



TROUBLES CARDIO-RESPIRATOIRES PHYSIOPATHOLOGIE ?

Pr Claire ANDREJAK
CHU Amiens-Picardie



PRINCIPAL SYMPTÔME = LA DYSPNÉE



PEUT N'AVOIR AUCUN LIEN AVEC LE COVID-19, HORMIS LE FAIT QUE CE DERNIER PUISSE AVOIR EXACERBÉ LA PATHOLOGIE SOUS JACENTE

- Etiologies de dyspnée chronique après infection à SARS-CoV-2 non différentes de celles de toute dyspnée chronique
 - asthme/hyperréactivité bronchique
 - BPCO
 - Déconditionnement
 - Obésité
 - pneumopathie interstitielle
 - embolie pulmonaire
 - insuffisance cardiaque
 - syndrome d'hyperventilation
 - Parfois pathologies non diagnostiquées et/ou aggravées par l'épisode viral ou les conséquences du confinement.
- 

Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge

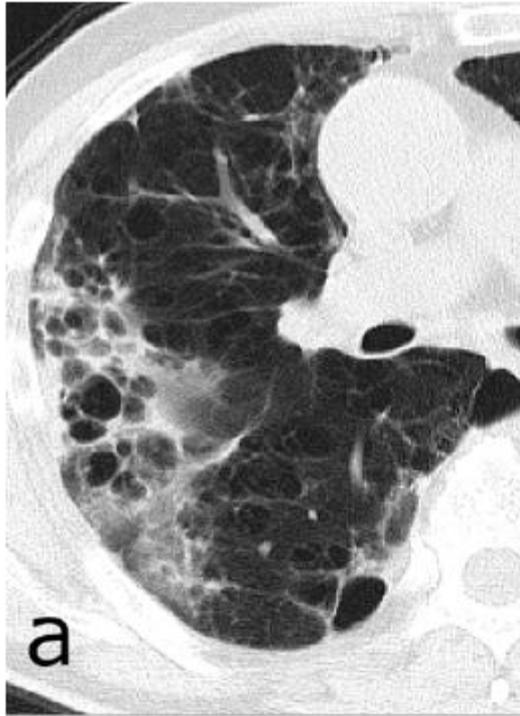
Eur Respir J 2020; 55: 2001217

**Dyspnée
directement lié à la
pneumonie Covid ?**

Étude rétrospective
sur 210 patients à 1
mois de sortie
d'hospitalisation

	Total	Mild illness	Pneumonia	Severe pneumonia	p-value
Patients	110	24	67	19	
Age years	49.1±14.0	46.8±15.6	47.9±13.7	56.5±11.0* [#]	0.04
Female	55 (50.0)	13 (54.2)	36 (53.7)	6 (31.6)	0.21
Smoker	13 (11.8)	4 (16.7)	7 (10.4)	2 (10.5)	0.707
BMI kg·m⁻²	23.5±3.0	23.1±2.8	23.6±3.2	23.5±2.7	0.794
Duration from onset to discharge days	27±9	20±6	29±8**	34±7*** [#]	<0.001
Underlying disease	44 (40.0)	10 (41.7)	25 (37.3)	9 (47.4)	0.719
Lung disease	3 (2.7)	0 (0)	3 (4.5)	0 (0)	1
Heart disease	3 (2.7)	1 (4.2)	2 (3.0)	0 (0)	1
Hypertension	26 (23.6)	6 (25.0)	15 (22.4)	5 (26.3)	0.924
Cerebrovascular disease	3 (2.7)	0 (0)	2 (3.0)	1 (5.3)	0.532
Diabetes	9 (8.2)	1 (4.2)	6 (9.0)	2 (10.5)	0.702
Liver disease	6 (5.5)	2 (8.3)	3 (4.5)	1 (5.3)	0.837
Kidney disease	2 (1.8)	1 (4.2)	1 (1.5)	0 (0)	0.631
Solid tumour	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0.173
S_{po}₂ on discharge %	98.7±1.0	98.6±1.2	98.7±1.0	98.5±1.0	0.73
Spirometry					
FVC % pred	93.59±12.25	94.06±10.48	94.12±12.31	91.12±14.30	0.632
FVC <80% pred	10 (9.09)	3 (12.50)	5 (7.46)	2 (10.53)	0.644
FEV ₁ % pred	92.70±11.57	94.26±11.00	92.59±11.87	91.12±11.58	0.676
FEV ₁ <80% pred	15 (13.64)	4 (16.67)	9 (13.43)	2 (10.53)	0.857
FEV ₁ /FVC %	80.70±5.81	81.84±5.48	80.39±6.12	80.19±5.15	0.509
FEV ₁ /FVC <70%	5 (4.55)	0 (0)	5 (7.46)	0 (0)	0.349
MMEF % pred	97.40±26.23	99.77±28.17	96.59±26.51	96.14±23.82	0.879
MMEF <65% pred [¶]	7 (6.42)	1 (4.17)	6 (9.09)	0 (0)	0.551
FEF _{50%} % pred	94.74±26.11	97.47±25.48	94.09±26.80	93.53±25.56	0.845
FEF _{50%} <65% pred [¶]	12 (11.01)	2 (8.33)	8 (12.12)	2 (10.53)	1
FEF _{75%} % pred	96.10±32.56	102.23±40.20	95.02±30.89	92.08±27.92	0.549
Diffusion capacity					
D _{LCO} % pred	78.18±14.29	84.70±13.88	79.76±11.99	64.79±14.35*** ^{#¶}	<0.001
D _{LCO} <80% pred	51 (47.22)	7 (30.43)	28 (42.42)	16 (84.21)*** ^{#¶}	0.001
D _{LCO} /V _A % pred	92.09±16.68	99.35±18.25	92.30±15.70	82.58±13.91*** [#]	0.004
D _{LCO} /V _A <80% pred	29 (26.85)	3 (13.04)	18 (27.27)	8 (42.11)	0.09
Lung volume					
TLC % pred	86.32±11.32	87.13±10.43	88.11±10.72	79.16±12.13*** [#]	0.008
TLC <80% pred	27 (25.00)	4 (17.39)	14 (21.21)	9 (47.37)* [#]	0.049
RV % pred	86.83±19.37	87.17±16.88	89.79±19.21	76.16±19.96*** [#]	0.024
RV <65% pred	10 (9.26)	2 (8.70)	3 (4.55)	5 (26.32) [#]	0.021
RV/TLC % pred	96.99±16.72	98.00±14.93	98.53±17.55	90.42±14.86	0.168

EVOLUTION RADIOLOGIQUE VARIABLE: EXEMPLE 1



J 27



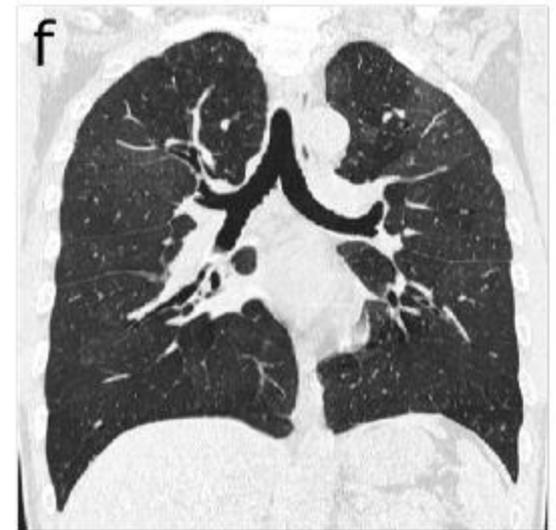
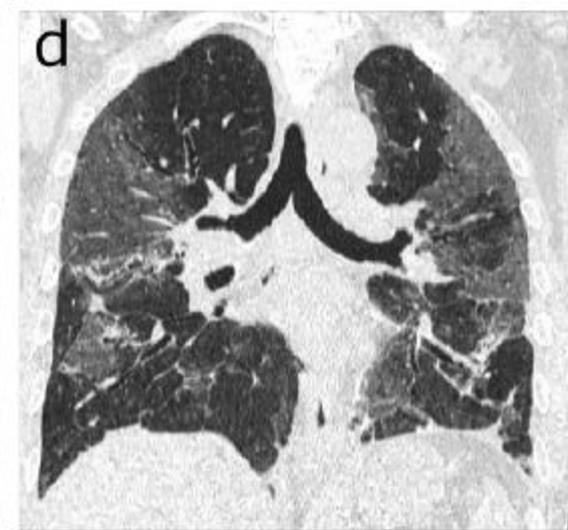
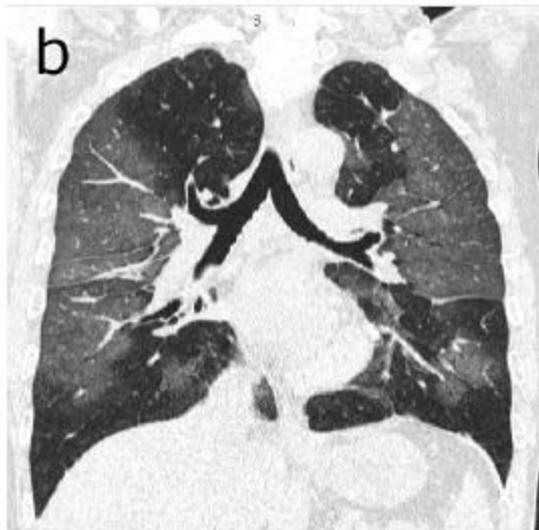
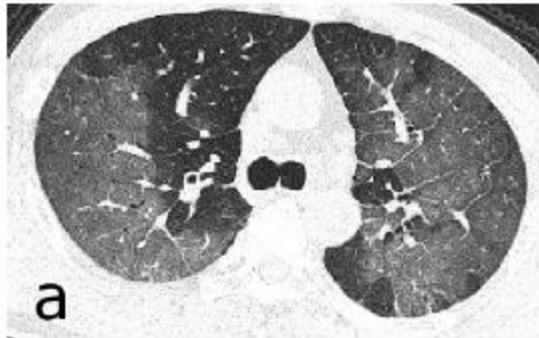
J72



J198



EXAMPLE 2



J0

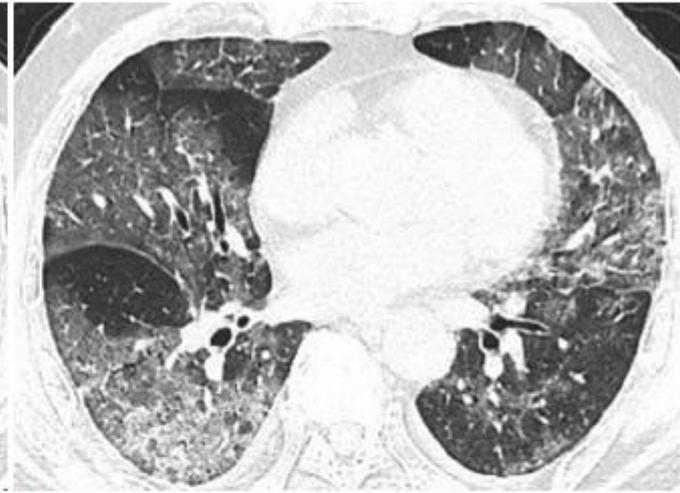
J46

J172

Example 3



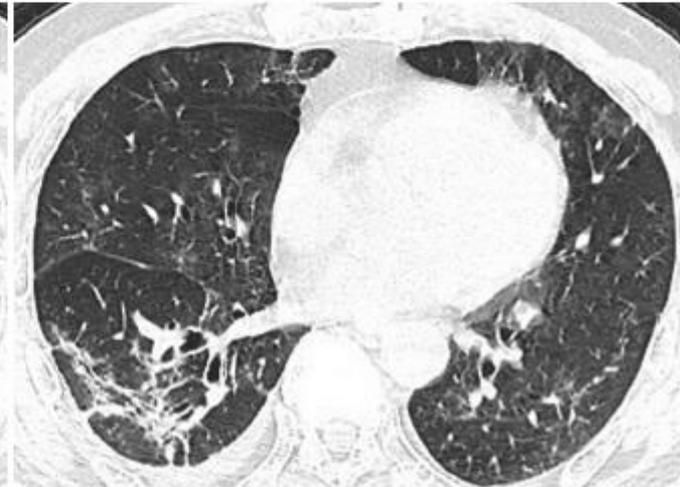
A



B



C



D



Les devises Shadok



LA PLUS GRAVE MALADIE
DU CERVEAU C'EST DE
REFLÉCHIR.

ET LORSQU'IL N'Y A PAS
D'EXPLICATION « CLASSIQUE » À
LA DYSPNÉE ?

Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors

Eur Respir J 2021; 58: 2100870



- Épreuve d'effort proposée à tous les patients réévalués dans un centre en Italie
- Comparaison des patients selon si VO₂ max normale ou diminuée
- 75 patients inclus
 - Seuls 9 ont un ATCD respiratoire (asthme)
 - 43 ont toujours des anomalies radiologiques
- 51% des patients (n=41) avec une VO₂ max diminuée
 - Aucun avec une limitation respiratoire
 - 13/41: limitation cardiaque
 - 13/41: diminution du seuil anaérobie



	Normal exercise capacity (n=34)	Reduced exercise capacity (n=41)	p-value
Male, n (%)	16 (47)	27 (65)	0.101
Age, years	58±10	56±13	0.482
BMI, kg·m ⁻²	29.2±4.0	28.0±5.1	0.309
Smoking status never/current/ex-smoker, n (%)	21/4/9 (62/12/26)	28/10/3 (68/24/8)	0.700
FEV ₁ , % pred	107±19	102±15	0.170
FVC, % pred	103±18	98±13	0.215
D _{LCO} [#] , % pred	74±14	69±13	0.175
K _{CO} , % pred	83±16	85±14	0.630
Alveolar volume, % pred	89±13	83±14	0.063
CT abnormal/total, n (%)	19/30 (63)	24/41 (58)	0.683
CT-SS [†]	16.0±9.2	16.6±10.7	0.616
%V-RPI [‡]	20 (15–45)	17 (15–40)	0.611
mMRC (0/1/2/3/4)	15/13/6/0/0	14/18/9/0/0	0.672
V _{O₂} peak, % pred	97±9	72±9	<0.001
V _{O₂} peak absolute, mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	22.1±5.5	18.3±4.9	<0.001
Work peak, % pred	97±19	76±13	<0.001
Anaerobic threshold, %V _{O₂} max predicted	62±13	48±9	<0.001
V _{O₂} /work slope, mL·min ⁻¹ ·W ⁻¹	11.0±1.2	9.9±1.3	<0.001
Respiratory exchange ratio at peak	1.18±0.09	1.22±0.11	0.121
Heart rate reserve, %	10±11	16±12	0.040
Heart rate peak, bpm	145±19	138±22	0.136
Oxygen pulse peak, % pred	110±15	85±19	<0.001
Ventilation peak, min ⁻¹	67±21	58±18	0.068
V _E /V _{CO₂} slope, L·L ⁻¹	28.1±3.2	28.7±3.1	0.453
V _E /V _{CO₂} slope >30, n (%)	5 (15)	6 (15)	0.993
Alveolar-arterial gradient for O ₂ at peak ⁺ , mmHg	26 (19–31)	26 (16–31)	0.719
P _{aCO₂} at peak ⁺ , mmHg	35±4	35±4	0.955
Lactate at peak ⁺ , mmol·L ⁻¹	7.5±2.7	7.1±2.5	0.464
Borg scale of dyspnoea at peak	4.0±2.3	3.5±2.3	0.373
Borg scale of perceived exertion at peak	5.3±2.0	5.5±2.0	0.638

DÉCONDITIONNEMENT

- Rôle direct du virus sur le muscle, modifiant son extraction et son utilisation de l'oxygène ?

Kuck, Clin Rheumatol 2020



DÉCONDITIONNEMENT

- Rôle direct du virus sur le muscle, modifiant son extraction et son utilisation de l'oxygène ?

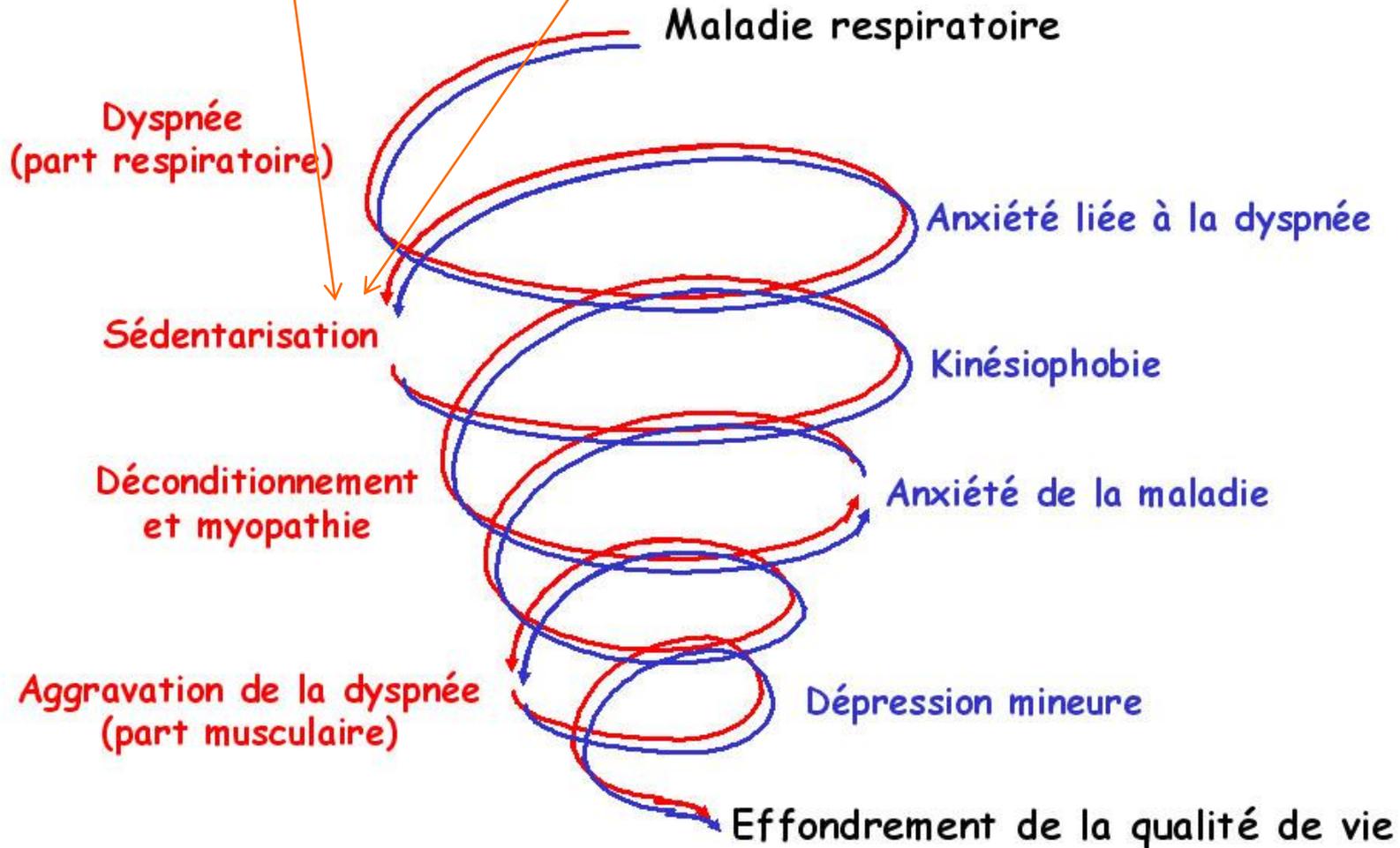
Kuck, Clin Rheumatol 2020

- Rôle de l'hospitalisation prolongée ?



Confinement

Fatigue



DÉCONDITIONNEMENT

- Rôle direct du virus sur le muscle, modifiant son extraction et son utilisation de l'oxygène ?

Kuck, Clin Rheumatol 2020

- Rôle de l'hospitalisation prolongée ?
- Pas de lien avec la persistance d'anomalies scannographiques ou spirométriques



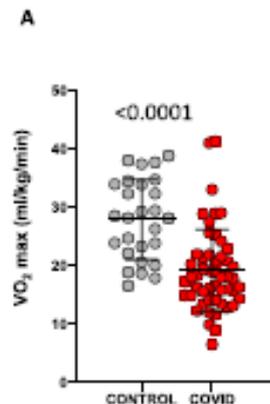
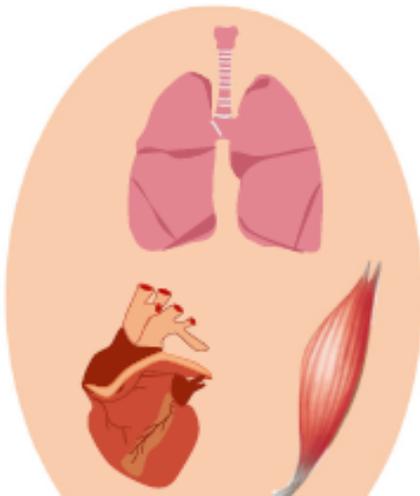
DÉCONDITIONNEMENT

- Rôle direct du virus sur le muscle, modifiant son extraction et son utilisation de l'oxygène ?

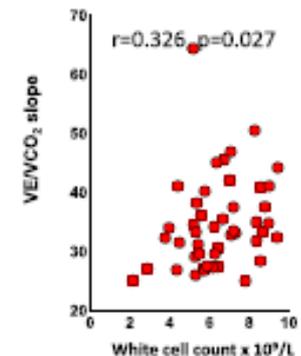
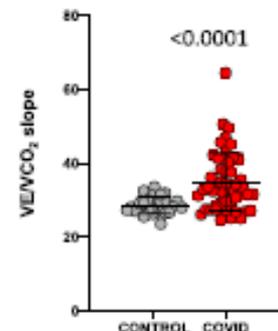
Kuck, Clin Rheumatol 2020

- Rôle de l'hospitalisation prolongée ?
- Pas de lien avec la persistance d'anomalies scannographiques ou spirométriques
- Rôle de l'inflammation ?

Cardiopulmonary health



Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge



Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors?

Justina Motiejunaite^{1,2*}, Pauline Balagny^{1,3}, Florence Arnoult¹, Laurence Mangin^{1,4}, Catherine Bancal¹, Marie-Pia d'Ortho^{1,2} and Justine Frijia-Masson^{1,2}

Augmentation du VT pour tous les patients dès le début de l'exercice
Rapport VE/VO₂ élevé pour 5 patients
VO₂ max jamais atteinte
6/8 VO₂ max <70% valeurs prédites

Cardiorespiratory parameters during exercise

Load reached (W)	47	113	147	100	90	78	70	50
% of predicted load	82	87	119	96	95	63	54	22
% of target heart rate	84	98	82	90	97	87	59	67
Respiratory rate at peak exercise	44	45	46	25	61	48	32	38
Tidal volume at peak exercise, L	0.87	1.08	1.48	1.75	1.26	0.85	1.54	1.50
Minute ventilation at peak exercise, L/min	45	48	69	45	75	44	52	55
Peak respiratory exchange ratio	1.08	1.29	1.17	1.19	1.22	1.06	1.17	1.24
Breathing reserve, %	48	59	51	77	23	53	58	46
VO ₂ max, ml/kg/min	10.4	21.2	28.6	17.6	22.8	17.3	11	8.2
% of predicted VO ₂ max	62	64	93	70	96	47	49	29
VE/VCO ₂	49	32	37	34	44	48	46	51
Symptoms at exertion	dyspnea	dyspnea, palpitations, chest pain	dyspnea, dizziness, tingling	dyspnea	dyspnea	dyspnea, dizziness, syncope	dyspnea	dyspnea, chest pain, syncope

Arterial blood gases at rest and at peak exercise

pH at rest	7.55	7.41	7.45	7.47	7.46	7.45	7.44	7.41
pH at exertion	7.42	7.33	7.38	7.41	7.42	7.47	7.47	7.51
PaO ₂ at rest, mmHg	90	94	100	98	99	100	81	91
PaO ₂ at exertion, mmHg	92	92	102	104	102	120	116	117
PaCO ₂ at rest, mmHg	23	39	36	34	32	30	32	39
PaCO ₂ at exertion, mmHg	31	37	35	32	33	23	27	26
HCO ₃ at rest, mmol/l	20	25	25	25	23	21	22	25
HCO ₃ at exertion, mmol/l	20	19	20	20	22	16	19	21
Nijmegen score		20	34	37			40	35



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERVENTILATION

- Hyperventilation = ventilation inappropriée par rapport aux besoins métaboliques et/ou au stress de l'organisme
- Anomalies du contrôle ventilatoire central secondaire à l'infection?
 - Stimulation des systèmes activateurs ?
 - Suppression des systèmes inhibiteurs?

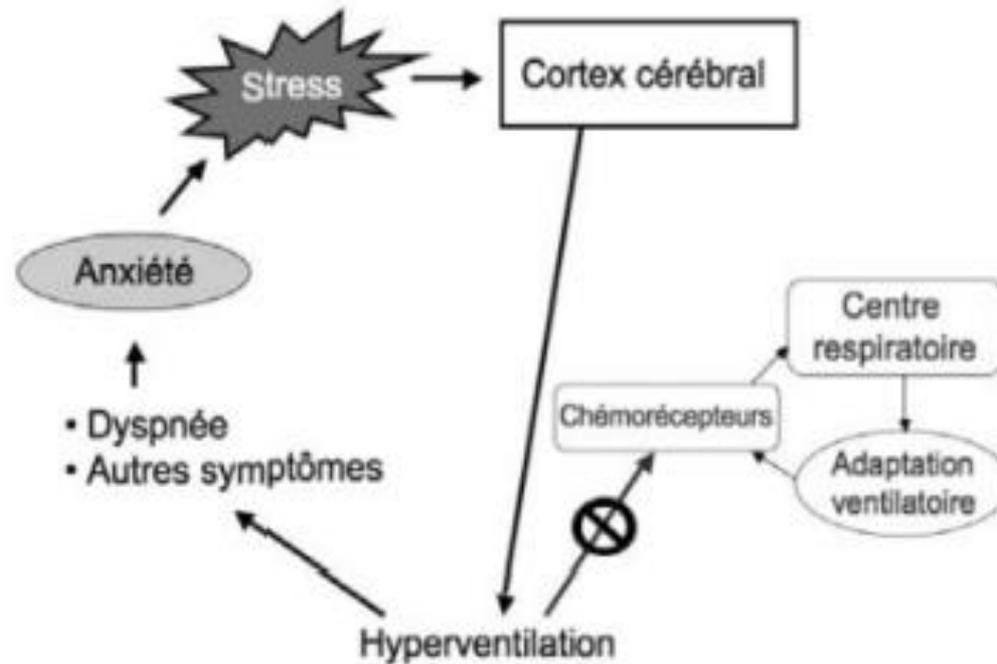


PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERVENTILATION

- Induction hypocapnie et alcalose respiratoire,
 - diminution de la dépolarisation
 - hyperexcitabilité neurologique
 - et donc activation du système nerveux autonome
 - d'où symptômes neurovégétatifs associés
- Donc symptômes multiples: dyspnée, tachycardie, douleur thoracique, fatigue, malaise, et syncope
- Peut survenir au repos chez certains patients
- Sinon hyperventilation d'exercice



CERCLE VICIEUX ANXIÉTÉ STRESS HYPERVENTILATION....



DIAGNOSTIC DE L'HYPERVENTILATION

- Exclusion des causes « physiologiques » d'hyperventilation
- Marqueurs =
 - équivalents respiratoires du CO₂: VE/VCO₂,
 - augmentation rapide des équivalents respiratoires, notamment à l'effort
- Aides au diagnostic: GDS, test de provocation pour reproduire les symptômes
- Éliminer les autres causes d'hyperventilation « physiologique »
- Score de Nimjegen (sensibilité 91%, spécificité 95%)



Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors

Eur Respir J 2021; 58: 2101578



- 114 patients réévalués à M3 d'une infection covid-19
- 91% ayant nécessité hospitalisation
- A M3
 - 40% dyspnée et 32% fatigue
 - 40% avec altération de la DLCO
 - 65% anomalies persistantes au scanner
- 75% VO₂ max anormales
- Déconditionnement = 1^{ère} cause
- Mais :
 - 32% avec une augmentation de VE/VCO₂ (>40) (1/3 d'hyperventilation)
 - 16% avec hyperventilation inappropriée comme principale limitation !
- Pas de différence selon la DLCO



Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation

Eur Respir J 2021; 58: 2100996



- 156 patients inclus de gravité variable
- 31% de VO₂ max anormales
 - Indépendamment des résultats des EFR-TCO
- Plusieurs causes, seules ou associées:
 - Déconditionnement
 - Hyperventilation
 - Pathologie cardiaque

Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience

Respiratory Medicine 189 (2021) 106648

- 29 patients
- 70% d'hyperventilation
- Aucun lien avec la sévérité initiale



AU TOTAL

- Encore de nombreuses inconnues
- Physiopathologie complexe compte tenu de nombreuses étiologies:
 - Toutes les causes de dyspnée sans aucun lien direct avec le SARS-CoV-2 hormis le rôle de ce dernier dans l'éventuelle exacerbation de la maladie
 - Séquelles respiratoires avec lésions éventuellement fibrotiques
 - Déconditionnement (avec lui-même plusieurs explications physiopathologiques)
 - Hyperventilation
 - Intrication de plusieurs facteurs
- Spectre très large
- Bilan minimal
- Intérêt VO₂ max

