$  et celle de la consommation d'oxygène lors des transitions métaboliques.

Dans ce dernier modèle, la première phase, cardiodynamique (Phase I), est liée au changement rapide de débit cardiaque  $(\dot{Q})$  au début de l'effort. Elle précède une deuxième phase, plus lente (Phase II) reflétant l'adaptation métabolique à l'effort.

Nous avons déterminé  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> battement cardiaque par battement cardiaque simultanément à la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> respiration par respiration chez des sujets humains lors de transitions entre le repos et l'effort modéré en normoxie puis en hypoxie afin d'étudier les cinétiques de ces paramètres selon les deux modèles proposés. Les résultats de ce travail suggèrent que la cinétique de ces paramètres répond effectivement à deux phases distinctes en partie liée à la suppression vagale (Phase I) et à l'activation adrénergique (Phase II) au début de l'effort.

Première partie : Détermination chez l'humain de la cinétique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort.

#### 1. Introduction

Au début d'un effort aérobie à puissance constante, la consommation d'oxygène augmente pour atteindre un nouvel état stationnaire proportionnel à la puissance mécanique exercée. Ce nouvel état stationnaire est atteint après environ trois minutes, délai nécessaire à l'accélération du métabolisme oxydatif. Ainsi, la cinétique de l'augmentation de la consommation d'oxygène implique un déficit, aussi appelée « dette d'oxygène », qui apparaît au cours des premières secondes de l'effort (Figure 1).



**Figure 1** : Illustration schématique de l'évolution de la consommation d'oxygène (ligne pointillée rouge) au début d'un effort à charge constante (ligne noire). La zone hachurée représente la dette d'oxygène.

Cette cinétique est classiquement décrite par une équation monoexponentielle semblable à la charge électrique d'un condensateur (Figures 2 et 3)<sup>8, 27, 31</sup>.



**Figure 2** : Illustration de la charge électrique d'un condensateur.



**Figure 3** : Illustration de l'augmentation de la consommation d'oxygène au début de l'effort déterminée sur le muscle gastrocnémien isolé du chien. (Adapté de Di Prampero PE et Margaria R, 1968)<sup>31</sup>.

La dette d'oxygène, permettant une réponse mécanique immédiate, reflète la diminution de la concentration musculaire des éléments phosphates à haute énergie nécessaire à l'accélération du métabolisme oxydatif<sup>8,27,71,76,78</sup>. Au début de l'effort, la diminution de la concentration musculaire de phosphocréatine peut ainsi également être décrite par une équation monoexponentielle<sup>9, 94</sup>. Cette image miroir de l'évolution de la consommation d'oxygène (Figure 4) est probablement la meilleure démonstration de la validité de ce modèle pour la description de la cinétique de la consommation d'oxygène au début d'un effort constant.



**Figure 4**: Evolution de la concentration de Phosphocréatine (PC) mesurée au début d'un effort constant dans le muscle gastrocnémien de sujets sains humains (Tiré de Binzoni et coll. 1992)<sup>9</sup>.

En toute logique, il existe une relation étroite entre la consommation d'oxygène par le muscle et la prise d'oxygène au niveau pulmonaire ( $\dot{V}O_2$ ). A l'état stationnaire, la consommation d'oxygène et la  $\dot{V}O_2$  sont identiques alors que le débit artériel d'oxygène, appelé aussi distribution systémique d'oxygène ( $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>) reste constant (Figure 5). Cette relation étant admise, l'étude de la  $\dot{V}O_2$  a servi de modèle à la compréhension des mécanismes adaptatifs à l'éffort de la consommation d'oxygène par le muscle<sup>27,28</sup>.



*Figure 5* : Illustration de la relation entre la  $VO_2$ , la consommation d'oxygène et la distribution systémique d'oxygène.

Lors des transitions métaboliques, par exemple entre le repos et l'effort, la cinétique de la consommation d'oxygène doit être accompagnée par un transfert adéquat d'oxygène depuis l'air ambiant jusqu'à la mitochondrie. Plusieurs phénomènes, doivent ainsi être observés simultanément :

- 1. Une augmentation de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.
- Une augmentation de Q aO<sub>2</sub> (qui correspond au produit du débit cardiaque (Q) et de la concentration artérielle en oxygène (CaO<sub>2</sub>)) et dont la plus grande partie est dirigée vers le muscle à l'effort.

3. Une augmentation de la diffusion d'oxygène entre le capillaire et la mitochondrie.

Discutant l'applicabilité du modèle monoexponentiel (Figure 6) de la cinétique de la consommation d'oxygène à celle de la  $\dot{V}O_2$  dans les transitions métaboliques, plusieurs auteurs<sup>114,115</sup> ont proposé un modèle alternatif (Figure 7) impliquant deux composantes distinctes :

- Une première phase cardiodynamique (Phase I), rapide, explicable par l'augmentation rapide du débit cardiaque au cours des premières secondes de l'effort.
- Une deuxième phase métabolique (Phase II), plus lente et monoexponentielle, liée aux adaptations métaboliques au sein du muscle squelettique.



**Figure 6**: modèle monoexponentiel de la cinétique de la  $VO_2$  (Adapté de Cerretelli P et coll.  $(1979)^{19}$ .

**Figure 7**: modèle à deux phases de la cinétique de la  $VO_2$  (Adapté de Whipp BJ et coll.  $(1982)^{115}$ .

Dans ce modèle où la relation entre la consommation d'oxygène et la  $\dot{V}O_2$  est réduite à la Phase II, le meilleur argument en faveur d'une composante cardiodynamique initiale de la cinétique de la  $\dot{V}O_2$  provient de l'observation de la cinétique de  $\dot{Q}$ . Celle-ci est en effet beaucoup plus rapide que celle de la  $\dot{V}O_2$  au début d'un effort léger<sup>21,23,34,69,77,121,122</sup>. Ainsi, en admettant que la concentration en oxygène du sang veineux mêlé ( $C\overline{v}O_2$ ) reste stable durant les premières secondes de l'effort, le principe de Fick, qui s'énonce comme suit :

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} * (CaO_2 - C\overline{v}O_2)$$
<sup>(1)</sup>

implique une augmentation rapide de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.

Concernant  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, il peut clairement être suggéré que sa cinétique au début de l'effort léger est plus rapide que celle de  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>. Un sujet sain opérant sur la portion plate de la courbe de dissociation de l'oxygène (Figure 8), on peut en effet admettre que la CaO<sub>2</sub>, dépendant essentiellement de la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène (SaO<sub>2</sub>), soit également inchangée lors de la transition entre le repos et l'exercice.



Figure 8 : Courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Dès lors, la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> doit être dictée par celle de  $\dot{Q}$ , plus rapide que celle de  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>. Une étude se concentrant sur le débit artériel fémoral d'oxygène seul ne montre toutefois une cinétique que très légèrement plus rapide que celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> mesurée au niveau de la jambe<sup>46</sup>. Cependant, la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> au début de l'effort doit encore être déterminée chez l'humain.

Dans cette étude, notre objectif est donc de déterminer pour la première fois et simultanément chez l'humain  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{Q}$  battement cardiaque par battement cardiaque et la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> respiration par respiration. Nous chercherons à montrer au début d'un effort aérobie à charge constante si, au plan systémique :

- 1. La cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est effectivement plus rapide que celle de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.
- 2. La cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> possède les mêmes caractéristiques que celle de  $\dot{Q}$ .

De plus, nous chercherons à déterminer si les changements rapides de  $\dot{Q}$  au début de l'effort permettent d'expliquer la Phase I de la cinétique de  $\dot{V}O_2$  selon un modèle à deux composantes<sup>114,115</sup>.

### 2. Méthodes

## 2.1 Sujets

Six sujets sains et non-fumeurs, âgés en moyenne de  $24.2 \pm 3.2$  ans et pesant  $83.2 \pm 12.5$  kg et ont pris part à l'expérience. Leur consommation maximale d'oxygène déterminée par un test d'effort en normoxie s'établit à  $4.44 \pm 0.56$  l.min<sup>-1</sup> pour une puissance maximale aérobie de  $333 \pm 61$  W. Tous les sujets ont étés informés des procédures, des risques potentiels de l'expérience et ont signé un formulaire de consentement. Cette étude a été approuvée à Genève par le comité d'éthique pour la recherche scientifique.

### 2.2 Mesures

*La*  $\dot{V}$ O2 a été déterminée à la bouche, respiration par respiration, par analyse des gaz respiratoires. Les pressions partielles d'oxygène (O<sub>2</sub>) et de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ont été mesurées en continu par un spectromètre de masse (Blazers Prisma, Balzers, Liechtenstein) et calibrées par un mélange de gaz de composition connue. La ventilation inspiratoire et expiratoire a été mesurée par un débitmètre à ultrason (Spiroson, Ecomedics, Duernten, Suisse) calibré par une seringue de 3 litres. L'alignement des tracés a été ajusté en tenant compte du délai d'acquisition entre le débitmètre et le spectromètre de masse. La  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub> à la bouche ( $\dot{V}$ CO<sub>2</sub>) ont ensuite été calculées en utilisant l'algorithme de Grønlund<sup>42</sup> à l'aide d'un logiciel développé spécifiquement pour l'environnement *Labview*<sup>®</sup>. La fréquence cardiaque (*f*<sub>H</sub>) et la SaO<sub>2</sub> ont été mesurées en continu respectivement par électrocardiographie (Elmed ETM 2000, Augsburg, Allemagne) et par oxymétrie digitale à infrarouge (Ohmeda 2350, Finapres, Madison, Etats-Unis). L'enregistrement continu de la pression artérielle pulsatile a été réalisé par l'intermédiaire d'un manchon digital à pression placé à la main droite (Portapres, TNO, Eindhoven, Pays-Bas) (Figure 9).



Figure 9 : Portapres<sup>®</sup>.

La pression artérielle systémique moyenne ( $\overline{P}$ ) a été calculée par l'intégrale moyenne de chaque profil de pression pulsatile en utilisant le logiciel *Beatscope*<sup>®</sup> (TNO).

Le volume d'éjection du ventricule gauche  $(Q_{st})$  a été déterminé pour chaque battement cardiaque par la méthode *Modelflow*<sup>® 113</sup> appliquée en post-acquisition aux profils de pression pulsatile en utilisant le même logiciel.  $\dot{Q}$  a ensuite été calculé pour chaque battement par le produit de chaque valeur de  $Q_{\rm st}$  par la  $f_{\rm H}$  correspondante. La valeur de  $\dot{Q}$  obtenue pour chaque battement a ensuite été multipliée par un facteur de correction pour tenir compte de l'imprécision de la méthode<sup>3,105</sup>. Pour ce faire,  $\dot{Q}$  a également été mesuré lors des états stationnaires par la méthode respiratoire à l'acétylène en circuit ouvert<sup>5</sup>. En pratique, il a été demandé au sujets de respirer au repos et lors de la septième minute de chaque période d'effort un mélange gazeux contenant 1% d'acétylène et 5% d'hélium pour au moins 20 cycles respiratoires. Pendant cette mesure, l'air inspiré provenait d'une bonbonne de gaz hyperbare à haute précision récolté dans un sac de Douglas de 80 litres. Le débit de gaz était ajusté à la ventilation du sujet. Pour chaque sujet, le coefficient de répartition sanguine pour l'acétylène avait préalablement été déterminé par un spectromètre de masse<sup>75</sup> sur un échantillon de 5 ml de sang veineux. Le facteur de correction spécifique pour chaque sujet a été déterminé en divisant la valeur de  $\dot{Q}$  obtenue par la méthode en circuit ouvert à l'acétylène par les valeurs moyennées obtenues simultanément par la méthode Modelflow<sup>®</sup> au repos et pour chaque niveau d'effort. L'analyse de variance (ANOVA) n'a pas montré d'effet significatif (P > 0.05) de l'effort sur le facteur de correction. Ceci a permi de supposer l'absence de variation significative du facteur de correction au cours des transitions métaboliques entre le repos et l'effort. Ainsi, un facteur de correction moyen a pu être utilisé pour l'ensemble du protocole. Les facteurs de corrections obtenus s'échelonnent de 0.98 à 1.47 (moyenne  $1.264 \pm 0.187$ ).

Les phases d'effort ont été réalisées sur un cyclo-ergomètre à frein électrique (Ergometrics 800S, Ergoline, Bitz, Allemagne). La fréquence de pédalage a été enregistrée et utilisée comme marqueur afin de déterminer précisément le début et la fin de l'exercice. Les

caractéristiques électromécaniques de l'ergomètre ont permis l'application quasi immédiate de la charge de travail (moins de 50 ms).

Tous les signaux ont été digitalisés en parallèle à une fréquence d'acquisition de 100 Hz par un convertisseur A/D à 16 canaux (MP 100, Biopac Systems, Santa Barbara, Etats-Unis) et sauvegardés sur un ordinateur personnel.

L'hémoglobinémie ([Hb]) a été mesurée par une technique photométrique (HemoCue, Angelholm, Suède) sur des prélèvements sanguins de 10  $\mu$ l obtenus par une voie veineuse périphérique placée sur l'avant-bras gauche. La lactatémie ([La]<sub>b</sub>) a été mesurée par une méthode électro-enzymatique (Eppendorf EBIO 666, Hambourg, Allemagne) sur des prélèvements de 20  $\mu$ l provenant de la même voie veineuse périphérique. La composition des gaz artériels a été déterminée par des microélectrodes (Synthesis 10, Instrumentation Laboratory, Milan, Italie) sur des prélèvements de 300  $\mu$ l effectués sur une voie insérée dans l'artère radiale gauche.

#### 2.3 Critique des mesures

La puissance maximale imposée aux sujets (100W) était inférieure à 40% de leur puissance maximale aérobie. De plus, nous n'avons pas observé d'augmentation significative de [La]<sub>b</sub> au cours des phases d'effort (Tableau 3, résultats). En conséquence, l'ensemble des phases d'effort a été réalisé au-dessous du seuil anaérobie, prévenant ainsi l'accumulation lactique lors des transitions métaboliques<sup>17</sup> et l'apparition d'une troisième phase pour la cinétique de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> caractérisée par une augmentation continue de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et de la  $f_{\rm H}^{14,116}$ .

La  $\dot{V}O_2$  a été calculée respiration par respiration selon l'algorithme de Grønlund<sup>47</sup>. Cet algorithme a été validé au repos et à l'effort par une méthode classique de mesure en circuit ouvert et comparé à ceux dérivés des concepts proposés par Auchincloss et ses collaborateurs<sup>2</sup>. Ces algorithmes classiques permettant de déterminer les échanges gazeux pour chaque respiration admettent un volume alvéolaire télé-expiratoire fixe. Ceci a pour conséquence une augmentation de la variabilité de la mesure de  $\dot{V} O_2^{30}$ . Grønlund a pu contourner ce problème en proposant un algorithme de calcul indépendant du volume alvéolaire télé-expiratoire<sup>47</sup>. Il a été démontré que cette méthode permettait d'obtenir à l'état stationnaire des valeurs de  $\dot{V} O_2$  identiques avec une variabilité beaucoup moins importante que par n'importe quel autre algorithme<sup>15</sup>. De plus, une analyse comparative de mesures obtenues par les algorithmes d'Auchincloss lors des transitions entre le repos et l'effort a montré une relation linéaire entre le volume pulmonaire télé-expiratoire et les constantes de temps de la phase II de la cinétique de  $\dot{V} O_2$ . Ceci implique que les mesures issues de ces algorithmes génèrent une altération de la cinétique réelle de  $\dot{V} O_2$  au début de l'effort alors que les constantes de temps déterminées par l'algorithme de Grønlund sont systématiquement plus rapides<sup>18</sup>. Ainsi, l'algorithme de Grønlund offre une plus grande fiabilité de mesure de la  $\dot{V} O_2$  au cours des transitions métaboliques.

 $\dot{Q}$  a été mesuré par application de la méthode *Modelflow*<sup>®113</sup> appliquée aux profils de pression pulsatile obtenus non-invasivement depuis une artère digitale. Cette méthode emploie un modèle non-linéaire à trois éléments (la résistance vasculaire périphérique, l'impédance aortique et la compliance artérielle) dont les constantes ont été établies à partir des caractéristiques élastiques de la paroi d'aortes cadavériques<sup>64</sup>, très différentes de celles des artères périphériques comme en témoignent les aspects différents de leurs ondes de pression<sup>86</sup>. Ceci peut mener à une distorsion du signal intégré par le *Modelflow*<sup>®</sup> et à des erreurs dans le calcul de  $\dot{Q}^{3,42}$ . Cette différence de signal explique possiblement les différences observées pour la mesures de  $\dot{Q}$  à l'état stationnaire entre la méthode *Modelflow*<sup>®</sup>

appliquée sur les profils de pression pulsatile périphérique enregistrés non-invasivement au doigt et une méthode respiratoire par réinhalation de  $CO_2^{53}$ .

Un des enjeux préalables à la réalisation de cette étude concernait donc la fiabilité de la mesure du débit cardiaque déterminé par la méthode  $Modelfow^{(e)}$  appliquée sur des profils de pression obtenus de façon non-invasive par le *Portapres*<sup>(e)</sup>. Pour pouvoir utiliser cette méthode afin d'obtenir une mesure battement par battement de  $\dot{Q}$ , il a donc été nécessaire d'appliquer un facteur de correction déterminé par une mesure indépendante du débit cardiaque au moyen d'une méthode validée à l'état stationnaire. Pour parvenir à faire cela, il a été nécessaire de réaliser des études méthodologiques préalables.

En effets, les auteurs de la méthode *Modelflow*<sup>®</sup> avaient initialement mesuré  $\dot{Q}$  à partir des profils de pressions de l'artère radiale et conclu que les mesures obtenues à ce site étaient suffisamment précises par rapport aux données obtenues à partir de l'aorte<sup>113</sup>. Sur cette base, nous avons donc comparé, au repos et lors d'un effort stationnaire, les valeurs de  $\dot{Q}$  obtenues simultanément en appliquant la méthode *Modelflow*<sup>®</sup> sur des profils de pressions enregistrés invasivement depuis l'artère radiale et non-invasivement au bout du doigt par le système *Portapres*<sup>®</sup>, afin de déterminer si l'origine du site d'enregistrement des profils de pression pulsatile affecte les mesures de  $\dot{Q}$ .

Sur sept sujets sains et non-fumeurs, âgés en moyenne de  $24.0 \pm 2.9$  ans et pesant  $81.2 \pm 12.6$  kg,  $\dot{Q}$  a été déterminé au repos et lors de deux phases d'exercice, à 50 et 100W, sur un cycloergomètre à frein électrique. La voie artérielle a été placée en abord radial gauche par cathétérisme (Seldi Cath 3F, Plastimed, Saint-Leu Lafôret, France) puis équipée d'une tête de pression (Grass-Telefactor, Astro-Med, West Warwick, Etats-Unis) et les manchons photopléthysmographiques (*Portapres*<sup>®</sup>) placés aux troisième et quatrième doigts de la main opposée. Un exemple de tracé d'enregistrement simultané provenant des profils de pression de l'artère radiale et de la photopléthysmographie digitale est représenté sur la Figure 10.



**Figure 10** : Exemple de profils pulsatiles de pression artérielle systémique enregistrés par photopléthysmographie digitale (en bas) et par cathétérisation de l'artère radiale (en haut). Tiré de Azabji KM et coll.  $(2004)^3$ .

On observe effectivement que les valeurs absolues de pressions sont systématiquement supérieures dans le premier cas. De plus, l'aspect des profils de pression est sensiblement différent entre les deux enregistrements. On retrouve ainsi une incision dicrotique plus profonde de même qu'une diminution plus rapide de la pression au cours de la diastole. L'ensemble implique une aire sous la courbe plus petite. Ainsi, les valeurs obtenues pour  $\dot{Q}$  sont systématiquement plus élevées lorsque mesurées par le *Portapres*<sup>®</sup> que par voie intra-artérielle (Tableau 1).

Les valeurs de  $\dot{Q}$  mesurées à partir des données de la voie intra-artérielle ( $\dot{Q}_{pia}$ ) et celles du *Portapres*<sup>®</sup> ( $\dot{Q}_{porta}$ ) pour chaque battement cardiaque sont représentées sur la Figure 11. La droite de régression (y = 1.55x – 3.02, R<sup>2</sup> = 0.640) décrivant la relation confirme que  $\dot{Q}_{porta}$ surestime  $\dot{Q}$  par rapport à  $\dot{Q}_{pia}$  selon une erreur systématique indépendante de l'effort, montrant que les résultats obtenus à partir d'enregistrements non invasifs au bout du doigt doivent être calibrés par une méthode validée indépendante.

		Location of measurement		
		Intra-arterial	Fingertip	
Ps (mmHg)	Rest	152.4 <u>+</u> 16.4	20.4 <u>+</u>  9.3	
	50 W	175.5 <u>+</u> 7.8	$167.0 \pm 33.9$	
	100 W	191.5 <u>+</u> 0.7	$172.0 \pm 24.0$	
P <sub>d</sub> (mmHg)	Rest	96.5 <u>+</u> 14.9	84.0 <u>+</u> 36.8	
	50 W	88.5 <u>+</u> 5.0	77.5 <u>+</u> 33.2	
	100 W	87.4 <u>+</u> 8.2	$78.2 \pm 12.6$	
P <sub>m</sub> (mmHg)	Rest	$122.0 \pm 21.2$	$100.0 \pm 36.8$	
	50 W	116.0 <u>+</u> 9.9	$102.0 \pm 39.6$	
	100 W	113.7 <u>+</u> 1.9	100.5 ± 15.7	
Q (litre · min <sup>−1</sup> )	Rest	6.9 <u>+</u> 0.6	6.6 ± 3.3	
	50 W	10.1 <u>+</u> 1.2	<b>11</b> .2 ± 3.9	
	100 W	11.5 <u>+</u> 1.9	13.4 ± 3.7	

**Tableau 1**: Valeurs de pressions systémiques systolique  $(P_s)$ , diastolique  $(P_d)$ , moyenne  $(P_m)$  et de débit cardiaque mesurées par voie intra-artérielle ou par le manchon digital du Portapres<sup>®</sup> (Fingertip). Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type. Tiré de Azabji KM et coll.  $(2004)^3$ .



**Figure 11**: Représentation de  $Q_{porta}$  en fonction de  $Q_{pia}$ . Tous les battements cardiaques au repos et à l'effort sont rapportés (n = 10048). La droite de régression est en trait plein, la ligne d'identité en pointillé. Tiré de Azabji KM et coll. (2004)<sup>3</sup>.

Nous avons donc vérifié qu'après application d'un facteur de correction issu d'une autre méthode validée de mesure de  $\dot{Q}$ , la méthode  $Modelflow^{\text{(B)}}$  appliquée aux profils de pression acquis par photopléthysmographie digitale permet une estimation fiable de  $\dot{Q}$  au repos et lors de phases d'efforts de différentes intensités. Dans ce but,  $\dot{Q}$  a été estimé à l'état stationnaire au repos et lors d'efforts de différentes intensités simultanément par cette méthode et par une méthode respiratoire de référence.

Sur neuf sujets sains et non-fumeurs, âgés en moyenne de 24.6  $\pm$  3.0 ans et pesant 81.2  $\pm$  12.6 kg,  $\dot{Q}$  a été déterminé au repos et lors des états stationnaires de quatre phases d'exercice à 50, 100, 150 et 200W. Le débit cardiaque de référence a été déterminé par la méthode à l'acétylène en circuit ouvert ( $\dot{Q}_{C2H2}$ )<sup>5</sup>, simultanément à la mesure du débit cardiaque selon la méthode *Modelflow*<sup>®</sup> ( $\dot{Q}_{Modelflow}$ ) appliquée aux profils pulsatiles non-invasifs de pression digitale acquis par les manchons photopléthysmographiques du *Portapres*<sup>®</sup>, positionnés comme décrit plus haut. Le facteur de correction a été déterminé pour chaque sujet par le quotient  $\dot{Q}_{Modelflow}/\dot{Q}_{C2H2}$  à la puissance de 150W. Les facteurs de corrections ainsi obtenus ont ensuite été appliqués à l'ensemble des autres données de  $\dot{Q}_{Modelflow}$ . Les valeurs moyennes de  $\dot{Q}_{Modelflow}$  et  $\dot{Q}_{C2H2}$  sont représentées en fonction de la charge de travail sur la Figure 12. On observe que les droites de régressions présentent une pente similaire mais une ordonnée à l'origine différente, impliquant des valeurs de  $\dot{Q}_{Modelflow}$  systématiquement supérieures à celles de  $\dot{Q}_{C2H2}$ , quel que soit le niveau d'effort. Les quotients  $\dot{Q}_{Modelflow}/\dot{Q}_{C2H2}$  sont présentés dans le Tableau 2.

Une analyse de Bland-Altman appliquée à la comparaison de  $\dot{Q}_{Modelflow}$  en fonction de  $\dot{Q}_{C2H2}$ révèle que, malgré une corrélation linéaire significative (R = 0.784), il y a toutefois une différence (un biais) de 1.83 l.min<sup>-1</sup> avec un écart type (une précision) de 4.11 l.min<sup>-1</sup>.



**Figure 12**: Valeurs moyennes de  $Q_{Modelflow}$  et  $Q_{C2H2}$  à l'état stationnaire en fonction de la charge de travail ainsi que les droites de régression correspondantes. Tiré de Tam E et coll. (2004)<sup>105</sup>.

	$\dot{Q}_{Modelflow}/\dot{Q}_{C_2H_2}$				
Workload (W)	Ratio	S.D.	C.V. (%)		
0	0.69	0.198	28.7		
50	0.72	0.252	35.0		
100	1.02	0.320	31.5		
150	0.97	0.220	22.6		
200	0.96	0.223	23.3		

**Tableau 2** : Valeur moyenne, écart type (S.D.) et coefficient de variation (C.V.) du quotient  $Q_{Modelflow}/Q_{C2H2}$  au repos et pour les différentes charges de travail. Tiré de Tam E et coll. (2004)<sup>105</sup>.

Après application du facteur de correction choisi pour une puissance de 150W (puissance à laquelle le coefficient de variabilité des deux méthodes était le plus petit), on observe (Figure 13) un biais et une précision respectivement ramenés à 0.24 l.min<sup>-1</sup> et 3.48 l.min<sup>-1</sup>.



**Figure 13** : **A**) Valeurs moyennes de  $Q_{Modelflow}$  corrigées pour chaque sujet en fonction de  $Q_{C2H2}$ . La droite de régression est en trait plein, la ligne d'identité en pointillé. **B**) Différences entre  $Q_{Modelflow}$  et  $Q_{C2H2}$  rapportée en fonction de leurs moyennes. Les lignes pointillées représentent 95% de l'intervalle de confiance. Adapté de Tam E et coll. (2004)<sup>105</sup>.

Ces résultats permettent de conclure que, après application d'un facteur de correction par une méthode indépendante, la méthode  $Modelflow^{(B)}$  appliquée aux profils de pression acquis par photopléthysmographie donne une mesure fiable de  $\dot{Q}$  au repos et à l'effort, offrant ainsi une excellente alternative aux mesures invasives pour l'étude dynamique de ce paramètre chez le sujet sain. C'est bien pour cette raison que nous avons choisi de procéder à la mesure simultanée de  $\dot{Q}$  par les méthodes  $Modelflow^{(B)}$  et à l'acétylène et d'appliquer les facteurs de corrections tels que décrits. Après correction, les valeurs de  $\dot{Q}$  obtenues par la méthode  $Modelflow^{(B)}$  appliquée aux profils de pression acquis par photopléthysmographie digitale ont donc pu être utilisées pour l'étude des variations rapides de débit cardiaque lors des transitions métaboliques.

#### 2.4 Protocole

La Figure 14 illustre le déroulement du protocole que chaque sujet a réalisé quatre fois.



Figure 14 : Schéma illustrant le déroulement de l'étude.

Après réalisation des prélèvements sanguins et de la mesure de  $\dot{Q}$  par l'acétylène au repos, 2 minutes de repos supplémentaire ont été observées avant la première phase d'effort à 50W, d'une durée de 10 minutes. La composition des gaz artériels et la [La]<sub>b</sub> ont été mesurées à la cinquième et à la dernière minute de l'exercice.  $\dot{Q}$  a été également mesuré par la méthode à l'acétylène lors de la septième minute de l'exercice. La phase d'effort à 50W a ensuite été suivie d'une phase de 10 minutes de récupération en position assise sur le cyclo-ergomètre au cours de laquelle [La]<sub>b</sub> a été mesurée aux minutes 2, 4 et 6 et la composition des gaz artériels aux minutes 5 et 10. Cette première période de récupération a ensuite été suivie d'une deuxième période d'effort à 100W, d'une durée de 10 minutes, comportant des mesures selon le même schéma avant une nouvelle période de récupération de 10 minutes. Ainsi, la durée totale du protocole était d'environ 50 minutes au cours desquelles [Hb] a été mesurée toutes les minutes, le taux d'hémoglobine ne pouvant pas être mesuré continuellement battement par battement. Chaque sujet ayant réalisé le protocole quatre fois, le moment de la mesure de [Hb] a été décalé de 15 secondes après chaque répétition. Ainsi, au cours des répétitions 1, 2, 3 et 4, la mesure de [Hb] a été réalisée pour chaque répétition la première fois au cours des secondes 0, 15, 30 et 45 puis au secondes 60, 75, 90 et 105 et ainsi de suite jusqu'à la fin de la session expérimentale. Lors de la superposition de 4 répétitions, le décalage imposé à la mesure de [Hb] a permis une description des variations du taux d'hémoglobine toutes les 15 secondes.

#### 2.5 Traitement des données

L'évolution de [Hb] obtenue après superposition des quatre répétitions a été lissée par moyenne mobile sur quatre valeurs afin de réduire la variabilité de la mesure. Une interpolation a ensuite été réalisée par une fonction polynomiale du sixième degré. La  $SaO_2$  a été traitée de la même façon. Les fonctions résultantes, décrivant l'évolution de [Hb] et de la  $SaO_2$  ont été utilisées pour calculer l'évolution de la  $CaO_2$  sur une échelle de temps établie, selon les mesures des profils pulsatiles de pression artérielle systémique, battement par battement selon l'équation

$$CaO_2(t) = SaO_2(t) * [Hb](t) * \sigma$$
 (2)

Où  $\sigma$  (1.34 ml.l<sup>-1</sup>) représente le coefficient physiologique de liaison de l'oxygène à l'hémoglobine et où le temps (t) correspond à celui de chaque battement cardiaque.

Les valeurs mesurées battement par battement de  $f_{\rm H}$ ,  $Q_{\rm st}$ ,  $\overline{P}$  et  $\dot{Q}$  des quatre répétitions ont été alignées temporellement en considérant comme temps zéro celui du début de chaque phase d'effort avant d'être moyennées battement par battement afin d'obtenir un seul fichier moyenné et superposé pour chaque paramètre.  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> a ensuite été calculé battement par battement selon l'équation

$$\dot{Q} aO_2 (t) = \dot{Q} (t) * CaO_2 (t)$$
 (3)

L'évolution battement par battement de la  $R_p$  a été obtenue par la division de chaque valeur de  $\overline{P}$  par la valeur de  $\dot{Q}$  correspondante, supposant que la pression régnant dans l'oreillette droite peut être négligée chez le sujet sain dans le calcul de cette résistance.

Les valeurs de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> mesurées respiration par respiration ont été interpolées sur des intervalles de 1 seconde<sup>63</sup>. Les quatre répétitions ont ensuite été alignées temporellement, comme décrit plus haut et moyennées pour obtenir également une seule série superposée pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.

## 2.6 Modèles

Plusieurs auteurs ont proposé une description monoexponentielle de la cinétique de  $\dot{V}O_2$  au début d'un effort aérobie, reflétant l'augmentation du métabolisme oxydatif en réponse à l'effort. Ce modèle, décrit comme analogue à la charge d'une capacitance<sup>8,31</sup>, admet que la  $\dot{V}$  $O_2$  reflète étroitement la consommation d'oxygène par le muscle. Les cinétiques respectives de  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> peuvent alors être décrites par les équations suivantes :

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_2, ss\left(1 - e^{-kt}\right)$$
 (4a)

$$\dot{Q}(t) = \dot{Q}.ss\,(1 - e^{-kt})$$
(4b)

$$\dot{Q}aO_2(t) = \dot{Q}aO_2,ss\left(1 - e^{-kt}\right) \tag{4c}$$

Où le suffixe ss désigne la valeur moyenne à l'état stationnaire (ou sa différence par rapport au repos) et k la constante de vitesse du paramètre concerné. Notons que k est l'inverse de la constante de temps t.

D'autres auteurs ont émis une hypothèse alternative, plus complexe, au modèle monoexponentiel<sup>6,114</sup> défini comme un modèle à deux phases. Selon ce modèle (Figure 15), une première phase intervenant dans les première secondes de l'effort (phase I), décrite par

Barstow et Molé<sup>6</sup> par une fonction exponentielle, est suivie par une deuxième phase plus lente (phase II), reflétant l'adaptation métabolique du muscle squelettique.



**Figure 15** : Modèle à deux phases pour la description de la cinétique de  $VO_2$  à l'effort. Adapté de Barstow TJ et Molé PA (1987)<sup>6</sup>.

La cinétique de  $\dot{V}O_2$  appliquée à ce modèle au début de l'effort peut être décrite par l'équation

$$VO_2(t) = A_1(1 - e^{-k_1 t}) + H(t - d)A_2(1 - e^{-k_2 (t - d)})$$
(5a)

Où k1 et k2 sont les constantes de vitesse de l'augmentation exponentielle du paramètre concerné ( $\dot{V}$  O<sub>2</sub> dans ce cas) lors des phases I et II respectivement. *d* représente le délai entre les deux phases. *A1* et *A2* représentent l'amplitude de l'augmentation du paramètre au cours de la phase I puis de la phase II respectivement. *H* (*t*-*d*) est la fonction *Heaviside* définie par

$$H(t-d) \begin{cases} 0 \text{ si } t < d \\ \\ 1 \text{ si } t \ge d \end{cases}$$

En appliquant le même modèle à la cinétique de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> au début de l'effort, on obtient

$$\dot{Q}(t) = A_1(1 - e^{-k_1 t}) + H(t - d)A_2(1 - e^{-k_2 (t - d)})$$
(5b)

$$\dot{Q}aO_2(t) = A_1(1 - e^{-k_1 t}) + H(t - d)A_2(1 - e^{-k_2 (t - d)})$$
(5c)

#### 2.7 Statistiques

Les données à l'état stationnaire sont exprimées par leurs moyennes et leurs écart types. Les effets de l'intensité de l'effort sur chaque paramètre ont été analysés par une ANOVA. Un test post hoc de Bonferroni a été utilisé pour déterminer les différences entre paires en admettant une distribution normale des erreurs. Les résultats ont été considérés comme significatifs quand P < 0.05.

Au cours des transitions entre le repos et les différentes phases d'effort, les paramètres caractéristiques de chaque modèle ont été estimés par une procédure pondérée non-linéaire des moindres carrés<sup>16</sup> à partir du logiciel *Labview* (National Instruments, Austin, Etats-Unis). Les éléments caractéristiques des paramètres de chaque modèle ont été validés après inspection visuelle des données. Ces paramètres sont exprimés par leurs moyennes et leurs écart types. Un test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé sur les données appariées

afin :

- d'évaluer les effets de l'effort sur les constantes de temps de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>,  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>.
- de comparer les constantes de temps de ces mêmes paramètres pour chaque niveau d'effort étudié.

Les résultats ont été considérés comme significatifs quand P < 0.05.

La variabilité interpersonnelle et les effets de l'intensité de l'effort sur le facteur de correction appliqué aux mesures de  $\dot{Q}$  battement par battement ont été évalués par un test de Kruskal-Wallis<sup>22</sup>.

## 3. Résultats

Les évolutions temporelles de la  $f_{\rm H}$  et de  $\dot{Q}$  au début des efforts à 50W et 100W sont représentées sur les Figures 16 et 17 respectivement.



**Figure 16**: Evolution temporelle de la fréquence cardiaque  $(f_{\rm H})$  au début d'un effort constant à 50W et 100W. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée de chaque battement cardiaque pour tous les sujets. Le temps 0 correspond au début de l'effort.

**Figure 17**: Evolution temporelle du débit cardiaque (Q) au début d'un effort constant à 50W et 100W. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée de chaque battement cardiaque pour tous les sujets. Le temps 0 correspond au début de l'effort.

Ces paramètres augmentent au début de l'effort pour atteindre un nouvel état stationnaire. Les évolutions temporelles de  $\overline{P}$  et de la  $R_p$  au début des efforts à 50W et 100W sont représentées sur la Figure 18. Au début de l'effort, on observe une diminution brutale de  $\overline{P}$ , suivie par son augmentation rapide, se produisant sur environ 20 secondes. A 100W, cette augmentation est telle que l'on observe un rebond. Après cela, la pression augmente progressivement pour atteindre un nouvel état stationnaire supérieur au repos. La  $R_p$  diminue rapidement au début de l'effort pour atteindre un nouvel état stationnaire inférieur au repos.

La Figure 19 représente la  $f_{\rm H}$  en fonction de  $\overline{P}$  battement par battement. Les valeurs de repos sont localisées dans la partie inférieure gauche du tracé et les valeurs à l'effort dans la partie supérieure droite. Le mode de déplacement du site opérationnel du repos à l'effort est caractérisé par une augmentation rapide de la  $f_{\rm H}$ , corrigeant la baisse soudaine de  $\overline{P}$  au début de l'effort. Ceci se traduit pas un déplacement des points de la relation  $f_{\rm H} - \overline{P}$  vers le haut et la gauche avant le déplacement vers le nouveau site opérationnel du baroréflèxe, dans la partie supérieure droite. La SaO<sub>2</sub> au repos est mesurée à 0.967 ± 0.010, la CaO<sub>2</sub> au repos est mesurée à 192.9 ± 11.4 ml.I<sup>-1</sup>. A l'état stationnaire de l'effort à 50W et 100W, SaO<sub>2</sub> est mesurée à 0.965 ± 0.006 et 0.955 ± 0.011 et CaO<sub>2</sub> à 194.0 ± 7.9 ml.I<sup>-1</sup> et 198.0 ± 8.3 ml.I<sup>-1</sup> respectivement. L'évolution de CaO<sub>2</sub> au cours du temps au début de l'effort à 50W et 100W est représentée sur la Figure 20. La SaO<sub>2</sub> restant inchangée au cours de l'expérience, les variations observées sont liées à celles de [Hb]. Ces changements sont toutefois relativement lents par rapport à ceux observés au cours des transitions entre le repos et les phases d'effort. La composition des gaz artériels, le pH sanguin et la [La]<sub>b</sub> sont représentés dans le Tableau 3. Aucune variation significative n'a été observée pour ces paramètres.



**Figure 18**: Evolution temporelle de la pression artérielle systémique moyenne (P) et de la résistance vasculaire périphérique ( $R_p$ ) au début d'un effort constant à 50W et 100W. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée de chaque battement cardiaque pour tous les sujets. Le temps 0 correspond au début d'un éffort.

Les évolutions temporelles de  $\dot{V}O_2$  et de  $\dot{Q}aO_2$  au début de l'effort à 50W et 100W sont représentées conjointement dans la Figure 21. Pour faciliter la lecture, les données sont exprimées en valeurs relatives où 0% correspond, pour chaque paramètre, à la valeur moyenne de repos et 100% la valeur moyenne pour chacun des niveaux d'effort.  $\dot{Q}aO_2$  et  $\dot{V}$  $O_2$  augmentent à l'effort pour trouver un nouvel état stationnaire. Il apparaît toutefois que le réajustement de  $\dot{Q}aO_2$  soit plus rapide que celui de la  $\dot{V}O_2$ .



**Figure 19**: représentation de la fréquence cardiaque battement par battement  $(f_{\rm H})$  en fonction de la valeur de pression artérielle systémique moyenne (P) correspondante au début d'un effort constant à 50W et 100W. Les valeurs de repos se situent dans le cadrant inférieur gauche. Les valeurs à l'état stationnaire de chaque niveau d'effort se situent dans la partie supérieure droite. La transition s'effectue sur environ 20 battements à 50W et 40 battements à 100W.

Les valeurs à l'état stationnaire (au repos, à 50W et 100W) de  $\dot{Q}$ ,  $Q_{st}$ ,  $f_{H}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>,  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>,  $\overline{P}$  et  $R_{p}$  sont présentés dans le Tableau 4. Les valeurs moyennes de  $\dot{Q}$ ,  $Q_{st}$ ,  $f_{H}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> sont plus élevées à 50W qu'au repos et à 100W qu'à 50W.  $\overline{P}$  est plus élevée à l'effort qu'au repos mais son augmentation étant plus petite que celle de  $\dot{Q}$ , on observe une  $R_{p}$  plus basse à l'effort qu'au repos.

Les paramètres caractéristiques de la cinétique de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> sont reportés dans les Tableaux 5 et 6, respectivement pour le modèle monoexponentiel et le modèle à deux phases. Dans les deux cas de figure, les constantes de temps de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> ne sont pas différentes entre elles mais au moins deux fois plus rapides que celle de  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> (*P* < 0.05).



**Figure 20**: Evolution temporelle de la concentration artérielle en oxygène (CaO<sub>2</sub>), au début d'un effort constant à 50W et 100W, calculée à partir des fonctions décrivant l'évolution temporelle de SaO<sub>2</sub> et [Hb]. Les courbes représentent la valeur moyennée et superposée de tous les sujets. Le temps 0 correspond au début de l'effort.

	рН	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	[La] <sub>b</sub> (mmol.l <sup>-1</sup> )
Renos	7 425 + 0 016	910+39	366+21	$1.32 \pm 0.27$
50W (5min)	$7.412 \pm 0.013$	$89.6 \pm 2.0$	$38.2 \pm 2.5$	$1.18 \pm 0.18$
50W (10min)	$7.417 \pm 0.009$	90.1 ± 1.9	$37.8 \pm 1.0$	$1.11 \pm 0.17$
Récupération (2min)				$1.32\pm0.25$
Récupération (4min)				$1.29\pm0.19$
Récupération (5min)	$7.418\pm0.015$	$88.9\pm3.1$	$37.2 \pm 1.9$	
Récupération (6min)				$1.24 \pm 0.15$
Récupération (10min)	$7.415\pm0.014$	$88.5\pm3.7$	$37.2 \pm 1.6$	$1.09\pm0.17$
100W (5min)	$7.401\pm0.018$	$87.1\pm3.2$	$38.7\pm2.6$	$1.61\pm0.68$
100W (10min)	$7.405\pm0.017$	$87.9 \pm 1.9$	$38.3 \pm 1.9$	$1.56\pm0.71$
Récupération (2min)				$1.50\pm0.39$
Récupération (4min)				$1.43\pm0.31$
Récupération (5min)	$7.417\pm0.009$	$90.2\pm3.4$	$36.7\pm1.6$	
Récupération (6min)				$1.32\pm0.31$
Récupération (10min)	$7.414\pm0.011$	$87.8\pm3.6$	$36.9\pm2.0$	

**Tableau 3** :  $PaO_2$ , pression partielle artérielle d'oxygène;  $PaCO_2$ , pression partielle artérielle de dioxyde de carbone;  $[La]_b$ , lactatémie. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type.

Cha	rge de travail	Repos	50 W	100 W
Ż	(1.min <sup>-1</sup> )	$6.49\pm0.18$	$11.79 \pm 0.22$	$14.47 \pm 0.24$
$f_{\rm H}$	(min <sup>-1</sup> )	$70.7 \pm 1.4$	93.3 ± 1.3	$113.5\pm1.2$
$Q_{ m st}$	(ml)	83.7 ± 2.3	$113.5\pm1.8$	$128.4\pm2.6$
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	(l.min <sup>-1</sup> )	$1.08\pm0.04$	$1.96\pm0.04$	$2.29\pm0.04$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	(l.min <sup>-1</sup> )	$0.56\pm0.05$	$1.45\pm0.07$	$1.74\pm0.06$
$\overline{P}$	(mmHg)	$89.2\pm1.7$	$98.9 \pm 1.1$	$103.0\pm1.2$
$R_{\rm p}$	(unités Wood)	$13.83\pm0.51$	$8.57\pm0.21$	$6.99\pm0.17$

**Tableau 4** : Valeurs à l'état stationnaire des paramètres cardio-pulmonaires pour les différentes charges de travail (repos, 50W et 100W). Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type.

		<b>k</b> (s <sup>-1</sup> )	τ (s)
50W			
	$\dot{Q}$	$0.233\pm0.148$	$6.35\pm4.19$
	$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	$0.200\pm0.131$	$6.89 \pm 4.07$
	$\dot{V} O_2$	$0.061\pm0.008$	$16.57 \pm 1.85$
100W			
	Ż	$0.079\pm0.010$	$12.81 \pm 1.67$
	$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	$0.075\pm0.010$	$13.54 \pm 1.92$
	$\dot{V} O_2$	$0.054\pm0.007$	$18.75\pm2.50$

**Tableau 5** : Cinétiques selon le modèle monoexponentiel. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type. k, constante de vitesse ;  $\tau$ , constante de temps.

		$A_1$	$A_2$	d	<i>k</i> <sub>1</sub>	<i>k</i> <sub>2</sub>	$ au_1$	$ au_2$
		(l.min <sup>-1</sup> )	(l.min <sup>-1</sup> )	(s)	$(s^{-1})$	(s <sup>-1</sup> )	(s)	(s)
50 W								
	Ż	$4.35\pm0.62$	$1.41\pm0.73$	$20.84 \pm 2.78$	$0.381\pm0.130$	$0.589 \pm 0.389$	$3.02\pm1.50$	$2.10\pm1.04$
	$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	$0.69 \pm 0.07$	$0.30\pm0.23$	$22.82\pm7.15$	$0.429\pm0.154$	$0.541\pm0.347$	$2.69 \pm 1.31$	$2.54 \pm 1.48$
	$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	$0.36\pm0.15$	$0.60\pm0.18$	$12.14\pm5.90$	$4.070\pm3.689$	$0.065\pm0.005$	$0.54\pm0.57$	$15.38 \pm 1.15$
100 W								
	Ż	$5.07 \pm 1.01$	$3.03\pm0.33$	$15.70\pm2.15$	$0.380\pm0.166$	$0.136\pm0.062$	$3.10 \pm 1.42$	$8.53 \pm 3.28$
	$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	$0.73 \pm 0.17$	$0.54 \pm 0.11$	$15.65\pm4.20$	$0.875 \pm 1.107$	$0.129\pm0.053$	$2.47 \pm 1.64$	$9.29 \pm 4.60$
	$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	$0.48 \pm 0.14$	$0.82\pm0.18$	$15.55\pm2.86$	$1.319\pm0.782$	$0.061\pm0.006$	$1.40 \pm 1.57$	$16.56 \pm 1.86$

**Tableau 6** : Cinétiques selon le modèle à deux phases. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type.  $A_1$ , amplitude de la phase I;  $A_2$ , amplitude de la phase II; d, délai de la phase II;  $k_1$ , constante de vitesse de la phase I;  $k_2$ , constante de vitesse de la phase II;  $\tau_1$ , constante de temps de la phase I;  $\tau_2$ , constante de temps de la phase II.


**Figure 21** : Evolutions temporelles de la distribution systémique d'oxygène  $(QaO_2)$  battement par battement (petits points) et de la prise d'oxygène pulmonaire  $(VO_2)$  respiration par respiration (gros points) au début d'un effort à charge constante. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée pour tous les sujets. Les données sont exprimées en valeur relative ou 0% correspond au repos et 100% à la valeur moyenne de l'état stationnaire pour chaque niveau d'effort.

#### 4. Discussion

Dans cette étude, nous avons pour la première fois chez l'humain déterminé simultanément  $\dot{Q}$ et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> battement par battement et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> respiration par respiration. Les principales observations faites sont les suivantes :

- La cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> au début d'un effort constant est deux fois plus rapide que celle de  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> et ce quel que soit le modèle descriptif appliqué. Ceci va dans le sens des précédentes observations et confirme les suggestions d'une augmentation rapide de  $\dot{Q}$ au début de l'effort<sup>21,23,34,77,121,122</sup>.
- La cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> possède les mêmes constantes de temps que celle de  $\dot{Q}$ , quel que soit le modèle appliqué. En effet, les oscillations observées pour CaO<sub>2</sub> sont d'une fréquence suffisamment lente pour que ce paramètre puisse être considéré comme inchangé au cours de la première minute de l'effort, comme déjà suggéré<sup>45</sup>. Ceci démontre donc que la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est dictée par celle de  $\dot{Q}$ . Par ailleurs, cette observation affaibli l'hypothèse selon laquelle la cinétique de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> répond à un modèle monoexponentiel au début de l'effort. Elle suggère une possible dissociation entre la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et la consommation d'oxygène au niveau musculaire lors des transitions métaboliques.
- Dans le modèle à deux phases, l'amplitude de la phase I pour Q pourrait expliquer
   l'amplitude de la phase I de la VO2 et confirmer la présence d'une première phase
   cardiodynamique de sa cinétique.

#### Ajustements cardiovasculaires lors des transitions métaboliques

L'augmentation rapide de  $\dot{Q}$  (Figure 17) est la conséquence de l'activation de nombreux mécanismes régulateurs intervenant au début de l'effort. A cet instant, on observe une diminution brutale et marquée de la  $R_p$  (Figure 18) entraînant une augmentation rapide du débit sanguin vers le muscle<sup>38,46,89,106,109</sup>. Les causes de cet effondrement de la  $R_p$  peuvent être multiples, notamment :

- Une vasodilatation dont l'origine peut être myogénique ou neurogénique<sup>60</sup>.
- Un effet de « pompe musculaire » réalisé par les contractions de la musculature squelettique<sup>100</sup>.

Quelle qu'en soit l'origine, la diminution de la  $R_p$  entraîne une diminution de  $\overline{P}$  (Figure 18) qui ne peut être compensée par l'augmentation de la  $f_H$ , essentiellement parce que les valeurs de  $\overline{P}$  sont à ce moment en bordure ou même au-delà de la plage opérationnelle du baroréflèxe.

La correction de  $\overline{P}$  requiert une réponse drastique, incluant un réajustement du baroréflèxe (Figure 19) comme déjà démontré à l'état stationnaire de différentes intensités d'effort<sup>59,79,54,88</sup>. Un tel réajustement pourrait donc avoir pour origine les changements de la  $R_p^{75}$ . La participation d'afférences provenant des récepteurs des muscles squelettiques<sup>87</sup> est aussi possible, tout comme celle d'un mécanisme de régulation centrale capable d'anticiper la réponse cardiodynamique<sup>40</sup>.

L'augmentation rapide de la  $f_{\rm H}$  (Figure 16) s'explique quant à elle par une suppression rapide de l'activité parasympathique (vagale) dirigée vers le cœur alors que l'activité conjuguée des pompes diaphragmatique et musculaire participe à l'augmentation rapide du retour veineux entraînant, par le mécanisme de Frank-Starling, une augmentation du  $Q_{\rm st}^{-96}$ . Ce dernier point est d'importance : l'augmentation rapide de  $\dot{Q}$  serait en effet mécaniquement impossible sans une augmentation simultanée du retour veineux par l'action de la pompe musculaire.

En définitive, le réajustement du baroréflèxe et la suppression de l'activité parasympathique peuvent expliquer une grande partie de la réponse cardiovasculaire à l'effort<sup>32</sup> et dessinent les grandes lignes de la réponse « on/off » de la régulation du système cardiovasculaire et, peutêtre, du système respiratoire à l'effort. En admettant cette hypothèse, la cinétique de  $\dot{Q}$  au début de l'effort devrait être représentée plus justement par un modèle à deux phases plutôt que par un modèle monoexponentiel :

- La phase I, immédiate, serait la conséquence de la conjugaison du réajustement du baroréflèxe, d'une suppression de l'activité vagale et d'une augmentation de la précharge.
- La phase II, plus lente et soumise à un délai, serait le reflet de l'augmentation de l'activité adrénergique (sympathique).

# De la cinétique de $\dot{V}O_2$ et de $\dot{Q}aO_2$

L'application d'un modèle monoexponentiel à la cinétique de  $\dot{V}O_2$  lors des transitions métaboliques trouve sa justification dans l'hypothèse que, tenant compte des variations de la réserve sanguine d'oxygène, sa cinétique au début de l'effort est le reflet de la cinétique de sa consommation. Selon ce modèle, la constante de temps de la  $\dot{V}O_2$  doit donc être semblable à celle de la consommation d'oxygène par le muscle, elle-même image miroir de la diminution de la phosphocréatine musculaire<sup>9</sup>. Ceci a été illustré par des études<sup>27,68</sup> où, rappelons-le, la mesure de  $\dot{V}O_2$  était réalisée au moyen d'algorithmes dérivés des principes développés par Auchincloss<sup>2</sup>. Même si la notion de relation étroite entre la constante de temps de  $\dot{V}O_2$  et celle de la phosphocréatine a été renforcée par les résultats d'une étude centrée sur la réponse à l'effort d'un groupe musculaire de la jambe<sup>93</sup>, les constantes de temps obtenues dans notre étude pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> sont décrites comme plus rapides que celles habituellement observées pour des exercices de même type et de même intensité. Ces constantes de temps sont aussi plus rapides que celles décrites pour la diminution de la concentration de phosphocréatine au début de l'effort<sup>9,29,93</sup>. Bien que ces résultats puissent être liés aux améliorations de la méthode de calcul de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> par l'algorithme de Grønlund<sup>47</sup>, ils suggèrent toutefois une dissociation entre la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et celle de la consommation d'oxygène par le muscle.

Par ailleurs, nous observons des constantes de temps de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> plus rapides que celles de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, suggérant aussi une dissociation des cinétiques et un probable effet précoce de la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> sur celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, impliquant des changements dans l'extraction d'oxygène. Cette hypothèse a été initialement émise par Wasserman et ses collaborateurs<sup>110</sup> puis modélisée par Barstow et Molé<sup>6</sup>. Ces auteurs ont admis des constantes de temps pour le débit cardiaque pulmonaire similaires à celles observées ici pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>.

L'hypothèse de la validité du modèle monoexponentiel pour la description de la cinétique de  $\dot{Q}$  et de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, nécessitant une correspondance étroite entre  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, n'est donc pas confirmée par les résultats de cette étude.

La cinétique de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et celle du débit artériel d'oxygène au niveau de la jambe ont également été analysées selon un modèle monoexponentiel<sup>45</sup>. Bien que l'augmentation à l'effort du débit sanguin au niveau de la jambe soit très rapide<sup>38,50,89,106,109</sup>, les constantes de temps du débit artériel d'oxygène établies n'étaient que très légèrement supérieures que celles de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.

Les constantes de temps de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> que nous proposons sont beaucoup plus rapides que celles déterminées pour le débit artériel d'oxygène au niveau de la jambe. Ceci suggère que le transfert d'oxygène à l'étage musculaire est soumis à des phénomènes différents et indépendants de ceux qui régulent ce débit au niveau systémique. Soutenant notre hypothèse,

une étude récente sur le muscle gastrocnémien isolé du chien<sup>44</sup> montre des constantes de temps identiques pour la cinétique de la  $\dot{V}O_2$ , du débit artériel d'oxygène forcé et de la diminution de la phosphocréatine musculaire.

Les résultats obtenus par le modèle à deux phases montrent une constante de temps pour la phase I de la cinétique de  $\dot{V}O_2$  extrêmement rapide, fonctionnellement instantanée. Ceci correspond à une translation vers le haut pratiquement immédiate de la  $\dot{V}O_2$ , visible dès la première respiration. Les constantes de temps de la phase I de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> sont également très rapides et compatibles avec les effets d'une suppression vagale. Elles ne peuvent pas être considérées différentes de celles de la  $\dot{V}O_2$  en considérant que le délai minimum pour la mesure de ce paramètre est celui qui sépare deux cycles respiratoires. Ainsi, les résultats de cette analyse affinent et soutiennent l'observation d'une relation étroite entre l'augmentation de  $\dot{Q}$  et de la ventilation au début de l'effort<sup>21</sup>.

Pour la phase II, tous les paramètres déterminés à 100W présentent des constantes de temps plus lentes que celles de la phase I. A 50W, les constantes de temps sont aussi rapides que celles de la phase I. Pour les deux niveaux d'effort, les délais d'apparition de la phase II sont identiques pour  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{Q}aO_2$  et  $\dot{Q}$ . Toutefois, les constantes de temps, reflet possible de l'activation sympathique, restent clairement plus rapides pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}aO_2$  que pour la  $\dot{V}O_2$ . Ainsi, la phase II de la cinétique de  $\dot{Q}aO_2$  ne peut que partiellement expliquer celle de la  $\dot{V}$  $O_2$ . Enfin, les constantes de temps de la phase II sont légèrement mais significativement plus rapides que celles déterminées pour le modèle monoexponentiel, conséquence de l'apposition d'un délai avant le début de la phase II. Dans tous les cas, la constante de temps déterminée pour la phase II de la  $\dot{V}O_2$  reste plus rapide que celles décrites dans les études précédentes<sup>6,115</sup> et que celle déterminée pour la diminution de la phosphocréatine musculaire<sup>9,29,93</sup>. Bien qu'il existe ici un possible effet lié à l'amélioration de la méthode de calcul par l'algorithme de Grønlund<sup>47</sup>, ces résultats suggèrent encore une possible dissociation entre la  $\dot{V}O_2$  et la consommation d'oxygène par le muscle.

Pour l'effort à 50W, la phase II n'a pas pu être déterminée par la procédure de calcul pour deux sujets. Dans ce cas, la cinétique de  $\dot{Q}$  a été considérée comme monoexponentielle. Une hypothèse possible est celle que l'augmentation très rapide, quasiment immédiate, du débit cardiaque dans ces cas, absorbe complètement la phase II. Ceci pose la question de l'existence même d'une activation sympathique pour des efforts à basse puissance (10 à 15% de la puissance maximale aérobie). Pour une transition entre le repos et un effort léger, le modèle monoexponentiel pourvu de constantes de temps très rapides pourrait donc offrir une description complète de l'ajustement de la réponse cardiovasculaire.

 $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est le produit de  $\dot{Q}$  par la CaO<sub>2</sub>. Les variations de la CaO<sub>2</sub> observées dans cette étude sont parallèles à celles de [Hb] (Figure 20). Ces variations prennent la forme d'oscillations dont la période varie de 4 à 5 minutes. Ainsi, les effets de ces oscillations induisent une distorsion pratiquement négligeable sur la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>. En effet, l'amplitude de la plus grande oscillation mesurée (20 ml.l<sup>-1</sup>) ne représente qu'une variation de moins de 1% sur le calcul de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>. Les constantes de temps de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> n'étant par ailleurs pas différentes entre elles, nous pouvons conclure que la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est bien dictée par celle de  $\dot{Q}$ lors des transitions métaboliques.

En utilisant le principe de Fick, nous comprenons aussi pourquoi la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> (respectivement de  $\dot{Q}$ ) explique la cinétique de la phase I de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>. Ainsi, dans la mesure où il existe un délai entre la consommation d'oxygène par le muscle et la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>, on peut admettre que la composition gazométrique du sang veineux mêlé reste inchangée au cours des premières secondes de l'effort, impliquant une différence artério-veineuse (CaO<sub>2</sub> –  $C\nabla$ O<sub>2</sub>) également inchangée<sup>6,112</sup>. En conséquence, toute augmentation de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au cours de la phase I est due à la seule augmentation de  $\dot{Q}$ . L'amplitude de la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$  est, en moyenne dans notre étude, de 4.3 l.min<sup>-1</sup> (Tableau 6). Considérant une CaO<sub>2</sub> –  $C\overline{v}O_2$  de 87 ml.l<sup>-1</sup> au repos, cette amplitude devrait correspondre à une augmentation de  $\dot{V}O_2$  de 374 ml.min<sup>-1</sup>. Cette valeur est très voisine de l'amplitude réellement mesurée pour la phase I de la cinétique de  $\dot{V}O_2$  (355 ±148 ml.min<sup>-1</sup>) (Tableau 6). Ceci confirme l'hypothèse émise par Whipp et ses collaborateurs d'une phase I de la cinétique de  $\dot{V}O_2$  entièrement dictée par celle de  $\dot{Q}$ . Cette analyse apporte de surcroît des arguments supplémentaires à la notion d'une dissociation entre la cinétique de  $\dot{V}O_2$  et celle de la consommation d'oxygène par le muscle.

# 5. Conclusions

A l'issue de cette première étude, nous pouvons conclure que :

- La cinétique de  $\dot{Q}$  et de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> au début d'un effort aérobie à puissance constante est plus rapide que celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, confirmant l'hypothèse testée.
- En accord avec le principe de Fick, ceci implique une composante rapide de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.
- En appliquent un modèle à deux phases, on observe que l'amplitude de la phase I de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> est entièrement expliquée par celle de  $\dot{Q}$ .
- La phase II de la cinétique de la VO<sub>2</sub> n'est que partiellement liée à celles de Q et Q
   aO<sub>2</sub>.
- La cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est entièrement dictée par celle de  $\dot{Q}$ .
- Les constantes de temps de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, plus rapide que celle de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> elle-même plus rapide que celle de la consommation d'oxygène par le muscle suggèrent une dissociation entre cette dernière et la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> lors des transitions métaboliques.

Nous formons l'hypothèse que la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au début d'un effort est sous l'influence des réajustements cardiovasculaires systémiques alors que la cinétique de la consommation périphérique d'oxygène est influencée par les processus de régulation métabolique. Ainsi, les deux composantes de la réponse cardiovasculaire à l'effort pourrait refléter la suppression de l'activité parasympathique (phase I) et l'augmentation de l'activité sympathique (phase II). Deuxième partie : Etude de la phase I de la dynamique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort chez l'humain en hypoxie normobarique aiguë.

#### **1. Introduction**

Si le rôle du système nerveux autonome dans le contrôle du système cardiovasculaire à l'effort stationnaire est aujourd'hui bien décrit<sup>41,90,118</sup>, les mécanismes assurant l'adaptation circulatoire à l'augmentation de la  $\dot{V}O_2$  lors des transitions métaboliques ne sont pas clairement élucidés. Les conclusions de notre étude précédente suggèrent toutefois que la cinétique de la  $\dot{V}O_2$  est largement dictée par les mécanismes permettant la réponse cardiovasculaire à l'effort, alors que à la consommation d'oxygène par le muscle est dictée par l'adaptation métabolique.

Fagraeus and Linnarsson<sup>37</sup> ont suggéré que l'adaptation rapide de la  $f_{\rm H}$  à l'effort est liée à une abolition pratiquement immédiate de l'activité vagale sur le nœud sinusal. Ils ont en effet montré que cette adaptation rapide de  $f_{\rm H}$  était abolie chez les sujets ayant reçu un traitement atropinique (vagolytique) alors qu'elle était inchangée sous traitement  $\beta$ -bloquant (propranolol). Ceci nous permet de formuler l'hypothèse du rôle majeur joué par la suppression vagale dans la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>. Si tel est le cas, la phase I doit être abolie ou au moins diminuée dans des conditions où l'activité vagale est réduite. Ce cas de figure se présente en hypoxie normobarique où une réduction de l'activité vagale<sup>12,61</sup> et une augmentation de l'activité sympathique<sup>1,48,61,119,120</sup> ont été décrites.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer simultanément chez des sujets sains humains la phase I de la cinétique de  $f_{\rm H}$ ,  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$  O2 au début d'un effort à charge constante en normoxie puis en hypoxie normobarique aiguë, une telle expérience n'ayant jamais été réalisée par le passé.

#### 2. Méthodes

### 2.1 Sujets

Cinq sujets sains et non-fumeurs, âgés en moyenne de  $24.6 \pm 3.4$  ans, mesurant  $1.79 \pm 0.09$  m et pesant  $82.1 \pm 13.7$  kg ont pris part à l'expérience. Leur consommation maximale d'oxygène déterminée par un test d'effort en normoxie s'établit à  $4.42 \pm 0.62$  l.min<sup>-1</sup> pour une puissance maximale aérobie de  $330 \pm 67$  W. Les valeurs correspondantes en hypoxie sont de  $3.41 \pm 0.83$  l.min<sup>-1</sup> et  $255 \pm 78$  W. Tous les sujets ont étés informés des procédures, des risques potentiels de l'expérience et ont signé un formulaire de consentement. Cette étude a été approuvée à Genève par le comité d'éthique pour la recherche scientifique, respectant la déclaration d'Helsinki.

#### 2.2 Mesures

La  $\dot{V}$ O2 a été déterminée à la bouche, respiration par respiration, par analyse des gaz respiratoires. Les pressions partielles d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> ont été mesurées en continu par un spectromètre de masse (Blazers Prisma, Balzers, Liechtenstein) et calibrées par un mélange de gaz de composition connue. La ventilation inspiratoire et expiratoire a été mesurée par un débitmètre à ultrason (Spiroson, Ecomedics, Duernten, Suisse) calibré par une seringue de 3 litres. L'alignement des tracés a été ajusté en tenant compte du délai d'acquisition entre le débitmètre et le spectromètre de masse. La  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> et la  $\dot{V}$ CO<sub>2</sub> ont ensuite été calculées en utilisant l'algorithme de Grønlund<sup>47</sup> à l'aide d'un logiciel développé spécifiquement pour l'environnement *Labview*<sup>®</sup>.

La  $f_{\rm H}$  et la SaO<sub>2</sub> ont été mesurées en continu respectivement par électrocardiographie (Elmed ETM 2000, Augsburg, Allemagne) et par oxymétrie digitale à infrarouge (Ohmeda 2350, Finapres, Madison, Etats-Unis). En hypoxie, les données de SaO<sub>2</sub> ont été corrigées pour le délai circulatoire entre les poumons et le bout du doigt<sup>67</sup>. L'enregistrement continu de la

pression artérielle pulsatile a été réalisé par l'intermédiaire d'un manchon digital à pression placé à la main droite (Portapres, TNO, Eindhoven, Pays-Bas).

 $\overline{P}$  a été calculée par l'intégrale moyenne de chaque profil de pression pulsatile en utilisant le logiciel *Beatscope*<sup>®</sup> (TNO).

 $Q_{st}$  a été déterminé pour chaque battement cardiaque par la méthode *Modelflow*<sup>® 113</sup> appliquée en post-acquisition aux profils de pression pulsatile en utilisant le même logiciel.  $\dot{Q}$  a ensuite été calculé pour chaque battement par le produit de chaque valeur de  $Q_{st}$  par la  $f_{\rm H}$ correspondante. La valeur de  $\dot{Q}$  obtenue a ensuite été multipliée par un facteur de correction pour tenir compte de l'imprécision de la méthode, comme déjà décrit<sup>3,105</sup>.

Les phases d'effort ont été réalisées sur un cyclo-ergomètre à frein électrique (Ergometrics 800S, Ergoline, Bitz, Allemagne). La fréquence de pédalage a été enregistrée et utilisée comme marqueur afin de déterminer précisément le début et la fin de l'exercice. Les caractéristiques électromécaniques de l'ergomètre ont permis l'application quasi immédiate de la charge de travail (moins de 50 ms).

Tous les signaux ont été digitalisés en parallèle à une fréquence d'acquisition de 100 Hz par un convertisseur A/D à 16 canaux (MP 100, Biopac Systems, Santa Barbara, Etats-Unis) et sauvegardés sur un ordinateur personnel.

[Hb] a été mesurée par une technique photométrique (HemoCue, Angelholm, Suède) sur des prélèvements sanguins de 10  $\mu$ l obtenus par une voie veineuse périphérique placée sur l'avant-bras gauche. [La]<sub>b</sub> a été mesurée par une méthode électro-enzymatique (Eppendorf EBIO 666, Hambourg, Allemagne) sur des prélèvements de 20  $\mu$ l provenant de la même voie veineuse périphérique. La composition des gaz artériels a été déterminée par des microélectrodes (Synthesis 10, Instrumentation Laboratory, Milan, Italie) sur des prélèvements de 300  $\mu$ l effectués sur une voie insérée dans l'artère radiale gauche.

#### 2.3 Protocole

La Figure 22 illustre le déroulement du protocole. Chaque sujet a réalisé quatre fois l'expérience en normoxie puis quatre fois en hypoxie normobarique aiguë ( $F_1O_2 0.11$ , pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré,  $P_1O_2$ , 80 mmHg).



Figure 22 : Schéma illustrant le déroulement de l'étude.  $F_1O_2$ ; Fraction d'oxygène dans l'air inspiré.

En hypoxie, le mélange de gaz inspiré provenait d'une bonbonne de gaz à haute pression et récolté dans un sac de Douglas de 80 litres. La  $F_1O_2$  a été contrôlée en continu sur la voie inspiratoire au plus près de la bouche et le débit de gaz adapté à la ventilation du sujet. Les expériences en hypoxie n'ont débuté qu'après 10 minutes nécessaires à l'équilibre des gaz.

Après réalisation des prélèvements sanguins et de la mesure de  $\dot{Q}$  par l'acétylène au repos, 2 minutes de repos supplémentaire ont été observées avant la première phase d'effort à 50W, d'une durée de 10 minutes. La composition des gaz artériels et [La]<sub>b</sub> ont été mesurées à la cinquième et à la dernière minute de l'exercice.  $\dot{Q}$  a été également mesuré par la méthode à l'acétylène lors de la septième minute de l'exercice. La phase d'effort à 50W a ensuite été suivie d'une phase de 10 minutes de récupération en position assise sur le cyclo-ergomètre au cours de laquelle [La]<sub>b</sub> a été mesurée aux minutes 2, 4 et 6 et la composition des gaz artériels aux minutes 5 et 10. Cette première période de récupération a ensuite été suivie d'une deuxième période d'effort à 100W, d'une durée de 10 minutes, comportant des mesures selon le même schéma avant une nouvelle période de récupération de 10 minutes. Ainsi, la durée totale du protocole était d'environ 60 minutes au cours desquelles [Hb] a été mesurée toutes les minutes, le taux d'hémoglobine ne pouvant pas être mesuré continuellement battement par battement. Chaque sujet ayant réalisé le protocole quatre fois en normoxie puis quatre fois en hypoxie normobarique aiguë, le moment de la mesure de [Hb] a été décalé de 15 secondes après chaque répétition. Ainsi, au cours des répétitions 1, 2, 3 et 4, la mesure de [Hb] a été réalisée pour chaque répétition la première fois au cours des secondes 0, 15, 30 et 45 puis au secondes 60, 75, 90 et 105 et ainsi de suite jusqu'à la fin de la session expérimentale. Lors de la superposition de 4 répétitions, le décalage imposé à la mesure de [Hb] a permis une description des variations du taux d'hémoglobine toutes les 15 secondes.

#### 2.4 Traitement des données

L'évolution de [Hb] obtenue après superposition des quatre répétitions a été lissée par moyenne mobile sur quatre valeurs afin de réduire la variabilité de la mesure. Une interpolation a ensuite été réalisée par une fonction polynomiale du  $6^{eme}$  degré. La SaO<sub>2</sub> a été traitée de la même façon. Les fonctions résultantes, décrivant l'évolution de [Hb] et de la SaO<sub>2</sub> ont été utilisées pour calculer l'évolution de la CaO<sub>2</sub> sur une échelle de temps établie, selon les mesures des profils pulsatiles de pression artérielle systémique, battement par battement, selon l'équation 2.

Les valeurs mesurées battement par battement de  $f_{\rm H}$ ,  $Q_{\rm st}$ ,  $\overline{P}$  et  $\dot{Q}$  des quatre répétitions ont été alignées temporellement en considérant comme temps zéro celui du début de chaque phase d'effort avant d'être moyennées afin d'obtenir un seul fichier moyenné et superposé pour chaque paramètre.  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> a ensuite été calculé, battement par battement, selon l'équation 3. L'évolution battement par battement de la  $R_p$  a été obtenue par la division de chaque valeur de  $\overline{P}$  par la valeur de  $\dot{Q}$  correspondante, supposant que la pression régnant dans l'oreillette droite est négligeable chez le sujet sain.

Les valeurs de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> mesurées respiration par respiration ont été interpolées sur des intervalles de 1 seconde<sup>63</sup>. Les quatre répétitions ont ensuite été alignées temporellement, comme décrit plus haut et moyennées pour obtenir également une seule série superposée pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>. Suivant les conclusions de notre étude précédente, les cinétiques de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>,  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> ont ensuite été décrites selon le modèle à deux phases en appliquant respectivement les équations 5a, 5b et 5c dont seuls les paramètres relatifs à la phase I ont été étudiés ici.

## 2.5 Statistiques

Les données à l'état stationnaire sont exprimées par leurs moyennes et leurs écarts types. Les effets de l'intensité de l'effort et de l'hypoxie normobarique aiguë sur chaque paramètre ont été analysés par un t-test de Student sur les données appariées avant une correction de Bonferroni. Les résultats ont été considérés comme significatifs quand P < 0.025.

Au cours des transitions entre le repos et les différentes phases d'effort, les paramètres caractéristiques de chaque modèle ont été estimés par une procédure pondérée non-linéaire des moindres carrés<sup>16</sup> à partir du logiciel *Labview* (National Instruments, Austin, Etats-Unis) et validés après inspection visuelle des données. Ces paramètres sont exprimés par leurs moyennes et leurs écart types.

#### 3. Résultats

Les valeurs de [Hb],  $SaO_2$  et  $CaO_2$  à l'état stationnaire (au repos, à 50W et 100W) sont présentées, avec la composition des gaz et le pH sanguins dans le Tableau 7.

Charge de Travail		Repos	50 W	100 W
	NORMOXIE			
[Hb]	(g.l <sup>-1</sup> )	$147.4 \pm 10.0$	$149.8\pm9.7$	$153.4\pm10.6$
$SaO_2$		$0.965\pm0.007$	$0.965\pm0.004$	$0.956\pm0.012$
$CaO_2$	$(ml.l^{-1})$	$190.5\pm12.7$	$193.7\pm12.1$	$196.4 \pm 11.6$
pH		$7.41 \pm 0.01$	$7.42\pm0.01$	$7.41\pm0.01$
PaO <sub>2</sub>	(mmHg)	$85.8\pm3.9$	$88.6\pm3.2$	$86.4\pm2.1$
PaCO <sub>2</sub>	(mmHg)	$38.4 \pm 1.6$	$36.8 \pm 1.6$	$37.7\pm2.4$
	HYPOXIE			
[Hb]	$(g.l^{-1})$	$151.9\pm9.3$	$153.1\pm10.8$	$155.5\pm10.9$
$SaO_2$		$0.676 \pm 0.046 *$	$0.608 \pm 0.055 *$	$0.578 \pm 0.075 *$
$CaO_2$	$(ml.l^{-1})$	$137.7 \pm 14.5*$	$121.5 \pm 34.9*$	$121.0 \pm 22.4*$
pН		$7.47\pm0.02*$	$7.48\pm0.02*$	$7.48\pm0.02*$
PaO <sub>2</sub>	(mmHg)	$39.5\pm5.1*$	35.2 ± 3.3*	$33.2\pm2.9*$
PaCO <sub>2</sub>	(mmHg)	31.7 ± 2.2*	$30.9\pm2.3*$	$27.9 \pm 1.9 *$

**Tableau 7**: Oxygène, Hémoglobine et pH sanguin artériel. [Hb], hémoglobinémie; SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène; CaO<sub>2</sub>, concentration artérielle en oxygène; PaO<sub>2</sub>, pression partielle artérielle d'oxygène; PaCO<sub>2</sub>, pression partielle artérielle de dioxyde de carbone. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne à l'état stationnaire  $\pm$  écart type.\*P < 0.025, significativement différent de la valeur correspondante en normoxie.

Les valeurs de SaO<sub>2</sub> et CaO<sub>2</sub> en hypoxie sont inférieures aux valeurs correspondantes en normoxie. Le pH sanguin est plus élevé en hypoxie qu'en normoxie et inchangé par les deux niveaux d'effort. La PaO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub> sont toutes deux inférieures en hypoxie qu'en normoxie où ces valeurs restent inchangées pour les deux niveaux d'effort. En hypoxie, la PaO<sub>2</sub> diminue significativement au cours de l'effort (P < 0.025) alors que la PaCO<sub>2</sub> montre une tendance non significative à la baisse. En normoxie [La]<sub>b</sub> vaut 1.3 ± 0.3 mmol.1<sup>-1</sup> au repos sans changer significativement à l'effort. En hypoxie, cette valeur est de 2.0 ± 0.5 mmol.1<sup>-1</sup> au reporte puis 2.3 ± 0.5 mmol.1<sup>-1</sup> a 50 W (NS). A 100 W, [La]<sub>b</sub> augmente significativement pour

atteindre  $3.7 \pm 1.3 \text{ mmol.l}^{-1}$  à la cinquième minute de l'effort puis  $4.5 \pm 1.7 \text{ mmol.l}^{-1}$  à la fin de l'effort.

Les valeurs moyennes de  $\dot{Q}$ ,  $f_{\rm H}$ ,  $Q_{\rm st}$ ,  $\overline{P}$ ,  $R_{\rm p}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, obtenues à l'état stationnaire (repos, 50W et 100W) sont présentées dans le Tableau 8. Pour toutes les charges de travail,  $f_{\rm H}$ est supérieure en hypoxie qu'en normoxie.  $Q_{\rm st}$  étant le même en normoxie et en hypoxie,  $\dot{Q}$ est systématiquement plus élevé en hypoxie qu'en normoxie. Au repos,  $\overline{P}$  est inférieure en hypoxie qu'en normoxie, cette différence disparaissant à l'effort. En conséquence, les valeurs de  $R_{\rm p}$  sont systématiquement inférieures en hypoxie qu'en normoxie (NS au repos, P < 0.025à 50W et 100 W).  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> n'est pas significativement différent en normoxie et en hypoxie au repos. A 50 W et 100 W,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est inférieur en hypoxie qu'en normoxie. La  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> est identique en hypoxie et en normoxie.

Les évolutions temporelles de  $f_{\rm H}$ ,  $Q_{\rm st}$ ,  $\dot{Q}$ ,  $\overline{P}$  et  $R_{\rm p}$  au cours des 45 premières secondes des efforts à 50 W et 100 W sont représentées dans la Figure 22. En normoxie,  $f_{\rm H}$  présente un état stationnaire dès la fin de la phase I à 50W alors qu'une phase II, plus lente, apparaît clairement après la phase I à 100W. En hypoxie, la contribution de la phase I à la réponse de  $f_{\rm H}$  à l'effort est moindre. L'évolution temporelle de  $Q_{\rm st}$  est semblable en normoxie et en hypoxie. En conséquence, le changement de  $\dot{Q}$  suit essentiellement celui de  $f_{\rm H}$ . L'augmentation de  $\overline{P}$  est modeste et lente en normoxie comme en hypoxie. Au contraire,  $R_{\rm p}$ subit une diminution brutale dont l'amplitude est toutefois inférieure en hypoxie qu'en normoxie.

Charge de travail		Repos	50 W	100 W
	NORMOXIE			
Ż	(1.min <sup>-1</sup> )	$6.84\pm0.20$	$12.06\pm0.30$	$14.88 \pm 0.38$
$f_{ m H}$	(min <sup>-1</sup> )	$74.5\pm1.8$	$98.8 \pm 1.2$	$114.2\pm1.4$
$Q_{ m st}$	(ml)	$93.3\pm2.3$	$122.7\pm2.8$	$131.7\pm3.4$
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	(1.min <sup>-1</sup> )	$1.30\pm0.04$	$2.35\pm0.06$	$2.92\pm0.07$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	(1.min <sup>-1</sup> )	$0.54\pm0.06$	$1.45\pm0.06$	$1.79\pm0.03$
$\overline{P}$	(mmHg)	$90.1 \pm 1.7$	$101.3 \pm 1.3$	$104.3\pm2.5$
R <sub>p</sub>	(unités Wood)	$13.77\pm0.51$	$8.66\pm0.28$	$7.28 \pm 0.28$
	HYPOXIE			
Ż	(l.min <sup>-1</sup> )	$8.58\pm0.37*$	$15.32\pm0.37*$	$19.51\pm0.52*$
$f_{\scriptscriptstyle \mathrm{H}}$	(min <sup>-1</sup> )	87.8 ± 2.1*	$121.6\pm1.6*$	$141.8\pm2.0*$
$Q_{ m st}$	(ml)	97.3 ± 3.4	$126.1\pm2.6$	$136.8\pm3.5$
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	(1.min <sup>-1</sup> )	$1.30\pm0.05$	$1.99\pm0.05*$	$2.38\pm0.06*$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	(1.min <sup>-1</sup> )	$0.60\pm0.10$	$1.37\pm0.13$	$1.89\pm0.11$
$\overline{P}$	(mmHg)	83.6 ± 1.3*	$95.2\pm1.7$	$101.7\pm1.4$
R <sub>p</sub>	(unités Wood)	$10.84\pm0.53$	$6.64 \pm 0.21*$	$5.70\pm0.17*$

**Tableau 8** : Valeurs à l'état stationnaire des paramètres cardio-pulmonaires pour les différentes charges de travail (repos, 50W et 100W) en normoxie et en hypoxie. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type. .\*P < 0.025, significativement différent de la valeur correspondante en normoxie.



**Figure 22**: Evolution temporelle de la fréquence cardiaque  $(f_{H})$ , du volume d'éjection du ventricule gauche  $(Q_{st})$ , du débit cardiaque (Q), de la pression artérielle systémique moyenne (P) et de la résistance vasculaire périphérique  $(R_p)$  au début d'un effort constant à 50W et 100W en normoxie et en hypoxie. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée de chaque battement cardiaque pour tous les sujets. Le temps 0 correspond au début de l'effort. Seules les 45 premières secondes de l'effort sont représentées afin d'offrir une meilleure visibilité de la phase I.

L'évolution battement par battement de la  $f_{\rm H}$  en fonction de  $\overline{P}$  est visible sur la Figure 23. En hypoxie et en normoxie, les valeurs de repos se situent dans la partie inférieure gauche du graphique et les valeurs à l'état stationnaire dans sa partie supérieure droite. Les valeurs de repos et à l'effort en hypoxie se situent toutefois plus haut sur le tracé par rapport aux valeurs de la normoxie. En normoxie et pour les deux charges de travail, le déplacement du point opérationnel du baroréflèxe au début de l'effort est dicté par l'augmentation rapide de la  $f_{\rm H}$ . Ceci est illustré par le petit nombre de battements (de points) nécessaires pour atteindre le nuage de points représentants la relation  $f_{\rm H}$ — $\overline{P}$  au nouvel état stationnaire. Un déroulement semblable est observé en hypoxie, toutefois:

- L'amplitude du déplacement du point opérationnel du baroréflèxe est plus grande qu'en normoxie.
- Le nombre de battements nécessaires à ce déplacement est plus grand en hypoxie (environ 30 et 60 battements à 50W et 100W) qu'en normoxie (environ 20 et 40 battements).



**Figure 23** : Représentation de la fréquence cardiaque battement par battement  $(f_{H})$  en fonction de la valeur de pression artérielle systémique moyenne (P) correspondante au début d'un effort à 50W et 100W en normoxie et en hypoxie. Les valeurs de repos se situent dans le cadrant inférieur gauche. Les valeurs à l'état stationnaire de chaque niveau d'effort se situent dans la partie supérieure droite.

Comme nous l'avons souligné dans l'expérience précédente, les changements de la  $CaO_2$  en normoxie suivent ceux de l'[Hb]. En effet, dans cette condition, la  $SaO_2$  reste stable lors des transitions métaboliques entre le repos et l'effort modéré. Ce n'est pas le cas en hypoxie où les variations de  $SaO_2$  sont significatives lors de ces transitions et où le nouvel état stationnaire de la  $CaO_2$  est atteint environ deux minutes après le début de l'effort.



**Figure 24** : Evolutions temporelles de la prise d'oxygène au niveau pulmonaire (VO<sub>2</sub>) et de la distribution systémique d'oxygène (QaO<sub>2</sub>) au début d'un effort constant à 50W et 100W, en normoxie et en hypoxie. Chaque point représente la valeur moyennée et superposée de chaque battement cardiaque pour tous les sujets. Le temps 0 correspond au début de l'effort. Seules les 45 premières secondes de l'effort sont représentées afin d'offrir une meilleure visibilité de la phase I.

Les évolutions temporelles de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au début de l'effort à 50 W et 100 W sont représentées dans la Figure 24. Il apparaît que les changements de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> sont semblables en normoxie et en hypoxie alors que ceux de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> sont beaucoup plus lents en hypoxie qu'en normoxie, faisant disparaître la différence entre les deux cinétiques.

		$A_1$	$ au_1$	$A_1$	$ au_1$
		(l.min <sup>-1</sup> )	(s)	(1.min <sup>-1</sup> )	(s)
		50 W	50 W	100 W	100 W
Ż	Ν	$4.57\pm0.61$	3.14 ± 1.91	$5.24 \pm 1.26$	3.39 ± 1.66
	Н	$2.52 \pm 0.90*$	$1.57 \pm 0.64*$	3.71 ± 1.75*	$5.75\pm4.09^{\$}$
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	Ν	$0.70\pm0.07$	$2.81 \pm 1.43$	$0.72\pm0.19$	$2.38 \pm 1.81$
	Н	$0.38\pm0.16*$	$2.20\pm0.86$	$0.36\pm0.08*$	$3.22 \pm 1.61$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	Ν	$0.39\pm0.14$	$0.55\pm0.58$	$0.52\pm0.11$	$1.56 \pm 1.68$
	Н	$0.35\pm0.07$	$2.36\pm0.59$	$0.45\pm0.17$	$3.14\pm0.68$
<i>f</i> H	N	$22.44\pm3.00$	$2.82 \pm 1.31$	$22.92\pm9.45$	$2.64 \pm 2.11$
	Н	$14.50 \pm 5.59*$	$2.08 \pm 1.88$	$20.72 \pm 13.29$	$4.46 \pm 2.26^{*\$}$

**Tableau 9** : Cinétiques de la phase I selon le modèle à deux phases. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type.  $A_I$ , amplitude de la phase I;  $\tau_I$ , constante de temps de la phase I; N, normoxie ; H, hypoxie; \*, significativement différent de la valeur correspondante en normoxie (P < 0.05);  $^{\$}$ , valeur à 100W significativement différente de la valeur correspondante à 50W (P < 0.05).

Les paramètres caractéristiques décrivant la cinétique de la phase I de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>,  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> et  $f_{\rm H}$  sont représentés dans le Tableau 9. Pour la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, l'amplitude ( $A_1$ ) est identique en normoxie et en hypoxie alors qu'elle est beaucoup plus petite en hypoxie pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>. Pour les deux conditions,  $A_1$  est identique à 50W et 100W. Pour  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>,  $\tau_1$  n'est pas affectée par l'hypoxie alors qu'elle est plus petite pour  $\dot{Q}$  en hypoxie à 50W mais pas à 100W. Concernant la  $f_{\rm H}$ ,  $A_1$  est plus petite en hypoxie qu'en normoxie à 50W mais pas à 100W. En normoxie et en hypoxie,  $A_1$  est identique à 50W et à 100W.  $\tau_1$  est plus grande en hypoxie qu'en normoxie à 100W mais pas à 50W. En hypoxie,  $\tau_1$  est significativement plus grande à 100W qu'à 50W.

#### 4. Discussion

Cette étude a été réalisée afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle la suppression de l'activité vagale détermine la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au début de l'effort. Cette hypothèse implique une disparition ou une diminution en hypoxie normobarique aiguë de la phase I décrite en normoxie. Nous observons que l'amplitude de cette phase ( $A_1$ ) pour la cinétique de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> au début d'un effort à charge constante est plus petite dans cette condition où une réduction de l'activité vagale<sup>12,61</sup> et une augmentation de l'activité sympathique sont suggérées<sup>48,61,119,120</sup>. Par contre, nous n'observons pas de changement pour les constantes de temps ( $\tau_1$ ) de ces paramètres. Enfin, aucune différence n'est visible pour les caractéristiques de la phase I de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>. La réduction de l'amplitude de la phase I est donc compatible avec le concept d'un effet moindre de la suppression vagale, déjà diminuée par l'hypoxie, au début de l'effort.

#### Données à l'état stationnaire

L'augmentation de l'activité sympathique sur le cœur en hypoxie aiguë<sup>48,49,95,98</sup> possiblement par la stimulation des chémorécepteurs périphériques<sup>49</sup> permet probablement d'expliquer les valeurs de  $f_{\rm H}$  plus élevées en hypoxie qu'en normoxie au repos et à n'importe quel niveau d'effort. L'hypoxie n'affectant pas  $Q_{\rm st}$ , cette augmentation de  $f_{\rm H}$  induit celle de  $\dot{Q}$ , comme déjà démontré dans plusieurs travaux<sup>1,50,104</sup>. Les résultats de notre étude (voir Tableau 8) sont en accord avec cette démonstration.

En hypoxie, une augmentation de l'activité sympathique, si elle est aussi dirigée vers les vaisseaux périphériques, devrait induire une vasoconstriction dont la conséquence est une augmentation de  $R_p$ . Toutefois, ce n'est pas vérifié dans notre étude puisque (voir Tableau 8)  $R_p$  est plus basse en hypoxie qu'en normoxie, au repos et lors des deux niveaux d'effort étudiés. Ceci s'explique par l'augmentation de  $\dot{Q}$  alors que  $\overline{P}$  reste inchangée. Bien que peu

d'auteurs se soient penchés sur l'étude de  $R_p$  en hypoxie, il a été possible de recalculer ce paramètre à partir des données de travaux antérieurs<sup>,50,104</sup>. Les valeurs obtenues sont cohérentes avec nos résultats. De plus, l'augmentation de l'activité sympathique en hypoxie<sup>35</sup> n'est pas accompagnée d'une augmentation mais d'une diminution de la résistance des vaisseaux de la jambe au repos<sup>49</sup>.

Cette contradiction apparente peut être expliquée par une des hypothèses suivantes :

- L'hypoxémie crée un effet sympatholytique en réduisant la sensibilité et en élevant le seuil d'activation des récepteurs vasculaires sympathiques. Cette hypothèse a pourtant été récemment contredite par la démonstration que la réponse vasculaire à la tyramine n'est pas réduite en hypoxie<sup>117</sup>.
- L'hypoxémie impose un stimulus vasodilatateur à la circulation périphérique<sup>25</sup>.
- L'intensité et la qualité des stimuli sympathiques sont variables selon les organes cibles en hypoxie.

Ces deux dernières hypothèses sont soutenues par l'observation d'une vasodilatation conduite par la voie  $\beta_2$ -adrénergique dans le muscle squelettique au repos en hypoxie<sup>111</sup>. Les mécanismes périphériques sensibles à l'oxygène pourraient être impliqués. Ainsi, selon Stamler et ses collaborateurs<sup>103</sup>, la conformation prise par l'hémoglobine réduite détermine une augmentation de la concentration sanguine de monoxyde d'azote (NO) dont les effets vasodilatateurs sont bien connus. Cette proposition est toutefois contredite par Weisbrod et ses collaborateurs<sup>111</sup> qui n'ont pas montré de réduction de cette vasodilatation hypoxique après inhibition de la NO-synthase. D'autres mécanismes liés à la SaO<sub>2</sub> ont été suggérés, impliquant une vasodilatation dirigée par l'adénosine triphosphate (ATP)<sup>74</sup>. Toujours est-il qu'il n'existe pas encore de description claire des mécanismes menant à la diminution de la  $R_p$  en hypoxie.

### Cinétique de la phase I

L'hypothèse du rôle de la suppression vagale dans la phase I repose essentiellement sur les observations de la  $f_{\rm H}$  dont la cinétique au début de l'effort est ici similaire à celle décrite dans d'autres études<sup>7,37,82,101</sup>. De plus, la composante rapide de la cinétique de la  $f_{\rm H}$  au début de l'effort :

- est abolie après traitement vagolytique<sup>37</sup>.
- n'est pas trouvée chez les patients récipiendaires d'une transplantation cardiaque et dont les afférences du système nerveux autonome ont été sectionnées lors de l'acte chirurgical<sup>4,45,85</sup>.

Pour étendre cette hypothèse à la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, nous devrions être capables de démontrer que lorsqu'il existe une atténuation de l'activité vagale, comme cela est décrit en hypoxie normobarique aiguë<sup>61</sup>, la phase I devrait être réduite ou disparaître pour chacun de ces paramètres. En réalité, nos données montrent que l'hypoxie provoque une diminution significative, sans l'abolir, de l'amplitude de la phase I ( $A_1$ ) de  $\dot{Q}$  et de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> (Tableau 9) à 50W et à 100 W et de la  $f_{\rm H}$  à 50 W. Par ailleurs, l'hypoxie n'a pas d'influence visible sur les constantes de temps ( $\tau_1$ ) dont les valeurs très basses sont restées globalement stables. Nous n'avons noté qu'une réduction pour  $\dot{Q}$  à 50W et une augmentation pour  $f_{\rm H}$  a 100W. Ceci suggère que :

- Les valeurs de  $\tau_1$  en hypoxie sont compatibles avec une abolition vagale rapide comme initialement proposé par Fagraeus et Linnarsson en normoxie<sup>37</sup>.
- L'abolition vagale est de plus petite amplitude en hypoxie qu'en normoxie parce qu'il existe une plus grande activité vagale dans ce dernier cas.

- Le déroulement temporel de la suppression vagale, donc de ses effets, est fixe et invariable.

La persistance d'une phase I de plus petite amplitude suggère que:

- L'hypoxie ne permet pas une suppression complète de l'activité vagale au repos, de telle sorte qu'il existe encore une forme de « réserve de suppression » au début de l'effort, ce qui pourrait être le cas pour la *f*<sub>H</sub>.
- Il existe d'autres phénomènes participant à la phase I, comme en témoigne l'absence de variation observée pour la phase I de la cinétique de Q<sub>st</sub> en hypoxie (voir Figure 22).

En l'absence d'un modèle prédéterminé pour la description de la cinétique de  $Q_{st}$ , nous n'avons pas appliqué le modèle à deux phases aux données obtenues pour ce paramètre. Toutefois, nous avons évalué pour  $\dot{Q}$  sa contribution à  $A_1$  de la façon suivante : puisque  $\dot{Q}$ est le produit de la  $f_{\rm H}$  et de  $Q_{\rm st}$ , la valeur absolue de  $\dot{Q}$  au pic de la phase I peut être décrit selon l'équation

$$\dot{Q} \pm \Delta \dot{Q} = (_{fH} \pm \Delta f_{H}) * (Q_{st} \pm \Delta Q_{st})$$
(6)

où  $\dot{Q}$ ,  $f_{\rm H}$  et  $Q_{\rm st}$  sont les valeurs au repos et  $\Delta \dot{Q}$ ,  $\Delta f_{\rm H}$  et  $\Delta Q_{\rm st}$  représentent leurs augmentations respectives au cours de la phase I, soit  $A_1$ . Les solutions de cette équation pour  $\Delta Q_{\rm st}$  nous permettent d'obtenir une estimation de l'amplitude attendue pour l'augmentation de  $Q_{\rm st}$ nécessaire à la description de l'augmentation observée pour  $\dot{Q}$ . A 50 W,  $\Delta Q_{\rm st}$  vaut 23.9 ± 10.5 ml et 14.7 ± 7.1 ml en normoxie et en hypoxie respectivement. Les valeurs correspondantes à 100 W sont 33.1 ± 9.3 ml et 24.2 ± 21.2 ml. Pour les deux niveaux d'effort et bien que présentant une plage de variations large,  $\Delta Q_{st}$  n'est pas différent en hypoxie et en normoxie (P > 0.1), suggérant que, contrairement à  $f_{\rm H}$ , l'amplitude de l'augmentation de  $Q_{st}$ lors de la phase I ne varie pas entre la normoxie et l'hypoxie. Dans ce cas :

- Si la réduction de A<sub>1</sub> pour f<sub>H</sub> en hypoxie est due à une plus petite réduction de l'activité vagale, le même phénomène doit être observé pour la composante A<sub>1</sub> de la phase I de la cinétique de Q.
- Les changements de  $Q_{st}$  sont indépendants des mécanismes liés à la suppression vagale. Par exemple, la phase I de  $\dot{Q}$  n'est pas clairement identifiable chez des sujets en position de décubitus dorsal<sup>58,66</sup>. Les particularités de cette position sont en effet que l'activité vagale est plus importante qu'en position érigée<sup>58,85</sup> et que le volume sanguin central est augmenté<sup>54,66,102</sup>. Ce dernier point affecte l'effet de pompe musculaire permettant l'augmentation du retour veineux, altérant l'action du mécanisme de Frank-Starling. Dans notre étude, l'effort est produit en position assise sur le cycloergomètre. Dans cette posture, l'augmentation du retour veineux au début de l'effort est très probablement semblable en normoxie et en hypoxie, entraînant les mêmes effets sur la cinétique de  $Q_{st}$ .

En normoxie et en hypoxie, les constantes de temps ( $\tau_1$ ) de la cinétique de la phase I de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> sont extrêmement rapides, fonctionnellement instantanées. Comme nous l'avons déjà montré lors de la première étude en normoxie, ceci correspond à une translation vers le haut pratiquement immédiate de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>, visible dès la première respiration. Les  $\tau_1$  de la phase I de de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> sont semblables à celles de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, également très rapides, et compatibles avec les effets d'une suppression vagale. Elles ne peuvent pas être considérées différentes entres elles considérant que le délai minimum pour la mesure de ce paramètre pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> est celui qui sépare deux cycles respiratoires. Ce résultat suggère que la phase I de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> est imposée par celle de  $\dot{Q}$ . A nouveau, dans la mesure où il existe un délai entre la consommation d'oxygène par le muscle et la  $\dot{V}O_2$ , on peut admettre que la composition gazométrique du sang veineux mêlé reste inchangée au cours des premières secondes de l'effort. Ainsi, CaO<sub>2</sub> –  $C\overline{v}O_2$  reste inchangée de celle existant au repos<sup>6</sup>. En conséquence, toute augmentation de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au cours de la phase I est due à la seule augmentation de  $\dot{Q}$ . En normoxie, l'amplitude de la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$  est, en moyenne dans cette étude, de 4.57 l.min<sup>-1</sup> (voir Tableau 9). Considérant une CaO<sub>2</sub> –  $C\overline{v}O_2$  de 79 ml.l<sup>-1</sup> au repos, cette amplitude devrait correspondre à une augmentation de  $\dot{V}O_2$  de 360 ml.min<sup>-1</sup>. Cette valeur est très voisine de l'amplitude réellement mesurée pour la phase I de la cinétique de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> (390 ± 140 ml.min<sup>-1</sup>). En hypoxie,  $A_1$  vaut 2.52 l.min<sup>-1</sup> pour une CaO<sub>2</sub> –  $C\overline{v}O_2$  de 70 ml.l<sup>-1</sup>. L'augmentation de la  $\dot{V}O_2$  doit être de 180 ml.min<sup>-1</sup> alors qu'elle est mesurée à 350 ± 70 ml.min<sup>-1</sup>. Malgré une différence notable, ces deux valeurs ne sont pas significativement différentes entre elles. Ceci est probablement lié au plus grand coefficient de variabilité des données en hypoxie. Ainsi, les résultats de cette analyse suggèrent que pour la phase I de la cinétique de la  $\dot{V}O_2$ ,  $A_1$  est bien la conséquence de l'augmentation rapide de  $\dot{Q}$ , confirmant l'hypothèse d'une phase cardiodynamique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> lors des transitions métaboliques<sup>116</sup>.

#### A propos du réajustement du baroréflèxe

Au repos en normoxie,  $\overline{P}$  vaut 90 mmHg et la  $f_{\rm H}$  74.5 min<sup>-1</sup>. Nous admettons que ces valeurs correspondent au point central de la plage opérationnelle du baroréflèxe des sujets étudiés<sup>90</sup> et que le gain maximal de cette plage corresponde à ce qui a déjà été décrit<sup>81</sup>. Il est alors possible de construire pour ces sujets la courbe de réponse du baroréflèxe au repos (Figure 25). En plaçant le point correspondant à l'hypoxie, on constate qu'il se trouve sur la même courbe

théorique. Ceci est dû à la diminution de  $\overline{P}$  induite par la vasodilatation périphérique à laquelle les sujets répondent par une augmentation de la  $f_{\rm H}$ . Ceci soutient la notion d'un rôle déterminant de la vascularisation périphérique dans l'ajustement du baroréflèxe chez l'humain au repos<sup>36,80</sup>. Si l'hypoxémie induit réellement une vasodilatation périphérique par une stimulation  $\beta_2$ -adrénergique, nous pouvons alors proposer un rôle joué par les chémoréflexes périphériques dans le déplacement du point opérationnel du baroréflèxe en hypoxie.

L'effort provoque un déplacement de la courbe opérationnelle du baroréflèxe vers le haut et vers la droite<sup>90</sup>. Ce phénomène fait partie de la réponse cardiovasculaire rapide au début de l'effort. Le réajustement du baroréflèxe comporte en effet une phase rapide (Figures 19 et 23) réalisée en quelques battements cardiaques au cours de la phase I et parallèle aux changements rapides de  $R_p$ . Cependant, le réajustement dynamique du baroréflèxe implique un plus grand nombre de battements en hypoxie. Si la suppression vagale définit la phase I de la cinétique de la  $f_{\rm H}$ , alors elle doit contribuer également au déplacement rapide vers le haut de la courbe du baroréflèxe. La diminution de l'activité vagale en hypoxie doit toutefois rendre son impact moins important dans cette condition. La Figure 25 montre aussi les courbes théoriques du baroréflèxe pour les efforts stationnaires à 50W et 100W telles que décrites par plusieurs auteurs<sup>79,80,84,88</sup>. Les points expérimentaux correspondants sont déplacés vers le haut et la droite par rapport à ces courbes, suggérant un réajustement plus intense du baroréflèxe. De plus, la pente de la droite reliant les points expérimentaux en normoxie et en hypoxie est plus importante, définissant un gain plus important que celui prévu théoriquement, comme si ces points appartenaient à une courbe différente. Rappelons qu'un effort à 50W en hypoxie correspond à une puissance relative plus importante dans la mesure où la puissance maximale aérobie est diminuée impliquant un rôle plus important de la composante chimique de la réponse en pression à l'effort<sup>90</sup>. Les données présentées ici ne permettent pas de distinguer les rôles joués respectivement par une commande centrale ou périphérique dans le réajustement du baroréflexe<sup>90</sup>.



Figure 25 : Courbe de réponse du baroréflèxe au repos et à l'effort stationnaire. La fréquence cardiaque  $(f_H)$  est exprimée en fonction de la pression artérielle systémique moyenne (P). Les courbes théoriques du baroréflèxe sont reportées au repos (trait noir), à l'effort de 50W (trait gris) et à l'effort de 100W (trait pointillé). La courbe de repos a été tracée en utilisant la valeur de P au repos comme point définissant le site opérationnel et en admettant que 1) le site opérationnel d'un sujet au repos correspond au point central<sup>85</sup> et que 2) le gain maximal du baroréflèxe et sa plage opérationnelle est semblable à celle décrite dans la littérature<sup>76</sup>. Les deux courbes à l'effort sont construites en déplaçant la courbe de repos selon le mouvement moyen énoncé dans la littérature<sup>74,75,79,83</sup> et supposant que le gain du baroréflèxe ne change pas à l'effort. Les valeurs à l'état stationnaire au repos (points noirs), à 50W (points gris) et à 100W (ponts blancs) en normoxie et en hypoxie sont représentées. Au repos, le point correspondant à l'hypoxie est déplacé en haut et à gauche, tel que prédit par la courbe théorique. A l'effort, les points ne correspondent pas aux tracés théoriques mais sont déplacés vers le haut et la droite.

#### 5. Conclusions

Les résultats de cette étude nous permettent de tirer les conclusions suivantes:

- La phase I de la cinétique de la  $f_{\rm H}$  n'est pas complètement abolie en hypoxie, le plus probablement en raison d'une suppression incomplète de l'activité vagale.
- Le réajustement du baroréflèxe reste très rapide, se réalisant essentiellement au sein de la phase I résiduelle.
- $\Delta Q_{st}$  est inchangé car l'augmentation du retour veineux par l'action de la pompe musculaire est inchangée.
- La conjugaison d'une diminution de  $A_1$  pour la  $f_{\rm H}$  et de l'absence de changement pour  $\Delta Q_{\rm st}$  est à l'origine de la diminution de  $A_1$  pour  $\dot{Q}$ .
- Le facteur déterminant la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$  au début de l'effort est aussi responsable de la phase I de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>.

Ainsi, cette étude n'apporte qu'une confirmation partielle que la suppression vagale est à l'origine de la phase I de  $\dot{Q}_{a}O_{2}$  et de la  $\dot{V}O_{2}$  dans la mesure où la phase I n'est que partiellement abolie. Bien que la diminution de  $A_{1}$  pour la  $f_{H}$  soit attribuable à une diminution de l'effet de la suppression du tonus vagal en hypoxie, la cinétique de  $Q_{st}$  n'est pas affectée par cette condition. Ceci tend à confirmer que la phase I de la cinétique de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}_{a}O_{2}$  en réponse à l'effort possède deux origines :

- Neurale par la suppression de l'activité vagale.
- Mécanique par l'augmentation du retour veineux sous l'action de la pompe musculaire.

Troisième partie : Etude de la phase II de la dynamique du débit cardiaque, de la distribution systémique d'oxygène et de la prise d'oxygène pulmonaire au début de l'effort chez l'humain en hypoxie normobarique aiguë.

#### 1. Introduction

La phase II du modèle proposé par Whipp et ses collaborateurs<sup>115</sup> pour la description de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> au début d'un effort à charge constante est classiquement attribuée à l'adaptation métabolique du muscle squelettique en réponse à cet effort<sup>27,46,107,114,115</sup>. Comme nous l'avons vu, ce concept est renforcé par la démonstration, dans notre première étude, de la dissociation entre la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et celle de  $\dot{Q}$ .

La phase II de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> implique un délai entre la consommation d'oxygène par le muscle et la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> illustré par la constance de la  $C\overline{v}$ O<sub>2</sub> au cours de la phase I<sup>6,112</sup>. Lorsque le sang veineux provenant du muscle au travail arrive au poumons,  $C\overline{v}$ O<sub>2</sub> commence à diminuer, indiquant le début de la phase II.



**Figure 25** : Illustration du délai entre le changement de la concentration en oxygène du sang veineux mêlé  $(CvO_2)$  due à un changement de consommation d'oxygène par le muscle et la prise d'oxygène par le poumon  $(VO_2)$ .

Bien que l'hypoxie provoque une diminution de la  $CaO_2$ ,  $\dot{Q} aO_2$  est pourtant maintenu au cours d'un effort sous-maximal notamment grâce à la compensation offerte par l'augmentation de  $\dot{Q}^1$ . Ceci doit permettre de réduire le délai entre le muscle et les poumons et de provoquer une anticipation de la phase II de la  $\dot{V}O_2$  et de  $\dot{Q} aO_2$ . De plus, la réduction de la réserve sanguine d'oxygène pourrait altérer  $\tau_2$  pour ces deux paramètres<sup>27</sup>, plusieurs études ayant montré que, pour différentes charges de travail, l'hypoxie ralentit la cinétique de la  $\dot{V}O_2^{33,55}$  alors que l'hyperoxie semble l'accélérer<sup>70</sup>. Ceci illustre notre compréhension incomplète de la dynamique de la phase II de la  $\dot{V}O_2$ .

Notre hypothèse est que les cinétiques de la phase II de la  $\dot{V}O_2$  et de  $\dot{Q}aO_2$  présentent en hypoxie des constantes de temps ( $\tau_2$ ) inchangées par rapport à la normoxie. Une augmentation de l'amplitude de cette phase ( $A_2$ ), conséquence directe de la diminution de  $A_1$  décrite dans notre deuxième étude, et une diminution du délai (d) sont également envisageables.

Afin de tester notre hypothèse, nous proposons de réaliser pour la première fois une description en haute résolution de la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> battement cardiaque par battement cardiaque et simultanément à celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub> respiration par respiration lors de transitions métaboliques entre le repos l'effort sous-maximal en hypoxie normobarique aiguë.

### 2. Méthodes

#### 2.1 Sujets

Cinq sujets sains et non-fumeurs, âgés en moyenne de  $24.6 \pm 3.4$  ans, mesurant  $1.79 \pm 0.09$  m et pesant  $82.1 \pm 13.7$  kg ont pris part à l'expérience. Leur consommation maximale d'oxygène déterminée par un test d'effort en normoxie s'établit à  $4.42 \pm 0.62$  l.min<sup>-1</sup> pour une puissance maximale aérobie de  $330 \pm 67$  W. Les valeurs correspondantes en hypoxie sont  $3.41 \pm 0.83$  l.min<sup>-1</sup> et  $255 \pm 78$  W. Tous les sujets ont étés informés des procédures, des risques potentiels

de l'expérience et ont signé un formulaire de consentement. Cette étude a été approuvée à Genève par le comité d'éthique pour la recherche scientifique, respectant la déclaration d'Helsinki.

# 2.2 Mesures

La  $\dot{V}O2$  a été déterminée à la bouche, respiration par respiration, par analyse des gaz respiratoires. Les pressions partielles d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> ont été mesurées en continu par un spectromètre de masse (Blazers Prisma, Balzers, Liechtenstein) et calibrées par un mélange de gaz de composition connue. La ventilation inspiratoire et expiratoire a été mesurée par un débitmètre à ultrason (Spiroson, Ecomedics, Duernten, Suisse) calibré par une seringue de 3 litres. L'alignement des tracés a été ajusté en tenant compte du délai d'acquisition entre le débitmètre et le spectromètre de masse. La  $\dot{V}O_2$  et la  $\dot{V}CO_2$  ont ensuite été calculées en utilisant l'algorithme de Grønlund<sup>8</sup> à l'aide d'un logiciel développé spécifiquement pour l'environnement *Labview*<sup>®</sup>.

La  $f_{\rm H}$  et la SaO<sub>2</sub> ont été mesurées en continu respectivement par électrocardiographie (Elmed ETM 2000, Augsburg, Allemagne) et par oxymétrie digitale à infrarouge (Ohmeda 2350, Finapres, Madison, Etats-Unis). En hypoxie, les données de SaO<sub>2</sub> ont été corrigées pour le délai circulatoire entre les poumons et le bout du doigt<sup>67</sup>. L'enregistrement continu de la pression artérielle pulsatile a été réalisé par l'intermédiaire d'un manchon digital à pression placé à la main droite (Portapres, TNO, Eindhoven, Pays-Bas).

 $\overline{P}$  a été calculée par l'intégrale moyenne de chaque profil de pression pulsatile en utilisant le logiciel *Beatscope*<sup>®</sup> (TNO).

 $Q_{\rm st}$  a été déterminé pour chaque battement cardiaque par la méthode *Modelflow*<sup>® 113</sup> appliquée en post-acquisition aux profils de pression pulsatile en utilisant le même logiciel.  $\dot{Q}$  a ensuite été calculé pour chaque battement par le produit de chaque valeur de  $Q_{\rm st}$  par la  $f_{\rm H}$  correspondante. La valeur de  $\dot{Q}$  obtenue pour chaque battement a ensuite été multipliée par un facteur de correction pour tenir compte de l'imprécision de la méthode, comme déjà décrit<sup>3,105</sup>.

Les phases d'effort ont été réalisées sur un cyclo-ergomètre à frein électrique (Ergometrics 800S, Ergoline, Bitz, Allemagne). La fréquence de pédalage a été enregistrée et utilisée comme marqueur afin de déterminer précisément le début et la fin de l'exercice. Les caractéristiques électromécaniques de l'ergomètre ont permis l'application quasi immédiate de la charge de travail (moins de 50 ms).

Tous les signaux ont été digitalisés en parallèle à une fréquence d'acquisition de 100 Hz par un convertisseur A/D à 16 canaux (MP 100, Biopac Systems, Santa Barbara, Etats-Unis) et sauvegardés sur un ordinateur personnel.

[Hb] a été mesurée par une technique photométrique (HemoCue, Angelholm, Suède) sur des prélèvements sanguins de 10  $\mu$ l obtenus par une voie veineuse périphérique placée sur l'avant-bras gauche. [La]<sub>b</sub> a été mesurée par une méthode électro-enzymatique (Eppendorf EBIO 666, Hambourg, Allemagne) sur des prélèvements de 20  $\mu$ l provenant de la même voie veineuse périphérique. La composition des gaz artériels a été déterminée par des microélectrodes (Synthesis 10, Instrumentation Laboratory, Milan, Italie) sur des prélèvements de 300  $\mu$ l effectués sur une voie insérée dans l'artère radiale gauche.

#### 2.3 Protocole

Le déroulement de l'expérience est semblable à celui de l'étude précédente (voir Figure 22). Chaque sujet a réalisé quatre fois l'expérience en normoxie puis quatre fois en hypoxie normobarique aiguë ( $F_1O_2$  0.11, pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré,  $P_1O_2$ , 80 mmHg). En hypoxie, le mélange de gaz inspiré provenait d'une bonbonne de gaz à haute pression et récolté dans un sac de Douglas de 80 litres. La  $F_1O_2$  a été contrôlée en continu sur

70

la voie inspiratoire au plus près de la bouche et le débit de gaz adapté à la ventilation du sujet. Les expériences en hypoxie n'ont débuté qu'après 10 minutes nécessaires à l'équilibre des gaz.

Après réalisation des prélèvements sanguins et de la mesure de  $\dot{Q}$  par l'acétylène au repos, 2 minutes de repos supplémentaire ont été observées avant la première phase d'effort à 50W, d'une durée de 10 minutes. La composition des gaz artériels et [La]<sub>b</sub> ont été mesuré à la cinquième et à la dernière minute de l'exercice.  $\dot{Q}$  a été également mesuré par la méthode à l'acétylène lors de la septième minute de l'exercice. La phase d'effort à 50W a ensuite été suivie d'une phase de 10 minutes de récupération en position assise sur le cyclo-ergomètre au cours de laquelle [La]<sub>b</sub> a été mesurée aux minutes 2, 4 et 6 et la composition des gaz artériels aux minutes 5 et 10. Cette première période de récupération a ensuite été suivie d'une deuxième période d'effort à 100W, d'une durée de 10 minutes, comportant des mesures selon le même schéma avant une nouvelle période de récupération de 10 minutes. Ainsi, la durée totale du protocole était d'environ 60 minutes au cours desquelles [Hb] a été mesurée toutes les minutes, le taux d'hémoglobine ne pouvant pas être mesuré continuellement battement par battement. Chaque sujet avant réalisé le protocole quatre fois en normoxie puis quatre fois en hypoxie normobarique aiguë, le moment de la mesure de [Hb] a été décalé de 15 secondes après chaque répétition. Ainsi, au cours des répétitions 1, 2, 3 et 4, la mesure de [Hb] a été réalisée pour chaque répétition la première fois au cours des secondes 0, 15, 30 et 45 puis au secondes 60, 75, 90 et 105 et ainsi de suite jusqu'à la fin de la session expérimentale. Lors de la superposition de 4 répétitions, le décalage imposé à la mesure de [Hb] a permis une description des variations du taux d'hémoglobine toutes les 15 secondes.
#### 2.4 Traitement des données

L'évolution de [Hb] obtenue après superposition des quatre répétitions a été lissée par moyenne mobile sur quatre valeurs afin de réduire la variabilité de la mesure. Une interpolation a ensuite été réalisée par une fonction polynomiale du  $6^{eme}$  degré. La SaO<sub>2</sub> a été traitée de la même façon. Les fonctions résultantes, décrivant l'évolution de [Hb] et de la SaO<sub>2</sub> ont été utilisées pour calculer l'évolution de la CaO<sub>2</sub> sur une échelle de temps établie, selon les mesures des profils pulsatiles de pression artérielle systémique, battement par battement selon l'équation 2.

Les valeurs mesurées battement par battement de  $f_{\rm H}$ ,  $Q_{\rm st}$ ,  $\overline{P}$  et  $\dot{Q}$  des quatre répétitions ont été alignées temporellement en considérant comme temps zéro celui du début de chaque phase d'effort avant d'être moyennées battement par battement afin d'obtenir un seul fichier moyenné et superposé pour chaque paramètre.  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> a ensuite été calculé battement par battement selon l'équation 3.

L'évolution battement par battement de la  $R_p$  a été obtenue par la division de chaque valeur de  $\overline{P}$  par la valeur de  $\dot{Q}$  correspondante, supposant que la pression régnant dans l'oreillette droite peut être négligée chez le sujet sain dans le calcul de cette résistance.

Les valeurs de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> mesurées respiration par respiration ont été interpolées sur des intervalles de 1 seconde<sup>58</sup>. Les quatre répétitions ont ensuite été alignées temporellement, comme décrit plus haut et moyennées pour obtenir également une seule série superposée pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>. Selon les conclusions de la première étude, les cinétiques de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>,  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> ont ensuite été décrites selon le modèle à deux phases en appliquant respectivement les équations 5a, 5b et 5c dont les paramètres relatifs à la phase II ont été étudies ici. Les données présentées dans la Figure 26 ont été obtenues en moyennant sur cinq secondes les fichiers superposés<sup>51</sup>.

#### 2.5 Statistiques

Les données à l'état stationnaire sont données par leurs moyennes et leurs écarts types. Les effets de l'intensité de l'effort et de l'hypoxie normobarique aiguë sur chaque paramètre ont été analysés par un test non paramétrique de Wilcoxon sur les données appariées. Les résultats ont été considérés comme significatifs quand P < 0.05.

Au cours des transitions entre le repos et les différentes phases d'effort, les paramètres caractéristiques de chaque modèle ont été estimés par une procédure pondérée non-linéaire des moindres carrés<sup>16</sup> à partir du Logiciel *Labview* (National Instruments, Austin, Etats-Unis). Les éléments caractéristiques des paramètres de chaque modèle ont été validés après inspection visuelle des données. Ces paramètres sont exprimés par leurs moyennes et leurs écarts types.

## 3. Résultats

Les données relatives aux états stationnaires des différents paramètres sont rapportées dans les Tableaux 7 et 8. Rappelons qu'en hypoxie, la valeur de  $\dot{Q}$  est plus grande pour toutes les charges de travail testées (repos, 50W et 100W) qu'en normoxie. Dans le même temps et de manière attendue, la  $P_aO_2$ , la  $S_aO_2$  et donc la  $CaO_2$  sont plus basses en hypoxie qu'en normoxie. L'augmentation de  $\dot{Q}$  est toutefois insuffisante pour compenser la diminution de la  $CaO_2$ . Ainsi,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> est significativement plus basse en hypoxie qu'en normoxie.

Charge de Travail		Repos	50 W	100 W	
		NORMOXIE			
[La] <sub>b</sub>	$(\text{mmol.l}^{-1})$		$1.4\pm0.2$	$1.2\pm0.1$	$1.4\pm0.3$
pН			$7.41\pm0.01$	$7.42\pm0.01$	$7.41\pm0.01$
		HYPOXIE			
[La] <sub>b</sub>	$(\text{mmol.l}^{-1})$		$1.9\pm0.4$	$2.2^{\ast}\pm0.5$	3.5* ± 1.2
pH			$7.47\pm0.02*$	$7.48\pm0.02^{\ast}$	$7.48\pm0.02^{\ast}$

**Tableau 10**: pH sanguin artériel et lactatémie [La]<sub>b</sub> mesurés au repos et à l'état stationnaire de chaque niveau d'effort ( $5^{eme}$  minute). Les valeurs sont données par leur moyenne à l'état stationnaire  $\pm$  écart type.\*P < 0.025, significativement différent de la valeur correspondante en normoxie.

Les valeurs de  $[La]_b$  et de pH sanguin artériel obtenues au repos et lors de la cinquième minute de chaque niveau d'effort sont présentées dans le Tableau 10. A 50 W, les valeurs de  $[La]_b$  sont discrètement plus basses en normoxie et seulement légèrement mais significativement plus élevées en hypoxie. A 100 W, les valeurs de  $[La]_b$  sont les mêmes qu'au repos en normoxie et significativement plus élevées qu'au repos en hypoxie. Ainsi, les changements de  $[La]_b$  apparaissant au cours de l'effort sont respectivement en normoxie et en hypoxie : -0.19 ± 0.20 mmol.1<sup>-1</sup> et 0.21 ± 0.20 mmol.1<sup>-1</sup> à 50 W (non significativement différents de 0), et 0.27 ± 0.26 mmol.1<sup>-1</sup> et 1.59 ± 0.83 mmol.1<sup>-1</sup> à 100 W (ce dernier étant seul significativement différent de 0).

Les évolutions temporelles de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>,  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> et  $f_{\rm H}$  au cours des efforts à 50W et 100 W en normoxie et en hypoxie sont représentées dans la Figure 26. Les paramètres caractéristiques de la phase II de la cinétique de  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>,  $\dot{V}$  O<sub>2A</sub> et  $f_{\rm H}$  sont représentés dans le Tableau 11.

		$A_{2}$ (1.min <sup>-1</sup> )	<b>d</b> (s)	τ <sub>2</sub> (s)
50 W				
Ż	Ν	$1.96 \pm 1.01$	$20.1\pm2.8$	3.3 ± 1.4
	Н	$2.95\pm0.92$	$15.0\pm3.6$	22.1 ± 8.7*
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	Ν	$0.38\pm0.24$	$15.7\pm8.9$	$4.0 \pm 2.4$
	н	$0.45\pm0.21$	$16.0\pm4.6$	$17.9 \pm 8.9*$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	Ν	$0.58 \pm 0.19$	$12.4\pm6.1$	15.7 ± 1.1
	н	$0.58 \pm 0.22$	$14.1 \pm 1.8$	$28.4 \pm 5.4*$
$f_{\rm H}$	Ν	NA	NA	NA
	Н	17 ± 5	$14.8\pm5.4$	25.4 ± 12.2
100 W				
Ż	Ν	$2.97\pm0.29$	$16.0\pm2.5$	9.3 ± 4.9
	Н	$4.82\pm4.54$	$16.7\pm5.5$	$36.4 \pm 9.45 *$
$\dot{Q}$ a $\mathrm{O}_2$	Ν	$0.55\pm0.12$	$13.4\pm4.1$	$11.0\pm7.6^{\$}$
	Н	$0.77\pm0.32$	$14.9\pm2.1$	$43.6 \pm 18.5^{*\$}$
$\dot{V}$ O <sub>2</sub>	Ν	$0.82\pm0.21$	$15.5 \pm 2.4$	$16.7 \pm 2.1$
	Н	$1.0\pm0.08$	$17.9\pm5.7$	30.5 ± 5.7*
$f_{\rm H}$	Ν	$15 \pm 7.0$	$12.3\pm8.4$	$14.1\pm8.0$
	Н	$31\pm6^{\ast\$}$	$21.2 \pm 14.8$	$29.9 \pm 11.5$

**Tableau 11**: Cinétiques de la phase II selon le modèle à deux phases. Les valeurs sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type.  $A_2$ , amplitude de la phase I;  $\tau_2$ , constante de temps de la phase I; N, normoxie ; H, hypoxie; \*, significativement différent de la valeur correspondante en normoxie (P < 0.05); <sup>§</sup>, valeur à 100W significativement différente de la valeur correspondante à 50W (P < 0.05).



**Figure 26**: Evolution temporelle du débit cardiaque (Q), de la distribution systémique d'oxygène  $(QaO_2)$ , de la prise d'oxygène pulmonaire  $(VO_2)$  et de la fréquence cardiaque  $(f_{\rm H})$  au début d'un effort constant à 50W et 100W pour un sujet typique, en normoxie et en hypoxie. Chaque point représente la valeur moyenne sur cinq secondes des fichiers superposés de tous les sujets.

 $A_2$  est identique en normoxie et en hypoxie pour la  $\dot{V}O_2$ . Notons ici que dans l'étude précédente, nous avions déjà souligné pour ce paramètre que  $A_1$  était aussi identique dans les deux conditions. Concernant  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}aO_2$ ,  $A_2$  révèle pour les deux niveaux d'effort une tendance non significative à être plus grande. Pour la  $f_H$  à 50W, la phase II de la cinétique n'a pas pu être déterminée dans la mesure où l'ensemble des changements de ce paramètre ont lieu au cours de la phase I. A 100W,  $A_2$  est significativement plus importante en hypoxie qu'en normoxie.  $\tau_2$  est plus grande en hypoxie qu'en normoxie pour  $\dot{Q}$ ,  $\dot{Q}aO_2$  et  $\dot{V}O_2$  pour les deux niveaux d'effort. Enfin, pour  $\dot{Q}aO_2$ ,  $\tau_2$  est plus grande en hypoxie qu'en normoxie pour les deux niveaux d'effort.

#### 4. Discussion

Cette étude nous a permis de montrer qu'en hypoxie, les ajustements cardiovasculaires et des échanges gazeux au début d'un effort à charge constante sont plus lents que ceux observés en normoxie pour le même niveau d'effort, contrairement à ce qui était attendu. Les cinétiques de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> et de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> sont toutes deux caractérisées par des  $\tau_2$  plus lentes en hypoxie. Cet effet est plus marqué pour  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> que pour la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> de telle sorte que la réponse dynamique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> n'est plus rapide que celle de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> qu'en normoxie. Ainsi, l'exposition à l'hypoxie normobarique aiguë semble être associée à une réponse plus lente de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, parallèle à une réponse plus lente de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub>. De plus, nous n'avons pas trouvé de différence pour *d* sinon une tendance non significative à son augmentation en hypoxie. Bien que ces résultats impliquent une réfutation de l'hypotèse testée, ils ouvrent des perspectives physiologiques intéressantes que nous proposons d'analyer ci-après.

#### Le délai de la phase II

L'absence de variation significative pour *d* pour tous les paramètres testés (voir tableau 11) n'implique pas forcément le rejet de sa signification, c'est-à-dire la durée au cours de laquelle  $C\nabla O_2$  reste constante au début de l'effort<sup>6,112</sup>. Ce délai devrait idéalement correspondre au temps écoulé entre le moment ou la concentration en oxygène commence à diminuer à l'extrémité veineuse des capillaires musculaires et celui où  $C\nabla O_2$  commence à diminuer a l'entrée du lit capillaire pulmonaire (Figure 25). Si c'est le cas, alors le produit de *d* et de la valeur moyenne de  $\dot{Q}$  au cours de *d* doit correspondre au volume de sang s'étant déplacé des capillaires périphériques aux capillaires pulmonaires. A partir des valeurs de  $\dot{Q}$  obtenues battement par battement lors de notre expérience précédente, nous avons calculé l'intégrale par rapport au temps de l'augmentation de  $\dot{Q}$  au cours de la phase I, cette valeur nous donnant effectivement l'augmentation du volume de sang déplacé au cours de la phase I. Ce volume s'est avéré égal à  $0.70 \pm 0.36$  l et  $0.41 \pm 0.20$  l à 50W et  $0.85 \pm 0.43$  l et  $0.59 \pm 0.19$  l à 100W, respectivement en normoxie et en hypoxie (différences non significatives). Malgré une tendance à la diminution, les changements non significatifs de volume de sang déplacé sont cohérents avec un changement non significatif de *d*, rejetant ainsi notre hypothèse.

#### A propos de $\tau_2$ et de $A_2$

En hypoxie normobarique aigue, le système cardiovasculaire est soumis à une augmentation de l'activité sympathique et à une réduction de l'activité vagale<sup>1,33</sup>. Il est donc logique d'admettre que cette situation est responsable de l'augmentation observée de  $\tau_2$  et de  $A_2$  pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>, plus intense à 100W qu'à 50W. La signification de cette observation n'est pas évidente et nécessite de plus amples explications. Ainsi, en retenant un modèle exponentiel, nous admettons que lorsqu'un changement intervient (par exemple la transition entre le repos et l'effort) dans le système concerné, celui-ci se comporte comme un condensateur en charge.

La constante de temps qui caractérise le changement induit est égale au produit de la résistance du système et de sa distensibilité. A la lumière des changements que nous observons pour la phase II de la réponse du système transporteur d'oxygène en normoxie et en hypoxie, une augmentation de la constante de temps implique donc soit une augmentation de sa résistance, soit une augmentation de sa distensibilité, soit une augmentation de ces deux paramètres.

Pour ce qui est de la réponse globale du système transporteur d'oxygène, la résistance correspond à celle contre l'écoulement (au flux) représentée par  $R_p$ . Or, comme observé dans d'autres études,  $R_p$  était significativement plus petite en hypoxie qu'en normoxie et pourrait être associée à l'observation d'un débit sanguin plus important en hypoxie qu'en normoxie dans les membres. Plusieurs auteurs ont en effet montré qu'à l'état stationnaire en hypoxie, le débit sanguin vers la jambe est plus important qu'en normoxie<sup>13,62,97</sup>. Ceci permet de compenser la diminution de la  $CaO_2$  de telle sorte que le débit artériel d'oxygène vers le lit vasculaire de la jambe est préservé, voire augmenté<sup>24</sup>.

Dans notre étude, nous n'avons pas mesuré le débit local au niveau de la jambe. Toutefois,  $\dot{Q}$ aO<sub>2</sub> était significativement plus petit en hypoxie qu'en normoxie (Tableau 8). Ceci suggère qu'une fraction plus importante de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> était dirigée vers les groupes musculaires se contractant. Si  $R_p$  est représentative de la résistance du système alors l'augmentation de  $\tau_2$ pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> dans cette étude implique une capacité du système plus importante en hypoxie qu'en normoxie.

Les cinétiques de  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> pour les deux niveaux d'effort n'étaient pas significativement plus lentes en hypoxie que celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>, ce qui est très différent des observations faites en normoxie (Tableaux 5, 6, 9 et 11). Ainsi, alors que la réponse à l'effort de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> en normoxie n'apparaît pas comme un régulateur de la consommation d'oxygène<sup>43</sup>, elle pourrait la limiter en hypoxie en diminuant l'approvisionnement des muscles en oxygène.

Soulignons aussi que les effets de l'hypoxie sur la  $PaO_2$  semblent affecter la cinétique de la  $\dot{V}O_2$  malgré une réponse systémique ( $\dot{Q}aO_2$ ) et périphérique (vers les muscles) de la distribution d'oxygène préservées<sup>24</sup>.

Dans notre étude, la  $PaO_2$  en hypoxie s'établit aux alentours de 35 mmHg soit environ un tiers de la valeur retrouvée en normoxie (voir Tableau 7) induisant une diminution importante de la force motrice permettant à l'oxygène le passage de la barrière alvéolo-capillaire puis de la membrane sarcoplasmique vers la mitochondrie. Koike et ses collaborateurs<sup>60</sup> ont décrit une réponse plus lente de la  $\dot{V}O_2$  en provoquant une diminution de la CaO<sub>2</sub> par une augmentation du taux de carboxyhémoglobine. Ils ont attribué ce résultat à une limitation de la diffusion de l'oxygène au site de l'échangeur gazeux pulmonaire. Une autre étude montre que la cinétique de la consommation d'oxygène d'un muscle canin stimulé électriquement n'est pas affectée par une augmentation de la quantité d'oxygène disponible pour cette diffusion<sup>44</sup>. Les résultats de ces études semblent suggérer qu'une diminution de la  $PaO_2$  limite effectivement la diffusion d'oxygène<sup>92</sup> et explique partiellement le ralentissement de la cinétique de la  $\dot{V}O_2$ que nous observons ici.

L'impact potentiel de l'hypoxie sur le contrôle de la respiration mitochondriale au sein du muscle squelettique doit aussi être considéré. Par exemple, Hogan et ses collaborateurs<sup>52</sup> ont montré qu'en hypoxie une adaptation des mécanismes régulateurs supposé de la respiration tissulaire est nécessaire pour atteindre un niveau de  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> donné<sup>86</sup>. Toutefois, le contrôle de la respiration mitochondriale lié à la *Pa*O<sub>2</sub> a récemment été mis en doute<sup>72</sup>.

Bien entendu, il ne nous est pas possible de vérifier si les valeurs de  $PaO_2$  observées dans cette étude ont un impact sur la respiration cellulaire au sein du muscle squelettique. Toutefois, nous présentons des valeurs de  $PaO_2$  proches ou plus basses que celles rapportées comme nécessitant une adaptation du potentiel de phosphorylation pour atteindre une consommation d'oxygène donnée<sup>51,52</sup>.

Finalement, les résultats de cette étude nous permettent de suggérer que le ralentissement de la cinétique de la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> en hypoxie peut être le fruit de la combinaison de plusieurs causes :

- Une diminution de la PaO<sub>2</sub> par une diminution importante de sa force motrice
- Une altération par l'hypoxie des processus de contrôle de la respiration mitochondriale
- Un ralentissement de la cinétique d'adaptation de la distribution d'oxygène aux tissus.

Plusieurs auteurs ont suggéré que la dynamique de la  $\dot{V}O_2$  est liée à celle du débit sanguin musculaire<sup>44,46,71</sup>. D'autres ont proposé des facteurs musculaires intrinsèques à l'origine de la phase II de la cinétique de la  $\dot{V}O_2$ . Dans les paragraphes suivants, nous proposerons une hypothèse alternative, permettant une synthèse entre ces opinions en apparence conflictuelles.

## De l'accumulation des « lactates précoces »

La vitesse à laquelle la consommation d'oxygène s'adapte en condition aérobie est dépendante de la vitesse d'adaptation de ses substrats<sup>11,20</sup>. Si, lors d'une transition entre le repos et l'effort,  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> augmente plus lentement ou aussi lentement que ces derniers alors la cinétique d'adaptation de la consommation d'oxygène par le muscle sera dictée par celle de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub>.

Dans ces conditions, on observera une accumulation de pyruvate dans le muscle, induisant la production puis l'accumulation de lactates dans le muscle puis le sang (décrits comme « lactates précoces » par Cerretelli et ses collaborateurs<sup>19</sup>). Même si nous n'avons pas mesuré directement la consommation d'oxygène et sa cinétique au niveau musculaire, les outils

d'analyse classiques utilisés en physiologie de l'effort nous permettrons de mettre en lumière ce phénomène.

Ainsi, dans l'introduction de cet exposé, nous avons vu que la constante de temps de la diminution de la PC au début de l'effort est semblable à celle de l'augmentation de la consommation d'oxygène au début de ce même effort<sup>9</sup>. Ceci illustre la composante obligatoire de la dette d'oxygène, nécessaire à l'accélération du métabolisme oxydatif, qui permet une réponse mécanique immédiate. Par ailleurs, la constante de temps de la diminution de la PC, déterminée en spectroscopie par résonance magnétique<sup>10,39,94</sup>, est invariante et indépendante de la charge mécanique imposée au muscle. En conséquence, la dette alactique d'oxygène est directement proportionnelle à la consommation d'oxygène à l'état stationnaire dont la constante de temps est invariable. Ainsi, si la constante de temps de la consommation d'oxygène ou de la  $\dot{V}O_2$  devient plus lente que celle à l'origine de la dette alactique d'oxygène, on observera une dette d'oxygène supplémentaire induisant une production lactique proportionnelle à ce déficit supplémentaire (composante « facultative » du déficit d'oxygène). Dans ce cas, il existe une relation étroite entre l'accumulation lactique et la dette d'oxygène supplémentaire dont le pente représente l'équivalent énergétique de l'accumulation de lactates dans le sang<sup>27,28</sup> qui correspond à la quantité d'énergie, exprimée en volume d'oxygène par kilogramme de masse corporelle produite par l'exploitation du métabolisme anaérobie pour chaque augmentation d'un millimôle de la concentration lactique<sup>27</sup>. Ainsi, pour chacun des niveaux d'effort étudiés, nous avons calculé la dette d'oxygène générée (O<sub>2</sub>def) lors des transitions métaboliques par la formule suivante :

$$O_{2}def = t * \dot{V}O_{2A,ss} - \int_{t=d_{2}}^{t=d_{2}+5} d\dot{V}O_{2A}dt$$
(7)

Où le temps *t* est exprimé en minutes et la  $\dot{V}$  O<sub>2</sub> en 1.min<sup>-1</sup> (le suffixe A précise que la mesure est effectuée à partir des gaz alvéolaires). Le suffixe *ss* désigne l'état stationnaire. Simultanément, nous avons calculé l'accumulation de lactates sanguins au cours de la transition métabolique par la différence entre les valeurs mesurées au repos et après 5 minutes d'effort<sup>19</sup>. A chaque niveau d'effort, nous avons noté les différences de O<sub>2</sub>def et d'accumulation de lactates précoces ( $\Delta$ [La]<sub>b</sub>) entre la normoxie et l'hypoxie. Le quotient de ces deux paramètres doit correspondre à l'équivalent énergétique de l'accumulation lactique. Nous avons ainsi obtenu des valeurs de 4.4 ± 1.2 ml.mmol.1<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> et 3.1 ± 1.7 ml.mmol.1<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> à 50W et 100 W respectivement. Ces résultats sont proches des équivalents énergétiques lactiques découverts et proposés par di Prampero (3 – 3.3 ml.mmol.1<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) pour un effort supramaximal en normoxie<sup>27</sup>.

Ainsi, nous suggérons que la dichotomie historique concernant les éléments régulateurs de la consommation d'oxygène et opposant une limitation circulatoire à une limitation musculaire intrinsèque soit remplacée par une vision globale incluant ces deux phénomènes. Notre proposition est la conséquence de l'observation qu'un ralentissement de la cinétique de  $\dot{Q}$  aO<sub>2</sub> entraîne celle de la  $\dot{V}$ O<sub>2</sub>. Les conséquences énergétiques de ce phénomène sont :

- une accumulation lactique précoce
- l'apparition d'une composante non-obligatoire de O<sub>2</sub>def.

Cette analyse part bien entendu du principe que la phase II de la cinétique de la  $\dot{V}O_2$ correspond à celle de la consommation d'oxygène par le muscle. Bien que ce concept soit largement accepté<sup>6,46,114</sup>, le modèle à deux composantes doit ici être intégré. Dès lors, la relation implique que le phase II de la  $\dot{V}O_2$  décrive les composantes obligatoire (alactique) et non-obligatoire (lactique) de O<sub>2</sub>def. Il y a pourtant, comme nous l'avons discuté pour  $\dot{Q}$  et  $\dot{Q}$   $aO_2$ , un délai pour la phase II entre le muscle et les poumons qui implique une composante supplémentaire à  $O_2$ def, liée aux changements des réserves d'oxygène de l'organisme<sup>6,29</sup>. Une correction doit être considérée si des changements significatifs sont observés pour ce paramètre. Ceci peut être effectivement le cas si la cinétique de la phase I est ralentie ou, pour la phase II, *d* ou *A*<sup>2</sup> sont modifiés, ce qui n'apparaît pas dans les résultats de notre étude.

## 5. Conclusions

Cette étude montre et confirme que la réponse dynamique cardiovasculaire à un effort sousmaximal est plus lente en hypoxie qu'en normoxie. Malgré la diminution de la postcharge du ventricule gauche induite par la diminution de la  $R_p$ , l'augmentation de  $\dot{Q}$  à l'état stationnaire ne compense pas la diminution de la  $CaO_2$ , entraînant une diminution de  $\dot{Q} aO_2$ . Parallèlement, la réponse dynamique de la  $\dot{V}O_2$  apparaît également plus lente en hypoxie et compatible avec l'observation d'une accumulation lactique précoce. Nous proposons ce phénomène comme illustratif des bases physiologiques systémiques de la composante nonobligatoire de  $O_2$ def et de l'accumulation lactique précoce.

#### Conclusion générale et perspectives

En déterminant pour la première fois simultanément le débit cardiaque et la distribution systémique d'oxygène battement par battement et la prise d'oxygène pulmonaire respiration par respiration lors de transitions métaboliques, nous avons pu décrire la cinétique complète de ces trois paramètres permettant de rejoindre un nouvel état stationnaire. L'analyse faite nous permet de tirer les conclusions suivantes :

- La cinétique de la prise d'oxygène pulmonaire, en partie soumise à celle du débit cardiaque, peut être décrite par un modèle à deux phases, différent du modèle monoexponentiel classique de la consommation d'oxygène.
- La phase I de ce modèle est en partie liée à une diminution rapide de l'activité vagale (responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque) et au mécanisme de Frank-Starling induit par l'augmentation du retour veineux (responsable de l'augmentation du volume d'éjection du ventricule gauche).
- La phase II de la cinétique de la prise d'oxygène présente des caractéristiques semblables à celles de la consommation d'oxygène, suggérant un lien étroit avec l'augmentation de l'activité du métabolisme oxydatif.
- Le réajustement du baroréflèxe illustre le rôle de la suppression vagale (phase I) et probablement de l'activation adrénergique (phase II) dans un modèle à deux phases décrivant l'adaptation cardiovasculaire à l'effort.
- La cinétique de la distribution systémique d'oxygène en normoxie, plus rapide que celle de la prise d'oxygène, est entièrement dictée par celle du débit cardiaque.
- La cinétique de l'adaptation cardiovasculaire à l'effort est ralentie en hypoxie normobarique aigue, illustrant les bases physiologiques systémiques de la composante non-obligatoire de O<sub>2</sub>def et de l'accumulation lactique précoce.

Cette voie de recherche nous permet de mieux comprendre les mécanismes régissant l'adaptation du système cardio-circulatoire à l'effort et le rôle joué par le système nerveux autonome dans sa régulation. Ceci pourrait nous apporter les éléments utiles à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologique à l'origine notamment de l'hypertension artérielle systémique.

Par ailleurs, l'utilisabilité de la méthode Modelflow<sup>®</sup> et l'étude de la cinétique de la réponse à l'effort pourraient être évaluées dans les nombreuses pathologies dans l'évaluation desquelles l'exploration de l'adaptation cardio-circulatoire à l'effort et la détermination du débit cardiaque sont primordiales. C'est le cas des pathologies vasculaires pulmonaires, en particulier l'hypertension artérielle pulmonaire.

#### **Bibliographie**

- 1. Anchisi, S., C. Moia and G. Ferretti. Oxygen delivery and oxygen return in humans exercising in acute normobaric hypoxia. *Pflügers Arch.* **442**: 443-450, 2001.
- 2. Auchincloss, J.H. jr., R. Gilbert and G.H. Baule. Effect of ventilation on oxygen transfer during early exercise. J. Appl. Physiol. 21: 810-818, 1966.
- Azabji Kenfack, M., F. Lador, M.J. Licker, C. Moia, E. Tam, C. Capelli, D. Morel and G. Ferretti. Cardiac output by model flow method from intra-arterial and finger tip pulse pressure profiles. *Clin. Sci.*, **106**: 365-369, 2004.
- Banner, N.R., A. Guz, R. Heaton, J.A. Innes, K. Murphy and M. Yacoub. Ventilatory and circulatory responses at the onset of exercise in man following heart or heart-lung transplantation. *J. Physiol.* **399**: 437– 449, 1989.
- Barker, R.C., Hopkins, S.R., Kellogg, N., Olfert, I.M., Brutsaert, T.D., Gavin, T.P., Entin, P.L., A.J Rice and P.D. Wagner. Measurement of cardiac output by open-circuit acetylene technique. *J. Appl. Physiol.* 87: 1506-1512, 1999.
- Barstow, T.J. and P.A. Molé (1987). Simulation of pulmonary O<sub>2</sub> uptake during exercise transients in humans. J. Appl. Physiol. 63: 2253-2261, 1987.
- 7. Baum, K., D. Essfeld, D. Leyk and J. Stegemann. Blood pressure and heart rate during rest-exercise and exercise-rest transitions. *Eur. J. Appl. Physiol.* **64**: 134-138, 1992.
- 8. Binzoni, T. and P. Cerretelli, P. Muscle 31-P NMR in humans : estimate of bias and qualitative assessment of ATPase activity. *J. Appl. Physiol.* **71**: 1700-1704, 1991.
- 9. Binzoni, T., G. Ferretti, K. Schenker and P. Cerretelli. Phosphocreatine hydrolysis by <sup>31</sup>P-NMR at the onset of constant-load exercise. *J. Appl. Physiol.* **73**: 1644-1649, 1992.
- 10. Binzoni T., Hiltbrand E., Yano T., Cerretelli P.. Step vs. progressive exercise: the kinetics of phosphocreatine hydrolysis in human muscle. *Acta Physiol Scand* **159**, 209 215, 1997.
- Bowtell J.L., Marwood S., Bruce M., Constantin-Teodosiu D., Greenhaff D.L. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size: functional importance for oxidative metabolism in exercising human skeletal muscle. *Sport Med* 37: 1071 – 1088, 2007.
- 12. Buchheit, M., R. Richard, S. Doutreleau, E. Lonsdorfer-Wolf, G. Brandenberger and C. Simon. Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int. J. Sports Med.* **25**: 264-269, 2004.
- Calbet, J.A.L., Boushel, R., Rådegran, G., Sødergaard, H., Wagner, P.D., Saltin, B. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284: R291 – R 303, 2003.
- 14. Capelli, C., G. Antonutto, P. Zamparo, M. Girardis and P.E. di Prampero. Effects of prolonged cycle ergometer exercise on maximal muscle power and oxygen uptake in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **66**: 189-195, 1993.
- 15. Capelli, C., M. Cautero and P.E. di Prampero. New perspectives in breath-by-breath determination of alveolar gas exchange in humans. *Pflügers Arch.* **441**: 566-577, 2001.
- 16. Carson, E.R., C. Cobelli and L. Finkelstein. *The mathematical modelling of metabolic and endocrine systems*. Wiley, New York, pp 179-216, 1983.
- 17. Casaburi, R., Daly, J., Hensen, J.E., Effros, R.M. Abrupt changes in mixed venous blood gas composition after the onset of exercise. *J Appl Physiol* 67:1106–1112, 1989.
- 18. Cautero, M., A.P. Beltrami, P.E. di Prampero and C. Capelli. Breath-by-breath alveolar oxygen transfer at the onset of step exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **88**: 203-213, 2002.
- 19. Cerretelli, P., D.R. Pendergast, W.C. Paganelli and D.W. Rennie. Effects of specific muscle training on the VO<sub>2</sub> on-response and early blood lactate. *J. Appl. Physiol.* **47**: 761-769, 1979.

- 20. Connett R.J., Gayeski T.E., Honig C.R. Energy sources in fully aerobic rest-work transition: a new role for glycolysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **248**, H922 H929, 1985.
- 21. Cummin, A.R., V.I. Iyawe, N. Mehta and K.B. Saunders. Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. *J. Physiol.* **370**: 567-583, 1986.
- 22. Daniel, W.W. *Biostatistics : A Foundation for Analysis in the Health Science*. John Wiley, New York, pp 602-605, 1991.
- 23. De Cort, S.C., J.A. Innes, T.J. Barstow and A. Guz. Cardiac output, oxygen consumption and arterio-venous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. *J. Physiol.* **441**: 501-512, 1991.
- DeLorey, D.S., Shaw, C.N., Shoemaker, J.K., Kowalchuk, J.M., Paterson, D.H. The effects of hypoxia on pulmonary O<sub>2</sub> uptake, leg blood flow and muscle deoxygenation during single-leg knee-extension exercise. *Exp Physiol* 89: 293 – 302, 2004.
- 25. Dinenno, F.A., Joyner, M.J., Halliwill, J.R. Failure of systemic hypoxia to blunt  $\alpha$ -adrenergic vasocontriction in the human forearm. *J. Physiol.* 549: 985–994, 2003.
- 26. di Prampero P.E., Boutellier U., Pietsch P. Oxygen deficit and stores at onset of muscular exercise in humans. *J Appl Physiol*, **55**, 146 153, 1983.
- 27. di Prampero, P.E. Energetics of muscular exercise. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 89: 143-222, 1981.
- 28. di Prampero, P.E. and G. Ferretti. The energetics of anaerobic lactic metabolism : a reappraisal of older and recent concepts. *Respir. Physiol.* **118**: 103-115, 1999.
- 29. di Prampero, P.E., M.P. Francescato and V. Cettolo. Energetics of muscle exercise at work onset : the steady-state approach. *Pflügers Arch.* **445**: 741-746, 2003.
- 30. di Prampero, P.E. and C. Lafortuna. Breath-by-breath estimate of alveolar gas transfer variability in man at rest and during exercise. *J. Physiol.* **415**: 459-475, 1989.
- 31. di Prampero, P.E. and R. Margaria. Relationship between O2 consumption, high energy phosphates, and the kinetics of the O<sub>2</sub> debt in exercise. *Pflügers Arch.* **304:** 11-19, 1968.
- 32. Elstad, M., K. Toska and L. Walloe. Model simulations of cardiovascular changes at the onset of moderate exercise in humans. *J. Physiol.* **543**: 719-728, 2002.
- 33. Engelen, M., Porszasz, J., Riley, M., Wasserman, K., Maehara, K., Barstow, TJ. Effects of hypoxic hypoxia on O<sub>2</sub> uptake and heart rate kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 81: 2500–2508, 1996.
- 34. Eriksen, M, B.A. Waaler, L. Walloe and J. Wesche. Dynamics and dimensions of cardiac output changes in humans at the onset and the end of moderate rhythmic exercise. *J. Physiol.* **426**: 423-437, 1990.
- 35. Escourrou, P., Johnson, D.G., Rowell, L.B. Hypoxemia increases plasma catecholamine concentrations in exercising humans. *J. Appl. Physiol.* 57: 1507 1511, 1984.
- Fadel, P.J., S. Ogoh, D.E. Watenpaugh, W. Wasmund, A. Olivencia-Yurvati, M.L. Smith and P.B. Raven. Carotid baroreflex regulation of sympathetic nerve activity during dynamic exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 280: H1383–H1390, 2001.
- 37. Fagraeus, L. and D. Linnarsson. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. J. Appl. Physiol. 40: 679-682, 1976.
- 38. Ferretti, G., T. Binzoni, N. Hulo, B. Kayser, J.M. Thomet and P. Cerretelli. Kinetics of oxygen consumption during maximal exercise at different muscle temperatures. *Respir. Physiol.* **102**: 261-268, 1995.
- Francescato M.P., Cettolo V., di Prampero P.E. Influence of phosphagen concentration on phosphocreatine breakdown kinetics. Data from human gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol* 105, 158 – 164, 2008.
- Gallagher, K.M., P.J. Fadel, M. Strømstad, K. Ide, S.A. Smith, R.G. Querry, P.B. Raven and N.H. Secher. Effects of partial neuromuscular blockade on carotid baroreflex function during exercise in humans. J. Physiol. 533: 861-870, 2001.

- 41. Gallagher, K.M., P.J. Fadel, S.A. Smith, M. Strømstad, K. Ide, N.H. Secher and P.B. Raven. The interaction of central command and the exercise pressor reflex in mediating baroreflex resetting during exercise in men. *Exp. Physiol.* **91**: 79-87, 2006.
- 42. Gizdulich, P., A. Prentza and K.H. Wesseling. Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc. Res.* **33**: 698-705, 1997.
- 43. Grassi, B. Skeletal muscle VO<sub>2</sub> on-kinetics: set by O<sub>2</sub> delivery or by O<sub>2</sub> utilization? New insight into an old issue. *Med Sci Sports Exerc* 32:108–116, 2000.
- 44. Grassi, B., L.B. Gladden, M. Samaja, C.M. Stary and M.C. Hogan. Faster adjustment of O<sub>2</sub> delivery does not affect VO<sub>2</sub>-on kinetics in isolated *in situ* canine muscle. *J. Appl. Physiol.* **85:** 1394-1403, 1998.
- 45. Grassi, B., C. Marconi, M. Meyer, M. Rieu and P. Cerretelli. Gas exchange and cardiovascular kinetics with different exercise protocols in heart transplant recipients. *J. Appl. Physiol.* 82: 1952-1962, 1997.
- 46. Grassi, B., D.C. Poole, R.S. Richardson, D.R. Knight, B.K. Erickson and P.D. Wagner. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans : implications for metabolic control. *J. Appl. Physiol.* **80**: 988-996, 1996.
- 47. Grønlund, L. A new method for breath-to-breath determination of oxygen flux across the alveolar membrane. *Eur. J. Appl. Physiol.* **52:** 167-172, 1984.
- 48. Halliwill, J.R. and C.T. Minson. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J. Appl. Physiol.* **93:** 857-864, 2002.
- 49. Hanada, A., M. Sander and J. Gonzalez-Alonso. Human skeletal muscle sympathetic nerve activity, heart rate and limb haemodynamics with reduced blood oxygenation and exercise. *J. Physiol.* **551**: 635-647, 2003.
- 50. Hartley, L.H., J.A. Vogel and L. Landowne. Central, femoral and brachial circulation during exercise in hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **34**: 87-90, 1973.
- 51. Haseler, L.J., Kinding, C.A., Richardson, R.S., Hogan, M.C. The role of oxygen in determining phosphocreatine onset kinetics in exercising humans. *J Physiol* 558. 985 992, 2004.
- 52. Hogan, M.C., Arthur, P.G., Bebout, D.E., Hochachka, P.W., Wagner, P.D. Role of O<sub>2</sub> in regulating tissue respiration in dog muscle working in situ. *J Appl Physiol* 73: 728-736, 1992.
- 53. Houtman, S., Oeseburg, B. and Hopman, M. T. Non-invasive cardiac output assessment during moderate exercise: pulse contour compared with CO2 rebreathing. Clin. Physiol. **19**, 230–237, 1999.
- 54. Hughson, R.L., J.E. Cochrane and G.C. Butler. Faster O<sub>2</sub> uptake kinetics at onset of supine exercise with than without lower body negative pressure. *J. Appl. Physiol.* **75**: 1962-1967, 1993.
- 55. Hughson, R.L., Kowalchuk, J.M. Kinetics of oxygen uptake for submaximal exercise in hyperoxia, normoxia, and hypoxia. *Can J Appl Physiol* 20: 198 210, 1995.
- 56. Hughson, R.L., Sherrill, D.L., Swanson, G.D. Kinetics of VO<sub>2</sub> with impulse and step exercise in humans. *J Appl Physiol* 64: 451 459, 1988.
- 57. Hughson, R.L., Shoemaker, J.K., Tschakovski, M.E., Kowalchuck, J.M. Dependence of muscle VO<sub>2</sub> on blood flow dynamics at the onset of forearm exercise. *J Appl Physiol* 81:1619–1626, 1996.
- Hughson, R.L., Y. Yamamoto, R.E. McCullough, J.R. Sutton and T.J. Reeves. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J. Appl. Physiol.* 77: 2537-2542, 1994.
- Iellamo, F., J.F. Legramante, G. Raimondi and G. Peruzzi. Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. *Am. J. Physiol.* 272: H1157-H1164, 1997.
- Koike, A., Wasserman, K., McKenzie, DK., Zanconato, S., Weiler-Ravell, D. Evidence that diffusion limitation determines oxygen uptake kinetics during exercise in humans. *J Clin Invest* 86: 1698 – 1706, 1990.

- Koller, E.A., S. Drechsel, T. Hess, P. Macherel and U. Boutellier. Effects of atropine and propranolol on the respiratory, circulatory, and ECG responses to high altitude in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 57: 163-172, 1988.
- 62. Koskolou, MD., Calbet, JA., Radegran, G., Roach, RC. Hypoxia and the cardiovascular response to dynamic knee-extensor exercise. *Am. J. Physiol.* 272: H2655 H2663, 1997.
- 63. Lamarra, N., B.J. Whipp, S.A. Ward and K. Wasserman. Effect of interbreath fluctuations on characterising exercise gas exchange kinetics. *J. Appl. Physiol.* **62**: 2003-2012, 1987.
- 64. Langewouters, G.J., K.H. Wesseling and W.J.A. Goedhard. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J. Biomech.* **17**: 425-435, 1984.
- Laughlin, M.H., R.J. Korthuis, D.J. Duncker and R.J. Bashe. Control of blood flow to cardiac and skeletal muscle during exercise. *Handbook of Physiology. Section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* L.B. Rowell and J.T. Shepherd, Eds. Oxford University Press, New York, pp 705-769, 1996.
- Leyk, D., D. Essfeld, U. Hoffmann, H.G. Wunderlich, K. Baum and J. Stegemann. Postural effect on cardiac output, oxygen uptake and lactate during cycle exercise of varying intensity. *Eur. J. Appl. Physiol.* 68: 30-35, 1994.
- 67. Lindholm, P., L. Karlsson, H. Gill, O. Wigertz and D. Linnarsson. Time components of circulatory transport from the lungs to a peripheral artery in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **97:** 96-102, 2006.
- 68. Linnarsson, D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **415**: 1-78, 1974.
- 69. Loeppky, J.A., Greene, E.R., Hoekenga, D.E., Caprihan, A., Luft, U.C. Beat-by-beat stroke volume assessment by pulsed Doppler in upright and supine exercise. *J. Appl. Physiol* 50: 1173-1182, 1981.
- MacDonald, M., Pedersen, PK., Hughson, RL. Acceleration of VO<sub>2</sub> kinetics in heavy submaximal exercise by hyperoxia and prior high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 83:1318–1325, 1997.
- Mahler, M. First-order kinetics of muscle oxygen consumption, and an equivalent proportionality between QO<sub>2</sub> and phosphorylcreatine level. Implications for the control of respiration. *J. Gen. Physiol.* 86: 135-165, 1985.
- 72. Marcinek, DJ., Cisielski, WA., Conley, KE., Schenkman, KA. Oxygen regulation and limitation to cellular respiration in mouse skeletal muscle in vivo. *Am. J. Physiol.* 285: H1900 H1908, 2003.
- 73. Marshall, JM. Peripheral chemoreceptors and caridovascular regulation. Physiol Rev 74: 544 594, 1994.
- 74. McCullough, W.T., D.M. Collins and M.L. Ellsworth. Arteriolar responses to extracellular ATP in striated muscle. *Am. J. Physiol.* 272: H1886–H1891, 1997.
- 75. Meyer, M. and P. Scheid. Solubility of acetylene in human blood determined by mass spectrometry. J. *Appl. Physiol.* **48**: 1035-1037, 1980.
- 76. Meyer, R.A. A linear model of muscle respiration explains monoexponential phosphorcreatine changes. *Am. J. Physiol.* **254:** C548-C553, 1988.
- 77. Miyamoto, Y. and Y. Niizeki. Dynamics of ventilation, circulation, and gas exchange to incremental and decremental ramp exercise. *J. Appl. Physiol.* **72**: 2244-2254, 1992.
- 78. Molé, PA., Coulson, RL., Caton, JR., Nichols, BG., Barstow, TJ. In vivo 31P-NMR in human muscle: transient patterns with exercise. *J Appl Physiol* 59: 101–104, 1985.
- 79. Norton, K.H., R. Boushel, S. Strange, B. Saltin and P.B. Raven. Resetting of the carotid arterial baroreflex during dynamic exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* **87:** 332-338, 1999.
- Ogoh, S., P.J. Fadel, P. Nissen, O. Jans, C. Selmer, N.H. Secher and P.B. Raven. Baroreflex-mediated changes in cardiac output and vascular conductance in response to alterations in carotid sinus pressure during exercise in humans. J. Physiol. 550: 317-324, 2003.

- Ogoh, S., J.P. Fisher, E.A. Dawson, M.J. White, N.H. Secher and P.B. Raven. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J. Physiol.* 566: 599–611, 2005.
- Orizio, C., R. Perini, A. Comandé, M. Castellano, M. Beschi and A. Veicsteinas (1988). Plasma catecholamines and heart rate at the beginning of muscular exercise in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 57: 644-651, 1988.
- 83. Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, E. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerutti and A. Malliani. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 59: 178-193, 1986.
- 84. Papelier, Y., P. Escourrou, J.P. Gauthier and L.B. Rowell. Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* **77**: 502-506, 1994.
- 85. Perini, R., C. Orizio, A. Gamba and A. Veicsteinas. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation. *Eur. J. Appl. Physiol.* **66**: 500–506, 1993.
- Poole, DC., Jones, AM. Towards an understanding of the mechanistic bases of VO<sub>2</sub> kinetics. In *Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine*, Jones AM and Poole DC eds, Routledge, UK, pp 294 328, 2005.
- 87. Potts, J.T. and J.H. Mitchell. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. *Am. J. Physiol.* **275**: 2000-2008, 1998.
- Potts J.T., X.R. Shi and P.B. Raven. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 265: H1928-H1938, 1993.
- 89. Rådegran, G. and B. Saltin. Muscle blood flow at onset of dynamic exercise in man. *Am. J. Physiol.* 274: H314-H322, 1998.
- 90. Raven, P.B., P.J. Fadel and S. Ogoh. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Exp. Physiol.* **91:** 37-49, 2006.
- 91. Remington, J. W. and Wood, E. H. Formation of peripheral pulse contour in man. J. Appl. Physiol. 9, 433–442, 1956.
- Roca, J., Hogan, MC., Story, D., Bebout, DE., Haab, P., Gonzales, R., Ueno, O., Wagner, PD. Evidence for tissue diffusion limitation of VO2max in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 67: 291-299, 1989.
- 93. Rossiter, H.B., S.A. Ward, V.L. Doyle, F.A. Howe, J.R. Griffiths and B.J. Whipp. Inferences from pulmonary O<sub>2</sub> uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. J. Physiol. 518: 921-932, 1999.
- 94. Rossiter, H.B., S.A. Ward, J.M. Kowalchuk, F.A. Howe, J.R. Griffiths and B.J. Whipp. Dynamic asymmetry of phosphocreatine concentration and O<sub>2</sub> uptake between the on- and off- transients of moderate- and highintensity exercise in humans. J. Physiol. 541: 991-1002, 2002.
- 95. Rowell, L.B., D.G. Johnson, P.B. Chase, K.A. Comess and D.R. Seals (1989). Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *J. Appl. Physiol.* **66**: 1736–1743, 1989.
- 96. Rowell, L.B., D.S. O'Leary and D.L. Kellogg jr. Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In: *Handbook of Physiology. Exercise. Section 12 : Regulation and Integration of multiple Systems.* L.B. Rowell and J.T. Shepherd, Eds. Oxford University Press, New York, pp 770-838, 1996.
- Rowell, LB., Saltin, B., Kiens, B., Christensen, NJ. Is peak quadriceps blood flow in humans even higher during exercise with hypoxemia ? *Am. J. Physiol.* H1038 – H1044, 1986.
- Saito, M., S. Mano, K. Iwase, K. Koga, H. Abe and Y. Yamazaki. Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans. J. Appl. Physiol. 65: 1548–1552, 1988.
- 99. Seals, DR., Johnson, DG., Fregosi, RF. Hypoxia potentiates exercise-induced sympathetic neural activation in humans. *J Appl Physiol* 71: 1032–1040, 1991.

- 100.Sheriff, D.D., L.B. Rowell and A.M. Scher. Is rapid rise in vascular conductance at onset of dynamic exercise due to muscle pump? *Am. J. Physiol.* **265**: H1227-H1234, 1993.
- 101.Sietsema, K.E., J.A. Daly and K. Wasserman. Early dynamics of O<sub>2</sub> uptake and heart rate as affected by exercise work rate. *J. Appl. Physiol.* **67**: 2535-2541, 1989.
- 102.Spaak, J., S. Montmerle, P. Sundblad and D. Linnarsson. Long-term bed rest-induced reductions in stroke volume during rest and exercise: cardiac dysfunction vs volume depletion. J. Appl. Physiol. 98: 648-654, 2005.
- 103.Stamler, J.S., L. Jia, J.P. Eu, T.J. McMahon, I.T. Demchenko, J. Bonaventura, K. Gernert and C.A. Piantadosi. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 276: 2034-2037, 1997.
- 104.Stenberg, J., B. Ekblom and R. Messin. Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4000 m. J. *Appl. Physiol.* **21:** 1589-1594, 1966.
- 105.Tam, E., M. Azabji Kenfack, M. Cautero, F. Lador, G. Antonutto, P.E. di Prampero, G. Ferretti and C. Capelli. Correction of cardiac output obtained by Modelflow from finger pulse pressure profiles with a respiratory method in humans. *Clin. Sci.* 106: 371-376, 2004.
- 106.Toska, K. and M. Ericksen. Peripheral vasoconstriction shortly after onset of moderate exercise in humans. J. Appl. Physiol. 77: 1519-1525, 1994.
- 107.Tschakovsky, ME., Hughson, RL. Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise. J Appl Physiol 86: 1101–1113, 1999.
- 108.van Lieshout, J.J., K. Toska, E.J. van Lieshout, M. Eriksen, L. Walloe and K.H. Wesseling. Beat-to-beat non-invasive stroke volume from arterial pressure and Doppler ultrasound. *Eur. J. Appl. Physiol.* **90**: 131-137, 2003.
- 109.Walloe, L. and J. Wesche. Time course and magnitude of blood flow changes in the human quadriceps muscle during and following rhythmic exercise. *J. Physiol.* **405**: 257-273, 1988.
- 110.Wasserman, K., B.J. Whipp and J. Castagna. Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J. Appl. Physiol.* **36:** 457-464, 1974.
- 111.Weisbrod, C.J., C.T. Minson, M.J. Joyner and J.R. Halliwill. Effects of regional phentolamine on hypoxic vasodilatation in healthy humans. *J. Physiol.* **537**: 613–621, 2001.
- 112. Weissman, C., Abraham, B., Askanazi, J., Milic-Emili, J., Hyman, A.I., Kinney, J.M. Effect of posture on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *J. Appl. Physiol.* **53**: 761-765, 1982
- 113. Wesseling, K.H., J.R.C. Jansen, J.J. Settels and J.J. Schreuder. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J. Appl. Physiol.* **74**: 2566-2573, 1993.
- 114. Whipp, B.J. and S.A. Ward. Physiological determinants of pulmonary gas exchange kinetics during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22: 62-71, 1990.
- 115. Whipp, B.J., S.A. Ward, N. Lamarra, J.A. Davis and K. Wasserman. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J. Appl. Physiol.* **52**: 1506-1513, 1982.
- 116.Whipp, B.J. and K. Wasserman. Effect of anaerobiosis on the kinetics of O<sub>2</sub> uptake during exercise. *Fed. Proc.* **45**: 2942-2947, 1986.
- 117.Wilkins, B.W., W.G. Schrage, Z. Liu, K.C. Hancock and M.J. Joyner. Systemic hypoxia and vasoconstrictor responsiveness in exercising human muscle. *J. Appl. Physiol.* **101**: 1343-1350, 2006.
- 118. Williamson, J.W., P.J. Fadel and J.H. Mitchell. New insights into central cardiovascular control during exercise. *Exp. Physiol.* **91:** 51-58, 2006.
- 119.Xie, A., J.B. Skatrud, D.S. Puleo and B.J. Morgan. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J. Appl. Physiol.* **91:** 1555-1562, 2001.
- 120. Yamamoto, Y., Y. Hoshikawa and M. Miyashita. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. J. Appl. Physiol. 81: 1223-1229, 1996.

- 121.Yoshida, T. and B.J. Whipp. Dynamic asymmetries of cardiac output transients in response to muscular exercise in man. *J. Physiol.* **480**: 355-359, 1994.
- 122. Yoshida, T., K. Yamamoto and M. Udo. Relationship between cardiac output and oxygen uptake at the onset of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 66: 155-160, 1993.

## Annexes : Tirés à part des publications

## -AI-

**Lador F**, Kenfack M.A, Moia C, Cautero M, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Simultaneous determination of the kinetics of cardiac output, systemic  $O_2$  delivery, and lung  $O_2$  uptake at exercise onset in men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290: R1071–R1079, 2006.

# -AII-

**Lador F**, Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, Moia C, Morel D.R, Capelli C, Ferretti G. Phase I dynamics of cardiac output, systemic O2 delivery, and lung O2 uptake at exercise onset in men in acute normobaric hypoxia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 295(2):R624-32, 2008.

## -AIII-

Azabji Kenfack M., **Lador F**, Licker M.J, Moia C, Tam E, Capelli C, Morel D, Ferretti G. Cardiac output by model flow method from intra-arterial and finger tip pulse pressure profiles. Clin. Sci., 106: 365-369, 2004.

## -AIV-

Tam E, Azabji Kenfack M, Cautero M, **Lador F**, Antonutto G, di Prampero P.E, Ferretti G. Capelli C. Correction of cardiac output obtained by Modelflow from finger pulse pressure profiles with a respiratory method in humans. Clin. Sci. 106: 371-376, 2004.