



UNIVERSITÉ BOURGOGNE- FRANCHE COMTÉ
École Doctorale Environnements – Santé

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Sciences du Sport

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2017 par

Ophélie RITTER

**Effets périphériques et centraux de l'exercice excentrique aigu sur
bicyclette ergométrique chez le sujet sain et le patient atteint de BPCO**

Membres du jury

Mr Maurice HAYOT	Professeur à l'Université de Montpellier (Rapporteur)
Mr Stéphane DOUTRELEAU	Maître de Conférences à l'Université de Grenoble (Rapporteur)
Mr Nicolas TORDI	Professeur à l'Université de Bourgogne Franche-Comté (Directeur)
Mr Laurent MOUROT	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne Franche-Comté (Co-directeur)
Mr Bruno DEGANO	Professeur à l'Université de Bourgogne Franche-Comté (Président)
Mme Valérie BOUGAULT	Maître de Conférences à l'Université de Lille (Examinatrice)
Mme Odile FLEZ	Coordnatrice rééducation au CRCP de Franche-Comté (Membre invité)

Remerciements

Cette thèse a pu être réalisée grâce au soutien du Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche-Comté, du service Physiologie – Explorations Fonctionnelles du CRHU de Besançon, de l'unité de recherche PEPITE EA 4267 « Pathologies et Épithéliums : Prévention, Innovation Traitement, Évaluation » et la plateforme Exercice Performance Santé Innovation, de l'Université Bourgogne Franche-Comté.

Je tiens ici à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé à la réussite de ce travail.

Au Professeur Maurice HAYOT,

Au Docteur Stéphane DOUTRELEAU,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

À Mme Valérie BOUGAULT,

Je vous remercie d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse, et d'avoir également accepté d'être examinatrice de mon travail.

À Nicolas TORDI,

Je vous remercie de m'avoir offert la chance de travailler sur ce projet passionnant et de m'avoir épaulée dans sa mise en place. Votre sens logique et votre regard critique m'ont aidée à mieux organiser mes idées et à améliorer la qualité de ma réflexion scientifique.

À Laurent MOUROT

Vous avez toujours su vous rendre disponible pour répondre à mes questions, je vous remercie de votre gentillesse et de votre soutien constant tout au long de cette thèse. Et un grand merci pour vos nombreuses corrections, toujours rapides et précises, d'articles, de résumés et bien sûr de ce manuscrit !

À Bruno DEGANO

Grâce à toi j'ai énormément appris et j'ai beaucoup aimé travailler avec toi. Tu es un peu notre « papa de la recherche » et tu nous fais confiance, mais bien souvent, heureusement que tu es là pour surveiller tes « jeunes pousses » ! Merci pour tout.

À Alicia, coach Lucie et Quentin (bureau « silence, ça pousse ! »),

Merci pour tous ces bons moments ensemble, nous avons partagé bien plus qu'un bureau (ça pousse oui, mais pas forcément dans le silence...). J'ai vraiment apprécié votre soutien absolument infailible ! Vivement la suite ! (le stress en moins ce sera encore mieux)

À toute l'équipe du service Physiologie – Explorations Fonctionnelles,

Une équipe géniale et une ambiance de travail plus qu'agréable !

Merci de m'avoir épaulée dans la mise en place des protocoles et d'avoir donné de votre temps pour prendre en charge les volontaires des différentes études. J'ai vraiment adoré ces presque 4 années avec vous.

À l'équipe du Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique des Hauts de Chazal, Chacun a fait en sorte que le protocole se déroule au mieux, malgré des plannings déjà très chargés et a ainsi participé à la réussite de l'étude ENERGETIC (46 patients sur 76, nous y sommes presque !). Merci à tous pour votre implication et pour ces 3 ans et demi passés ensemble, et à Odile d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Aux collègues Dijonnais de la Plateforme d'Investigation Technologique, Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous sur l'étude ENERGETIC. Merci pour cette fructueuse collaboration, grâce à vous j'ai beaucoup appris sur le domaine de la recherche clinique.

À Laurie ISACCO et Mark RAKOBOWCHUK

Je suis ravie d'avoir pu réaliser le protocole EXCENTRIQUE à vos côtés et j'ai grandement apprécié le travail ensemble sur les données et les articles, très enrichissant. Merci Laurie pour ta gentillesse et tes encouragements chaleureux.

Aux internes et jeunes médecins des services de Physiologie – EF et Pneumologie, Merci pour la multitude d'épreuves d'efforts réalisées dans le cadre des protocoles et pour votre aide précieuse dans la recherche de patients volontaires.

Aux volontaires des différentes études,

Un grand merci d'avoir donné de votre personne et de votre temps pour faire avancer la science !

À ma famille,

Merci de m'avoir soutenue et d'avoir toujours cru en moi pendant cette étape de ma vie captivante, mais aussi difficile parfois. Et en particulier merci à toi maman, et John de m'avoir supportée et d'avoir pris le temps de lire et corriger mes petites fautes d'orthographe.

À Renaud,

Tu as accepté mes choix et tu me soutiens depuis 3 ans et demi maintenant. Je pourrais t'écrire un roman, mais finalement le plus important tient en quelques mots. Heureusement que tu existes et que j'ai eu la chance de croiser ta route. Je t'aime infiniment plus que je ne saurais l'écrire.

Résumé

De nouvelles modalités de réentraînement sont nécessaires pour les patients présentant une sévère limitation à l'exercice tels que les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le pédalage « excentrique », caractérisé par une meilleure efficacité, pourrait permettre à ces patients de se réentraîner plus efficacement. Toutefois, les modalités de prescription et les effets du pédalage excentrique méritent d'être étudiés.

Chez le sujet sain, nos résultats ont montré un retard de réactivation parasympathique au décours du pédalage excentrique par rapport au concentrique réalisés à même puissance mécanique, avec une influence de la fréquence de pédalage sur les réponses cardio-respiratoires et autonomes. À même puissance métabolique, le pédalage excentrique se caractérise par un stress cardio-vasculaire et respiratoire plus important que lors du pédalage concentrique, et des réponses neuro-végétatives en faveur d'une activité sympathique plus élevée. La fonction vasculaire est altérée à l'issue du pédalage excentrique. Chez le patient atteint de BPCO, comme chez le sujet sain, le pédalage excentrique a un effet tachypnéisant.

Nous pensons que la tension musculaire accrue nécessaire en pédalage excentrique à l'atteinte d'une puissance métabolique équivalente à l'exercice concentrique serait à l'origine d'une plus grande activité sympathique et d'une contrainte hémodynamique périphérique, expliquant l'augmentation de la contrainte cardio-vasculaire en pédalage excentrique.

Mots-clés : réponses cardio-vasculaires, réponses respiratoires, activité neuro-végétative, pédalage concentrique, pédalage excentrique, sujet sain, BPCO, exercice aigu

Abstract

New exercise modalities are required for patients severely limited during exercise such as chronic obstructive pulmonary disease patients (COPD). Eccentric "cycling", characterized by better efficiency, could allow COPD patients to train more effectively. Nonetheless, prescription modalities and effects of eccentric cycling deserve to be more studied.

In healthy subjects, our results showed a delayed parasympathetic reactivation after eccentric compared to concentric cycling matched for mechanical power, together with an influence of pedalling frequency on autonomic and cardiorespiratory responses. At similar metabolic power, eccentric cycling is characterized by a greater cardiovascular and respiratory stress than during concentric cycling, and altered autonomic nervous systems responses in favour to greater sympathetic activity. Vascular function is altered after eccentric cycling. In COPD patients, as in healthy subjects, eccentric cycling impose tachypneic breathing pattern.

We believe that the higher muscle tension during eccentric cycling necessary to reach metabolic power similar to concentric leads to greater sympathetic activity and peripheral hemodynamic constraint, likely explaining the increased constraints on cardiovascular system during eccentric cycling.

Key words: cardiovascular responses, ventilatory responses, autonomic nervous system activity, concentric cycling, eccentric cycling, healthy subjects, COPD, acute exercise

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	8
CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE.....	9
PRÉAMBULE	11
INTRODUCTION	12
PARTIE I : LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE.....	16
1. GÉNÉRALITÉS	16
2. RÉHABILITATION RESPIRATOIRE	18
3. BPCO ET RÉENTRAÎNEMENT À L'EFFORT	19
4. LIMITATION À L'EXERCICE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE BPCO	20
4.1. <i>La cascade de l'O₂</i>	20
4.2. <i>Limitation d'origine pulmonaire</i>	21
4.2.1. <i>Distension pulmonaire</i>	21
4.2.2. <i>Limitation de la quantité ventilée</i>	22
4.3. <i>Limitation d'origine circulatoire</i>	24
4.4. <i>Limitation d'origine musculaire</i>	25
5. NOUVELLES STRATÉGIES DE RÉENTRAÎNEMENT À L'EFFORT DANS LA BPCO	26
PARTIE II : EXERCICE EXCENTRIQUE	29
1. GÉNÉRALITÉS À PROPOS DE L'EXERCICE EXCENTRIQUE.....	29
1.1. <i>Principe et mécanismes</i>	29
1.2. <i>Dommages musculaires et inflammation</i>	31
1.3. <i>Effet protecteur : repeated bout effect</i>	32
1.4. <i>Adaptations des structures musculo-tendineuses</i>	33
1.5. <i>Réponses corticales</i>	33
2. EXERCICE EXCENTRIQUE EN RÉSISTANCE	34
2.1. <i>Réponses métaboliques et respiratoires</i>	34
2.2. <i>Réponses cardio-vasculaires</i>	34
2.3. <i>Effets sur le muscle</i>	35
2.4. <i>Réponses neuro-végétatives</i>	36
3. PÉDALAGE EXCENTRIQUE.....	37
3.1. <i>Histoire de l'ergométrie excentrique</i>	37
3.2. <i>Ajustements métaboliques et respiratoires au pédalage excentrique</i>	38
3.3. <i>Réponses cardio-vasculaires et neuro-végétatives</i>	39
3.4. <i>Amélioration de la fonction musculaire</i>	40
3.5. <i>Entraînement en pédalage excentrique : intensité et durée</i>	41
3.6. <i>Influence de la fréquence de pédalage, vitesse angulaire</i>	42
3.7. <i>BPCO et pédalage excentrique</i>	43
PARTIE III : CONTRIBUTION PERSONNELLE – ÉTUDES EXPÉRIMENTALES.....	46
1. SYNTHÈSE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE TRAVAIL	46
2. OUTILS ET MÉTHODES D'ÉVALUATION.....	49

2.1.	<i>Monitoring cardiaque et hémodynamique par analyse du contour de l'onde de pouls (étude n° 2a,b,c)</i>	49
2.2.	<i>Évaluation de la régulation nerveuse autonome</i>	51
2.2.1.	<i>Indices de récupération parasympathique (étude n°1)</i>	51
2.2.2.	<i>Sensibilité du baroréflexe (étude n°2a)</i>	52
2.2.3.	<i>Adrénaline et noradrénaline (étude n°2a,b)</i>	55
2.3.	<i>Évaluation non-invasive de l'oxygénation tissulaire par Near InfraRed Spectroscopy (étude n°2c)</i>	55
2.4.	<i>Évaluation des paramètres vasculaires</i>	56
2.4.1.	<i>Flow mediated dilation (étude n°2b)</i>	56
2.4.2.	<i>Vitesse de l'onde de pouls et pression centrale (étude n°2a)</i>	57
2.4.3.	<i>Microparticules endothéliales et plaquettaires (étude n°2b)</i>	59
2.5.	<i>Évaluation des fonctions respiratoires et métaboliques à l'effort</i>	59
2.6.	<i>L'ergocycle excentrique</i>	61
3.	ÉTUDES ET RÉSULTATS	62
3.1.	<i>Étude n°1 : Effets de l'exercice excentrique à différentes fréquences de pédalage sur les fonctions cardio-respiratoire et la régulation neuro-végétative</i>	63
3.2.	<i>Étude n°2a : Réponses cardio-respiratoires et neuro-végétatives à un exercice de pédalage excentrique prolongé</i>	72
3.3.	<i>Étude n°2b : Effets d'un exercice de pédalage excentrique prolongé sur la fonction endothéliale</i>	99
3.4.	<i>Étude n°2c : Désoxygénation musculaire similaire malgré une contrainte cardio-vasculaire supérieure durant le pédalage excentrique versus concentrique à faible intensité</i>	139
3.5.	<i>Étude n°3 : Réponses ventilatoires au pédalage excentrique chez le patient souffrant de BPCO sévère</i>	162
	PARTIE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE	183
1.	FAIBLE COÛT MÉTABOLIQUE AU COURS DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE	184
2.	RÉGIME VENTILATOIRE DIFFÉRENT AU COURS DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE	185
3.	PERTURBATIONS DE L'ACTIVITÉ NEURO-VÉGÉTATIVE DURANT ET APRÈS UN EXERCICE DE PÉDALAGE EXCENTRIQUE	186
4.	AJUSTEMENTS CARDIO-VASCULAIRES AU COURS DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE PROLONGÉ	188
5.	PRESCRIPTION DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE DANS LE CADRE DU RÉENTRAÎNEMENT À L'EFFORT DANS LA BPCO	190
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	193
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	195
	ANNEXES	212

Liste des abréviations

AIx : index d'augmentation

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CO₂ : dioxyde de carbone

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

DOMS : *delayed onset muscle soreness*

FC : fréquence cardiaque

FMD : *flow mediated dilation*

FR : fréquence respiratoire

HRR60 : différence entre la fréquence cardiaque moyennée sur les dernières secondes de l'exercice et les dernières secondes de la première minute de récupération

nHRR60 : indice HRR60 normalisé

NIRS : spectroscopie proche infrarouge

O₂ : dioxygène

PAS : pression artérielle systolique

pCO₂ : pression partielle de dioxyde de carbone

pO₂ : pression partielle de dioxygène

Q_c : débit cardiaque

QR : quotient respiratoire

rpm : nombre de rotations / minute

SNP : système nerveux parasympathique

SNS : système nerveux sympathique

SV1 : premier seuil ventilatoire

T30 : inverse de la pente du logarithme népérien de la FC par rapport au temps

ṠCO₂ : rejet de dioxyde de carbone

VD/Vt : ratio espace mort / volume courant

ṠE : débit ventilatoire

VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde

VES : volume d'éjection systolique

ṠO₂ : consommation de dioxygène

VOP : vitesse de l'onde de pouls

Vt : volume courant

Liste des figures

Figure 1. Classification des différents stades de BPCO selon les critères GOLD

Figure 2. Les différents paramètres impliqués dans la dysfonction musculaire et l'aggravation de l'état de santé des patients souffrant de BPCO

Figure 3. Schéma représentant les composantes du couplage ventilatoire – cardio-vasculaire – métabolique impliquées dans le transport de l'oxygène

Figure 4. Schéma basé sur le modèle de Wassermann et représentant les dysfonctions pouvant altérer le transport de l'oxygène

Figure 5. Modélisation de la théorie du filament enroulé (*winded filament*)

Figure 6. Schéma résumant les principales propriétés et applications de l'exercice excentrique

Figure 7. Modèle de Abbott. L'un des sujets pédale dans le sens horaire (concentrique) tandis que l'autre résiste au pédalage antihoraire (excentrique).

Figure 8. Modèles d'ergocycles excentrique « nouvelle génération » dotés de moteurs asynchrones et écrans pour le feedback de contrôle de l'intensité

Figure 9. Diagramme illustrant la genèse de la courbe de pression aortique

Figure 10. Schéma de la boucle baroréflexe en réponse à une variation de pression artérielle

Figure 11. Illustration de la méthode des séquences pour l'analyse de la sensibilité du baroréflexe

Figure 12. Installation pour la mesure FMD

Figure 13. La vitesse carotido-fémorale se mesure à partir de la distance D carotido-fémorale et du temps de transit T entre la carotide et la fémorale

Figure 14. Onde de pouls réfléchie radiale. Les différents indices sont mesurés à partir de la forme de l'onde

Figure 15. Ergocycle excentrique et écran de contrôle

Contribution scientifique

Articles originaux

González Represas A., Isacco L., Rakobowchuk M., **Ritter O.**, Bouhaddi M., Degano B., Laroche D., Tordi N., Mourot L. Challenging cardiac activity but similar muscular deoxygenation during low-intensity eccentric vs. concentric cycling. En préparation.

Ritter O., Isacco L., Rakobowchuk M., Bouhaddi M., Degano B., Laroche D., Tordi N., Mourot L. Cardiorespiratory and hemodynamic responses to prolonged eccentric cycling. Soumis dans *International Journal of Sports Medicine*.

Roux P., Guillien A., Soumagne T., **Ritter O.**, Laplante J.J., Travers C., Dalphin J.C., Peiffer G., Laurent L., Degano B. Smoking habits in French farmers: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 17, 166. Publié le 4 Février 2017.

Rakobowchuk M., **Ritter O.**, Isacco L., Bouhaddi M., Degano B., Tordi N., Mourot L. Divergent endothelial function but similar platelet microvesicle responses following eccentric and concentric cycling at a similar aerobic power output. *Journal of Applied Physiology*. Publié le 2 Février 2017.

Ritter O., González Represas A., Garcia I., Beaven C.M., Tordi N., Mourot L. (2015). Evaluation of autonomic function after concentric and eccentric cycling exercise at different pedalling frequencies. *Jacobs Journal of Physiotherapy & Exercise*. 2(2): 018. Publié le 23 Décembre 2016.

Isacco L., **Ritter O.**, Tordi N., Laroche D., Degano B., Bouhaddi M., Rakobowchuk M. & Mourot L. Substrate oxidation rates in concentric and eccentric cycling matched with aerobic power output. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 41(11), 1204-1207. Publié en ligne le 11 Août 2016.

Communications au cours de congrès nationaux et internationaux avec comité de lecture

Ritter O., Guillien A., Tordi N., Mourot L., Bouhaddi M., Laroche D., Besson D., Casillas JM., Degano B. Ventilatory adaptation to eccentric cycling in moderate-to-severe COPD patients. European Respiratory Society International Congress, Londres, 3-7 Septembre 2016 (poster-discussion).

Ritter O., Isacco L., Tordi N., Degano B., Bouhaddi M., Rakobowchuk M., Mourot L. Acute cardiovascular responses to prolonged eccentric cycling. Federation of European Physiological Societies Congress, Paris, 29 Juin - 1^{er} Juillet 2016 (communication orale).

Ritter O., Guillien A., Tordi N., Mourot L., Bouhaddi M., Laroche D., Besson D., Casillas JM, Degano B. Quelle est l'adaptation ventilatoire à l'exercice excentrique dans la BPCO modérée à sévère ? 11^{èmes} Journées Francophones Alvéole, Lyon, 10 - 11 Mars 2016 (communication affichée primée).

Ritter O., Tordi N., Mourot L., Bouhaddi M., Laroche D., Besson D., Casillas J-M., Degano B. Etude de la ventilation au cours d'un exercice de pédalage excentrique dans la BPCO modérée à sévère. 20ème Congrès de Pneumologie de Langue Française, Lille, 29 - 31 Janvier 2016 (communication affichée).

Ritter O., Isacco L., Tordi N., Degano B., Bouhaddi M., Rakobowchuk M. & Mourot L. Cardiovascular responses to eccentric cycling. 16ème Congrès de l'ACAPS, Nantes, 26 - 28 Octobre 2015 (communication orale).

Isacco L., **Ritter O.**, Tordi N., Degano B., Bouhaddi M., Rakobowchuk M. & Mourot L. Etude de l'oxydation des substrats énergétiques lors d'un exercice concentrique et excentrique réalisés à même puissance métabolique. 16ème Congrès de l'ACAPS, Nantes, 26 - 28 Octobre 2015 (communication affichée).

Ritter O., González Represas, Garcia I., Tordi N., Mourot L. Sollicitations cardio-respiratoires et récupération parasympathique post-exercice : effet de l'exercice excentrique à différentes fréquences de pédalage. 21ème Forum des Jeunes Chercheurs, Dijon, 18 - 19 Juin 2015 (communication orale).

Ritter O., Tordi N., Mourot L., Laroche D., Besson D., Gremeaux V., Morisset C., Bouhaddi M., Degano B., Casillas J.M. Détermination de la puissance optimale en pédalage excentrique chez les sujets sains dans le cadre d'une étude visant à évaluer les effets d'un entraînement excentrique sur ergocycle, versus entraînement conventionnel concentrique. Congrès AFAPA « XVIIèmes Journées Francophones en Activités Physiques Adaptées », Besançon, 27 - 29 Novembre 2014 (communication orale).

Ritter O., Gonzales Represas A., Garcia I., Tordi N., Mourot L. Evaluation de la récupération parasympathique au cours d'exercices de pédalage concentrique et excentrique à différentes fréquences de pédalage. Congrès AFAPA « XVIIèmes Journées Francophones en Activités Physiques Adaptées », Besançon, 27 - 29 Novembre 2014 (communication affichée).

Préambule

Cette thèse s'est déroulée dans le cadre d'une bourse CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche). La convention a été conclue entre l'équipe d'accueil PEPITE EA4267 (Pathologies et Épithéliums : Prévention, Innovation, Traitement, Évaluation) dont l'un des axes de recherche est le développement de thérapeutiques non pharmacologiques telles que l'exercice, et le Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche-Comté (CRCP-FC). L'objectif de cette collaboration est l'amélioration de la prise en charge des patients en réhabilitation. Le CRCP-FC accueille des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont le réentraînement à l'effort est difficile au regard des limitations à l'exercice et comorbidités, notamment cardio-vasculaires, qu'ils présentent. Dans ce contexte particulier, l'exercice excentrique est pressenti comme une alternative au réentraînement conventionnel concentrique. Le but de cette thèse est d'améliorer la connaissance des réponses cardio-vasculaires et respiratoires encore mal connues induites par l'exercice excentrique, nécessaire à la prescription adéquate de ce nouveau traitement.

Ce travail s'est d'abord concentré sur une phase d'évaluation aiguë, principalement via l'étude « Excentrique », et une autre chronique (étude ENERGETIC). Il convient de préciser que, le protocole ENERGETIC étant toujours en cours au moment de la soutenance, les principaux résultats seront abordés en perspective de futurs travaux et publications.

Introduction

L'activité physique représente l'un des principaux moyens de prévention primaire (réduction de l'incidence d'une maladie dans une population), secondaire (diminution de la prévalence de la maladie) et tertiaire (diminution de la prévalence des incapacités/complications en lien avec la maladie) des pathologies chroniques. Par conséquent, elle fait l'objet de nombreuses recommandations et plans nationaux (HAS, 2011 ; OMS, 2010 ; Plan National Nutrition Santé, 2011-2015 ; Das & Horton, 2012; INSERM Collective Expertise Centre, 2000) ainsi que d'un récent décret permettant sa prescription par les médecins généralistes chez les patients en affection de longue durée (Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016).

Le réentraînement à l'effort dispensé dans le cadre de la réadaptation est une thérapie validée et recommandée. Au cours des affections cardio-vasculaires, il permet une amélioration significative des capacités physiques, de la qualité de vie, et réduit les hospitalisations et la mortalité de 25 à 35% (Anderson et al., 2016; Casillas, Gremeaux, Damak, Feki, & Pérennou, 2007; Warburton, Nicol, & Bredin, 2006). Son efficacité dans les programmes de réadaptation cardiaque a entraîné une ouverture sur nombre d'autres pathologies chroniques (Gaesser, 2007; Pedersen & Saltin, 2015).

Les recommandations concernant le contenu des programmes de réentraînement à l'effort dans le cadre des pathologies chroniques (pathologies cardio-vasculaires, diabète, BPCO) préconisent des exercices d'endurance (Bolton et al., 2013), principalement à base de contractions concentriques (avec raccourcissement de la longueur du muscle). Compte tenu de sa facilité de mise en œuvre et sa « sécurité » (patient assis, risque de chute limité), le réentraînement en endurance sur bicyclette ergométrique concentrique est prépondérant au sein des programmes de réadaptation (Casillas et al., 2007).

Le travail en endurance apporte des bénéfices notables en termes de capacités physiques, de tolérance à l'effort et de qualité de vie. Les adaptations de l'organisme au cours de l'exercice permettent une amélioration de la fonction vasculaire (fonction endothéliale) (Higashi & Yoshizumi, 2004), une régulation des anomalies neuro-hormonales (Joyner & Green, 2009) avec rééquilibrage de la balance sympatho-vagale, une augmentation de la consommation pic d'oxygène et une normalisation des anomalies métaboliques (Fletcher et al., 2013). De plus, bien que l'exercice aigu augmente transitoirement l'inflammation, les

résultats des principales recherches dans cette thématique tendent à démontrer un effet bénéfique de l'exercice sur le statut inflammatoire (Ribeiro, Alves, Duarte, & Oliveira, 2010), y compris dans les pathologies associées à une inflammation chronique comme les maladies cardio-vasculaires, certains cancers, la polyarthrite rhumatoïde, la BPCO ou encore le diabète de type 2 (Mathur & Pedersen, 2008; Metsios et al., 2010; Munk et al., 2011; Nader & Lundberg, 2009; Ploeger, Takken, de Greef, & Timmons, 2009; Ribeiro et al., 2010).

Néanmoins, bien qu'il apporte de nombreux bénéfices et corrige certaines dysfonctions, la demande en oxygène induite par l'exercice concentrique en endurance fait qu'il ne convient pas à tous les patients. Chez le patient insuffisant cardiaque par exemple, l'exercice en endurance inverse le remodelage cardiaque et améliore les fonctions systolique et diastolique (Gielen, Laughlin, O'Conner, & Duncker, 2015). Cependant, on note chez certains patients une dyspnée d'effort multifactorielle (signes congestifs, augmentation de la demande ventilatoire pour un effort donné, hyperinflation dynamique, dysfonction musculaire ventilatoire et périphérique) (Dubé, Agostoni, & Laveneziana, 2016) si importante que l'exercice en endurance est difficile à mettre en place. Dans le cas particulier de la BPCO, les dysfonctions pulmonaire, musculaire périphérique voire cardiaque droite sont parfois telles que l'exercice concentrique en endurance est compromis à la fois en durée et en intensité, pouvant partiellement (car la maladie est complexe et hétérogène) expliquer la faible réponse au réentraînement observée chez certains patients (Garrod, Marshall, Barley, & Jones, 2006). Or, le réentraînement à l'effort intégré aux programmes de réhabilitation respiratoire fait partie des recommandations dans le traitement de la BPCO (HAS, Mai 2014) car il est le seul moyen thérapeutique permettant à la fois une réduction du risque d'hospitalisation et de la mortalité à la suite d'une exacerbation (Puhan et al., 2011), une diminution de la dyspnée, et l'amélioration des capacités physiques, de l'état de santé et de la qualité de vie (Alfarroba, Rodrigues, Papoila, Santos, & Morais, 2016; Bolton et al., 2013).

C'est pour ces patients, auxquels les programmes de réentraînement actuels semblent inadaptés (Gouzi & Hayot, 2013), que depuis quelques années les cliniciens se tournent vers de nouvelles modalités de réentraînement. En effet, chez les patients fragiles (insuffisant cardiaque âgé et/ou sévère, patient souffrant de BPCO sévère ou au décours d'une exacerbation) on propose d'ores-et-déjà du renforcement musculaire analytique ou encore de l'électrostimulation afin de limiter la masse musculaire impliquée et donc la consommation d'oxygène nécessaire au travail réalisé (Casillas et al., 2007; Couillard & Prefaut, 2010; Maddocks et al., 2016; Roig & Reid, 2009; Spruit, Gosselink, Troosters, Paepe, & Decramer,

2002). L'objectif est d'éviter un stress important sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire. C'est précisément pour cette raison que plusieurs études se sont également intéressées à la prescription de l'exercice excentrique chez le patient.

Depuis de nombreuses années, les effets bénéfiques de l'entraînement excentrique sont connus chez le sujet sain. Les caractéristiques des contractions excentriques (avec allongement du corps musculaire, cf. Partie II : Exercice excentrique) sont différentes de celles observées en concentrique. L'attention a d'abord été portée en aigu sur la faible dépense énergétique correspondant au travail musculaire excentrique (Asmussen, 1953). Quant aux effets chroniques, des adaptations positives (gain en force, hypertrophie musculaire, diminution du risque de chute, augmentation de la fraction d'éjection systolique), avec surtout une bonne tolérance hémodynamique ont été démontrées au décours d'un entraînement sur bicyclette ergométrique excentrique chez le sujet âgé et le patient souffrant d'une pathologie cardio-respiratoire chronique (LaStayo, Ewy, Pierotti, Johns, & Lindstedt, 2003; Meyer et al., 2003; Rooyackers, Berkeljon, & Folgering, 2003; Steiner et al., 2003). Le travail prolongé excentrique sur bicyclette ergométrique pourrait donc être une alternative intéressante au pédalage concentrique au cours des pathologies chroniques chez les patients les plus déconditionnés (Ellis, Shields, Lim, & Dodd, 2015; LaStayo, Marcus, Dibble, Frajacom, & Lindstedt, 2014). En effet un des objectifs de la réadaptation auprès de ces patients est l'amélioration des capacités physiques à un moindre coût énergétique, en limitant les sollicitations hémodynamiques et ventilatoires et donc les risques cardio-respiratoires liés au réentraînement.

Cependant, les études à propos de l'entraînement en endurance sur ergocycle excentrique chez le sujet âgé et le patient souffrant de pathologie cardio-respiratoire se sont focalisées sur les gains fonctionnels, n'apportant pas d'éclairage sur les réponses à l'effort à proprement parler. Quant aux adaptations observées en aigu, un ajustement différent des adaptations physiologiques à l'exercice entre concentrique et excentrique, aboutissant à des réponses cardio-respiratoires distinctes entre les deux modalités a été mis en avant (Dufour et al., 2004, 2007). Néanmoins, ces travaux ne concernent pas le pédalage excentrique prolongé dit d'« endurance » puisque les études utilisaient dans un cas un protocole incrémental et dans l'autre des sessions de 6 minutes. Il existe donc un réel manque de connaissances sur les effets aigus du pédalage excentrique prolongé au niveau cardio-vasculaire, respiratoire et neuro-végétatif.

En outre, l'exercice excentrique présente également des inconvénients, les plus connus étant les dommages musculaires transitoires en lien avec le développement de tensions musculaires importantes (Isner-Horobeti et al., 2013). Certaines études ont rapporté d'autres effets indésirables tels qu'un déséquilibre sympatho-vagal suite à un réentraînement chez le sujet âgé (Melo et al., 2008) ou encore une augmentation de la rigidité artérielle chez le sujet sain au décours d'une session d'exercice excentrique (Barnes, Trombold, Dhindsa, Lin, & Tanaka, 2010; Caldwell et al., 2016), qui ne sont pas souhaitables auprès de patients pour qui ces anomalies sont déjà présentes, tels que les patients souffrant de BPCO (Raupach et al., 2008; Vanfleteren, Spruit, Groenen, Bruijnzeel, et al., 2013). Toutefois, les effets indésirables cités plus haut ont été observés suite à des exercices excentriques pratiqués en résistance et peu de travaux rapportent les effets spécifiques du pédalage excentrique en endurance, que ce soit en aigu ou en situation de réentraînement chez le patient.

Enfin, si l'effet de la fréquence de pédalage a fait l'objet de nombreuses études en concentrique chez le sujet sain et le patient, il n'existe que très peu de données concernant le pédalage excentrique mettant en lien la fréquence et les adaptations physiologiques.

Avant d'utiliser l'exercice excentrique en routine dans la prise en charge de ces patients, il est nécessaire de comprendre les adaptations centrales et périphériques suscitées lors du pédalage excentrique prolongé afin de vérifier qu'il ne présente pas de sur-risque par rapport à un exercice « classique » de type concentrique et d'en ajuster les modalités de prescription.

Après avoir présenté la pathologie cible de notre recherche, à savoir la BPCO, nous aborderons les différentes limitations éprouvées par les patients atteints de cette pathologie au cours d'un réentraînement à l'effort concentrique. Nous exposerons ensuite les données actuelles sur l'exercice excentrique, en particulier lorsque ce dernier est réalisé sur une durée prolongée (plus de 20 minutes). D'après la littérature, il semble que les réglages neuro-végétatifs et hémodynamiques aigus sont différents entre pédalage concentrique et excentrique. Mais à notre connaissance aucune étude n'a cherché à préciser davantage ces différences de réglage et en expliquer l'origine. Nous avons donc étudié les effets de l'exercice de pédalage excentrique pratiqué de manière aiguë au niveau cardio-vasculaire, respiratoire et neuro-végétatif, chez le sujet sain et le patient porteur d'une BPCO afin d'approfondir cette hypothèse.

Partie I : La broncho-pneumopathie chronique obstructive

1. Généralités

« La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. La cause la plus fréquente est le tabagisme (plus de 80% des cas). Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants, etc...) » (définition selon la Revue des Maladies Respiratoires, organe officiel de la Société de Pneumologie de Langue Française, 2010). La BPCO est une maladie lentement évolutive. Sa sévérité, jugée à l'aune du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et classée en 4 stades (figure 1). L'ancienne classification (la plus utilisée à l'heure actuelle) prend en compte uniquement les données spirométriques (Rabe et al., 2007), alors que les dernières recommandations pour le diagnostic de la pathologie s'appuient également sur les symptômes et l'historique des exacerbations (Degano & Soumagne, 2014; Vogelmeier et al., 2017). Classiquement, on parle de BPCO sévère lorsque le VEMS est inférieur à 50% de la valeur de référence, comme défini par les critères de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). En effet, c'est à partir de 50% du VEMS que la mortalité des patients augmente de façon significative. Toutefois, on considère qu'une limitation ventilatoire de l'exercice est à même de survenir dès que le VEMS devient inférieur à 60% de la valeur de référence (Folgering & Herwaarden, 1994; Qaseem et al., 2011).

TABLE 2. SPIROMETRIC CLASSIFICATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SEVERITY BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV₁

Stage I: mild	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ ≥ 80% predicted
Stage II: moderate	FEV ₁ /FVC < 0.70 50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
Stage III: severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
Stage IV: very severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ < 30% predicted or FEV ₁ < 50% predicted plus chronic respiratory failure*

* Respiratory failure: arterial partial pressure of oxygen (Pa_{O₂}) < 8.0 kPa (60 mm Hg) with or without arterial partial pressure of CO₂ (Pa_{CO₂}) > 6.7 kPa (50 mm Hg) while breathing air at sea level.

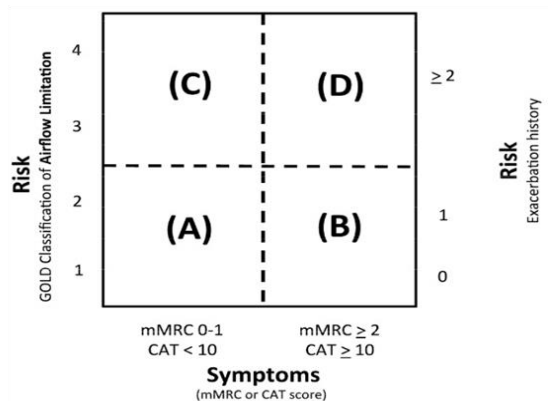


Figure 1. Classification des différents stades de BPCO selon les critères GOLD 2006 à gauche (Rabe et al., 2007) et 2011 à droite (Vogelmeier et al., 2017)

En France, on estime que la prévalence de la BPCO est de 5 à 10% chez les adultes de plus de 45 ans (Fuhrman & Delmas pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF, 2010), et qu'elle deviendrait d'ici 2030 la 3^{ème} cause de mortalité dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé. La BPCO représente une importante source de dépense publique en France puisque le plan BPCO 2005-2010 du ministère de la santé l'estimait à 3,5 milliards d'euros par an soit 3,5% de l'ensemble des dépenses de santé. De plus, le coût annuel de dépense de santé est directement proportionnel à la sévérité de la maladie (Piperno, Huchon, Pribil, Boucot, & Similowski, 2003). Une partie seulement des coûts est liée aux traitements médicamenteux (bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés) et non-médicamenteux (réhabilitation, sevrage tabagique) ; l'essentiel des coûts de santé est attribuable aux hospitalisations pour exacerbations et aux conséquences des exacerbations sur l'absentéisme au travail voire sur la perte d'autonomie.

La BPCO est une pathologie d'origine pulmonaire, mais dans son évolution elle comporte voire induit une atteinte systémique entraînant des comorbidités, notamment des maladies cardio-vasculaires, diabète, ostéoporose, cancer pulmonaire, anxiété-dépression et dysfonction musculaire squelettique (Divo et al., 2012; Laveneziana, Palange, & Faculty, 2012; Vanfleteren, Spruit, Groenen, Gaffron, et al., 2013). Les patients atteints de BPCO sévère ont souvent une importante perte de masse musculaire (Seymour et al., 2010), ce qui altère parfois de façon très prononcée leur qualité de vie (Bernard et al., 1998). La perte de masse musculaire, évaluée par la mesure de la masse maigre, est également associée à une mortalité élevée (Marquis et al., 2002). Les causes de la faiblesse musculaire dans la BPCO sévère sont multiples. L'inactivité physique qui caractérise ces patients mène à une atrophie musculaire (Seymour et al., 2010). L'hypoxémie, l'hypercapnie, le déficit nutritionnel, les perturbations de l'équilibre électrolytique, l'inflammation systémique, le stress oxydatif, les perturbations endocriniennes et la corticothérapie (prescrite lors des exacerbations, voire au long cours) sont autant de facteurs pouvant contribuer à la dysfonction musculaire périphérique (Ribeiro, Thériault, Debigaré, & Maltais, 2013; Wagner, 2008) (Figure 2).

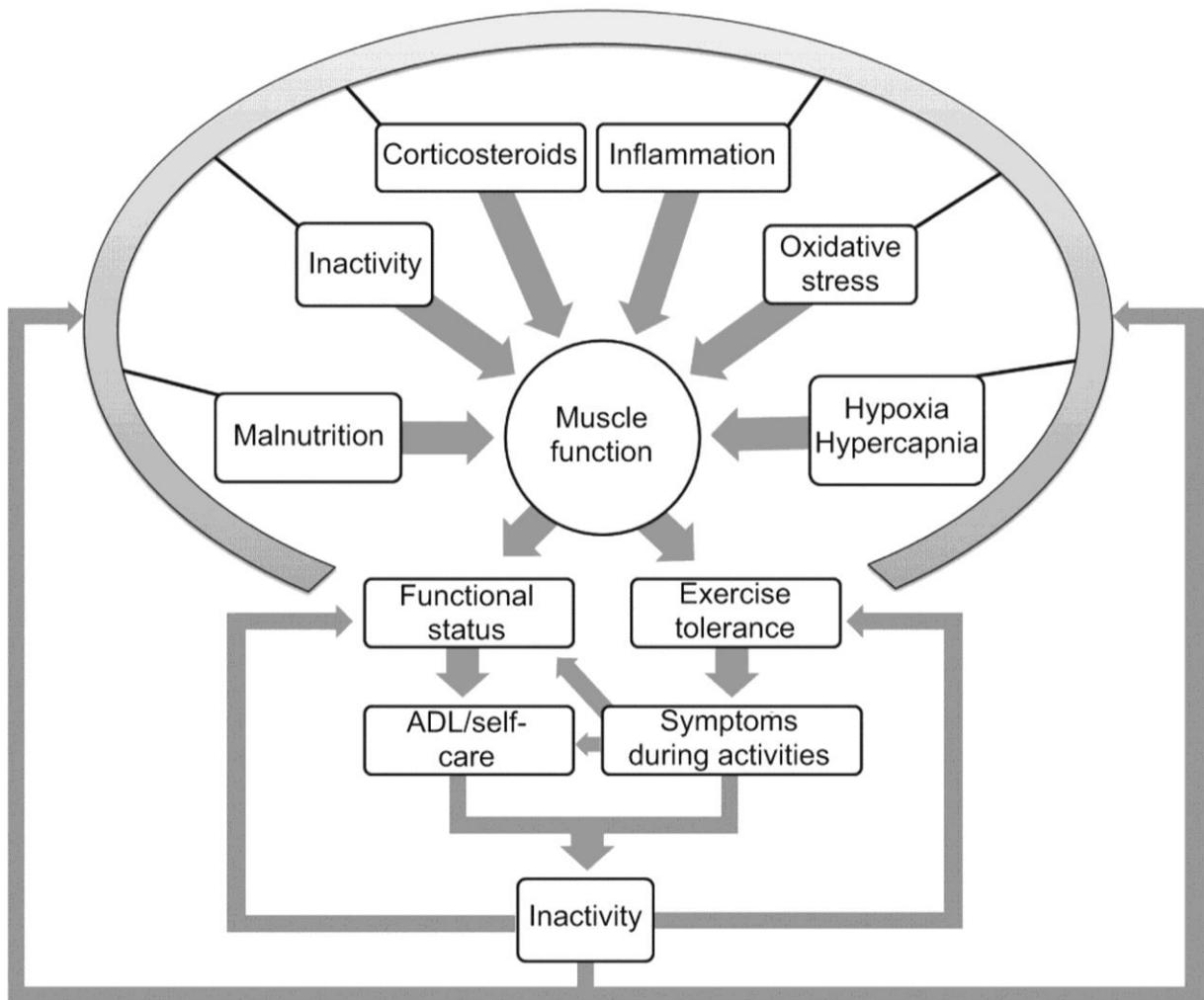


Figure 2. Les différents paramètres impliqués dans la dysfonction musculaire et l'aggravation de l'état de santé des patients souffrant de BPCO (Burtin, Decramer, Gosselink, Janssens, & Troosters, 2011)

Les traitements médicamenteux dans la BPCO sont uniquement symptomatiques, destinés à soulager la dyspnée et stabiliser les comorbidités. Seule la réhabilitation respiratoire améliore les capacités fonctionnelles, permettant à la fois une diminution des symptômes et une amélioration de la qualité de vie (Spruit et al., 2013).

2. Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire pluridisciplinaire est un élément clé de la prise en charge thérapeutique de la BPCO : elle est recommandée chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère (Vestbo et al., 2013), et a démontré des résultats positifs sur la santé quel que soit le stade de la maladie (Alfarroba et al., 2016). La réhabilitation associe une optimisation de

l'observance du traitement pharmacologique, une optimisation du mode ventilatoire, un soutien psychologique, une éducation thérapeutique et nutritionnelle et un réentraînement à l'effort (Société de Pneumologie de Langue Française, 2010a). La réhabilitation respiratoire à la suite d'une exacerbation réduit la mortalité (Puhan et al., 2011; Puhan, Scharplatz, Troosters, & Steurer, 2005). Elle permet également l'amélioration des capacités physiques, de l'état de santé, de l'autonomie, du statut psychologique et de la qualité de vie (Bolton et al., 2013; Jónsdóttir, Andersen, Sigurosson, & Sigurosson, 2006; Rugbjerg, Iepsen, Jørgensen, & Lange, 2015). Elle contribue enfin à diminuer la fréquence et la sévérité des exacerbations (Société de Pneumologie de Langue Française, 2010b) et donc les dépenses de santé (Rugbjerg et al., 2015).

3. BPCO et réentraînement à l'effort

Le réentraînement à l'effort est la pierre angulaire de la réhabilitation respiratoire. Dans la BPCO, il repose actuellement majoritairement sur des exercices en endurance à contraction concentrique. Son objectif est de permettre aux patients d'effectuer davantage de tâches dans leur vie quotidienne et de sortir du « cercle vicieux du déconditionnement » (Porszasz et al., 2005; Puente-Maestu et al., 2000; Sala et al., 1999). Les mécanismes de l'amélioration passent par une action à la fois « périphérique » (amélioration des fonctions musculaire et vasculaire) et « centrale » (amélioration des fonctions cardiaque et parfois pulmonaire) (Lacasse, Goldstein, Lasserson, & Martin, 2006; O'Donnell, McGuire, Samis, & Webb, 1998; Ortega et al., 2002; Porszasz et al., 2005; Puente-Maestu et al., 2000; Sala et al., 1999; Spruit et al., 2002; Vivodtzev et al., 2010).

Toutefois, selon plusieurs sources, plus d'1/3 des patients porteurs d'une BPCO sévère qui réalisent une procédure de réhabilitation respiratoire incluant un réentraînement à l'effort ne bénéficie pas d'améliorations significatives en termes de capacités fonctionnelles et de qualité de vie (Garrod et al., 2006; Troosters, Gosselink, & Decramer, 2001). De nombreux facteurs individuels ont été incriminés (limitation ventilatoire, dysfonction musculaire périphérique, cardiaque et métabolique) et il semble que les effets de la réhabilitation sont d'autant moins bons et d'autant plus inconstants que la maladie est sévère sur la plan de l'atteinte ventilatoire (Burtin et al., 2012; Butcher & Jones, 2012). Cependant dans la littérature actuelle la notion de patients non-répondeurs laisse place à un questionnement sur l'adaptation individualisée des programmes proposés. L'amélioration musculaire suite à un exercice en endurance pourrait nécessiter le développement d'une fatigue musculaire lors des séances d'exercice

concentrique, comme observé chez des patients présentant une altération chronique du métabolisme oxydatif (Burtin et al., 2012; Saey et al., 2005). Mais cela suppose que la limitation ventilatoire n'empêche pas l'atteinte d'intensités de travail mécanique suffisantes, ce qui est souvent le cas lorsque la défaillance pulmonaire est sévère.

4. Limitation à l'exercice chez les patients souffrant de BPCO

4.1. La cascade de l'O₂

Lors d'un exercice en endurance, différents systèmes sont sollicités afin d'apporter l'oxygène en quantité suffisante jusqu'au muscle. L'appareil respiratoire apporte l'oxygène nécessaire au métabolisme aérobie cellulaire et réalise les échanges gazeux tandis que le système cardio-vasculaire a pour objectif d'acheminer le sang chargé en nutriments et dioxygène (O₂) de manière appropriée pour répondre aux besoins des cellules de l'organisme. En outre, ces deux systèmes participent ensemble au maintien de l'homéostasie en permettant le transport des hormones ainsi que le recyclage et l'élimination des produits du métabolisme (dioxyde de carbone [CO₂], protons, etc.) par le foie, les reins et les poumons. On peut schématiser le cheminement de l'O₂ jusqu'à la mitochondrie par un modèle où la ventilation, la circulation sanguine et le muscle sont les éléments essentiels à l'apport et l'utilisation de l'O₂, et où la défaillance de l'un va nécessairement retentir sur l'ensemble du système (Figure 3).

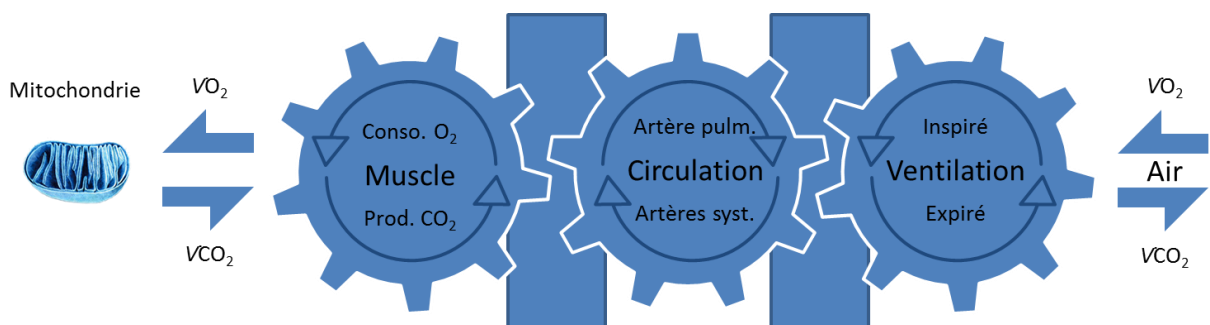


Figure 3. Schéma représentant les composantes du couplage ventilatoire – cardio-vasculaire – métabolique impliquées dans le transport de l'oxygène (Wasserman, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005)

Leurs activités sont donc étroitement liées et il est utile d'étudier ces systèmes ensemble pour une meilleure compréhension des ajustements de l'organisme au cours et décours d'un exercice physique.

Dans un contexte pathologique, un ou plusieurs de ces appareils peuvent être altérés. C'est le cas dans la BPCO. Il est nécessaire de rappeler que si la limitation à l'exercice chez le patient est principalement dite « ventilatoire », plusieurs facteurs y participent puisque, comme énoncé précédemment, la BPCO dans son évolution est une pathologie systémique.

4.2. Limitation d'origine pulmonaire

Dans la BPCO, l'atteinte primaire qui est la défaillance pulmonaire entraîne plusieurs conséquences. Pour des raisons essentiellement liées à la limitation ventilatoire, de nombreux patients porteurs d'une BPCO sévère sont contraints de limiter l'intensité et/ou la durée des séances d'exercice en endurance, ce qui pourrait expliquer pour une grande part l'absence d'efficacité du réentraînement à l'effort (Butcher et al., 2009). L'atteinte pulmonaire entraîne également des anomalies de l'hématose, ces dernières pouvant être indépendantes des anomalies purement ventilatoires. Dans tous les cas, le maître symptôme est la dyspnée, ensemble de sensations respiratoires désagréables.

4.2.1. Distension pulmonaire

La distension ou « hyperinflation » pulmonaire correspond par définition à une augmentation anormale de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), cette dernière étant supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN). En cas de distension pulmonaire, l'augmentation du volume de la cage thoracique place les muscles inspiratoires et le diaphragme (aplati) dans une posture défavorable de la courbe relation tension-longueur et diminue ainsi leur efficacité contractile (O'donnell, 2008; Sergysels, Similowski, & Roche, 2008).

Dans la BPCO, la perte d'élasticité du poumon peut entraîner l'apparition d'une distension/hyperinflation statique. Cela signifie que le volume de relaxation des poumons, qui est déterminé uniquement par les forces de rétraction respectives des poumons et de la cage thoracique, est anormalement élevé. Dans le cas où il n'existe qu'une distension statique, la CRF est égale au volume de relaxation ; autrement dit, la pression alvéolaire de fin d'expiration est égale à la pression atmosphérique, et il n'y a pas de pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque.

Un phénomène extrêmement fréquent dans la BPCO (et qui peut s'ajouter à la distension statique) est le phénomène de distension/hyperinflation dynamique. La distension dynamique est quasi systématique lorsque la BPCO est sévère (VEMS < 60% de la valeur de référence). La distension dynamique est due à la réduction des débits pulmonaires qui peut avoir deux conséquences : un temps d'expiration plus long et/ou une augmentation de la fréquence respiratoire (FR) (réduisant le temps disponible pour l'expiration). Dans les deux cas, le résultat est l'incapacité à vidanger correctement les poumons et donc atteindre le volume de relaxation normal, entraînant une augmentation de la CRF. Au cours d'un exercice physique, l'augmentation de la CRF limite l'augmentation normale du volume courant (Vt) (Hayot & Milic-Emili, 2000; Vaz Fragoso, Clark, & Kotch, 1993). Le patient est donc contraint d'augmenter sa FR afin d'augmenter sa ventilation pour répondre aux besoins de l'exercice, rendant sa respiration moins efficace, très coûteuse quant à la consommation d'O₂ (Shindoh et al., 1994) et majorant également le phénomène de distension. La distension dynamique limite donc l'augmentation de la ventilation en réponse à l'effort, pourtant nécessaire à l'apport accru en O₂, au rejet de CO₂ produit en grande quantité dans les muscles et au maintien de l'équilibre des paramètres sanguins (pressions artérielles en oxygène et dioxyde de carbone et pH).

Le poumon est incapable de retourner à son volume de relaxation normal et une pression intra-pulmonaire positive demeure en fin d'expiration. Ainsi, une partie de l'inspiration qui suit contribue à restaurer une pression neutre, avant de faire entrer l'air dans les poumons et donc d'être utile à la respiration. La respiration devient donc plus coûteuse (effort supplémentaire des muscles inspiratoires).

4.2.2. *Limitation de la quantité ventilée*

D'autre part, la ventilation est fortement liée au VEMS, et plus celui-ci est altéré, plus la ventilation supposée atteignable par le patient sera faible. On peut d'ailleurs estimer la ventilation maximale appelée couramment ventilation maximale minute (VMM) par la formule suivante :

$$\text{VMMest} = \text{VEMS} \times 35 \text{ (Neder et al., 2015)}$$

L'hypoxie et l'hypercapnie participent également à la limitation à l'exercice. En effet, l'O₂ est indispensable au métabolisme musculaire oxydatif fournissant l'énergie au cours d'un effort de type endurance. Une désaturation en O₂ (baisse de la saturation pulsée en O₂) en-

dessous du seuil minimal recommandé de 90% peut entraîner des symptômes graves chez le patient tels qu'une tachycardie, des céphalées ou encore un état de somnolence, nécessitant une prescription d'oxygène à l'effort chez les patients dont la saturation baisse en-dessous de 90%. L'hypercapnie peut également être à l'origine de symptômes graves (céphalées, hypersudation, désorientation, troubles de la vigilance, poussée hypertensive, etc.). Or, chez les patients présentant à la fois hypoxie et hypercapnie, l'adjonction d'oxygénothérapie peut s'accompagner d'une augmentation de la capnie, limitant la possibilité d'apport en O₂ au patient et donc l'intensité d'exercice réalisable dans des conditions acceptables (Abdo & Heunks, 2012).

Rappelons que physiologiquement, au cours d'un effort, le centre respiratoire situé dans le tronc cérébral ajuste la ventilation en partie en fonction des informations chimiques (chémo-récepteurs) qu'il reçoit. Les chémo-récepteurs centraux situés dans le bulbe rachidien sont sensibles aux variations de concentration en ions H⁺ et de pCO₂ (pression partielle de CO₂) dans le liquide cébrospinal. Les chémo-récepteurs périphériques localisés au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien captent quant à eux les variations de la pO₂ (pression partielle d'O₂), de la pCO₂ (pression partielle de CO₂) et de la concentration en ions H⁺ dans le sang. En cas d'altération de ces concentrations dues à une respiration pathologique, les afférences alertent le centre respiratoire qui réagit en commandant l'augmentation de la ventilation afin de rétablir l'homéostasie. Or, lorsque l'appareil respiratoire est défaillant, il existe une discordance entre la commande et l'effecteur, ce qui participe à la dyspnée (Dangers, Morelot-Panzini, Schmidt, & Demoule, 2014).

L'amélioration des symptômes et de la qualité de vie dans la BPCO suite à un réentraînement à l'effort passe principalement par l'amélioration des déficiences secondaires (musculaires, cardio-vasculaires), diminuant le coût ventilatoire pour un effort donné (Porszasz et al., 2005). Néanmoins, il semble que la diminution de la dyspnée soit aussi en partie due à une meilleure efficacité mécanique pulmonaire, c'est-à-dire une moindre élastance associée à une moindre hyperinflation dynamique, permettant de diminuer l'effort ventilatoire (Stendardi, Binazzi, & Scano, 2007). De plus, la respiration est améliorée qualitativement avec une légère augmentation du V_t et une diminution de la FR (Casaburi et al., 1997) permettant une diminution du phénomène d'hyperinflation dynamique.

4.3. Limitation d'origine circulatoire

La survenue d'évènements cardio-vasculaires est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans la BPCO (Maclay et al., 2009). Il existe d'ailleurs une corrélation négative entre le VEMS et la mortalité par cardiopathie ischémique (Schattenkerk et al., 2009). Le risque de comorbidité cardio-vasculaire est multiplié par 2 à 3 dans la BPCO et ce indépendamment du tabagisme (Finkelstein, Cha, & Scharf, 2009; Holguin, Folch, Redd, & Mannino, 2005; Schünemann, Dorn, Grant, Winkelstein, & Trevisan, 2000).

L'augmentation de la post-charge du ventricule droit, due à l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires par destruction du lit vasculaire et/ou vasoconstriction d'origine hypoxique, peut en effet induire une hypertrophie ventriculaire droite, conduisant à une insuffisance cardiaque droite. L'augmentation du volume du ventricule droit peut également induire un décalage du septum, limitant le remplissage ventriculaire gauche et donc la capacité du cœur à répondre aux besoins de l'organisme, notamment à l'exercice. Les modifications du myocarde (dilatation, hypertrophie) sont parfois à l'origine d'arythmies (Nici et al., 2006). De plus la présence d'une inflammation systémique chronique (Sin & Man, 2003), d'une augmentation de la rigidité artérielle, d'une dysfonction endothéliale (Maclay et al., 2009; Mills et al., 2008) et d'un dérèglement neuro-végétatif (Lacasse et al., 2005; Raupach et al., 2008; van Gestel & Steier, 2010) sont impliqués dans le mécanisme d'apparition des pathologies cardio-vasculaires. L'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche, qu'elle soit d'origine ischémique ou hémodynamique, l'arythmie et la dysfonction vasculaire sont autant de facteurs pouvant mettre un frein au réentraînement en intensité et durée (contre-indication médicale ou intolérance sévère à l'effort). Ces déficiences doivent donc être prises en compte dans la prescription de l'exercice chez les patients atteints de BPCO

Peu d'études se sont attachées à évaluer spécifiquement les améliorations cardio-vasculaires induites par l'exercice dans la BPCO, et il est donc difficile de définir quelle part des améliorations fonctionnelles globales est due à une amélioration des paramètres cardiaques et hémodynamiques (Nici et al., 2006). L'équilibre neuro-végétatif semble pouvoir être amélioré par le réentraînement en résistance (Ricci-Vitor et al., 2013). En ce qui concerne la rigidité artérielle les résultats sont hétérogènes, montrant ou non une diminution des indicateurs de rigidité artérielle après un réentraînement (Vanfleteren, Spruit, Groenen, Bruijnzeel, et al., 2013; Vivodtzev et al., 2010). Les comorbidités cardio-vasculaires sont fréquentes chez les patients souffrant de BPCO pouvant s'ajouter aux autres facteurs limitant

l'exercice. Cependant, il semble que l'exercice chronique apporte des bénéfices sur ces déficiences.

4.4. Limitation d'origine musculaire

Outre la distension qui majore le coût énergétique des muscles respiratoires au détriment du travail des muscles périphériques, l'atteinte musculaire des membres inférieurs à la fois quantitative et qualitative limite les capacités fonctionnelles (Maltais et al., 2014).

Du point de vue quantitatif, comme évoqué précédemment, on note une nette diminution de la masse musculaire chez les patients atteints de BPCO en partie expliquée par la sédentarité induite par l'atteinte respiratoire. On observe également une augmentation de la protéolyse, et l'incapacité à produire de nouvelles fibres et régénérer les fibres lésées due à une insuffisance hormonale anabolique (Marquis et al., 2002; Wagner, 2008).

L'atteinte musculaire est aussi qualitative puisque la littérature rapporte également des modifications des propriétés des muscles squelettiques dues notamment au contexte inflammatoire et d'hypoxie chronique (Wagner, 2008) : diminution de la proportion de fibres de type I en faveur de fibres de type II, altération de la capillarisation, stress oxydatif, altération du métabolisme oxydatif, et recours précoce au métabolisme glycolytique anaérobie lactique menant à une accumulation de lactate et une acidose musculaire (Palange et al., 2000). Ces modifications entraînent notamment une fatigue rapide (Gouzi et al., 2013) accompagnée d'une récupération plus lente du muscle après un effort.

De plus, il est important de rappeler que le centre respiratoire est sous l'influence de facteurs métaboliques locaux (métaborécepteurs musculaires). En effet, les fibres nerveuses III (fibres fines myélinisées) et IV (fibres amyéliniques) d'origine musculaire envoient des informations importantes dans les ajustements respiratoires et cardio-vasculaires à l'effort (Fisher et al., 2013). Dès lors qu'un exercice dure plus de quelques minutes (endurance), ces métaborécepteurs sensibles à l'accumulation de métabolites (acide lactique, radicaux libres, médiateurs inflammatoires, etc.) dans le muscle strié transmettent des informations aux centres respiratoire et cardio-vasculaire afin d'adapter la réponse cardio-respiratoire à l'effort musculaire fourni (Decherchi, Dousset, & Grélot, 2004). Or, en cas d'altération du métabolisme oxydatif et de recours précoce au métabolisme anaérobie lactique, cette accumulation de métabolites va se faire plus rapidement dans le muscle, stimulant le métaboréflexe et majorant les réponses cardio-respiratoires. En outre, cette stimulation excessive par rapport à l'intensité (mécanique) de l'effort fourni peut également être à

l'origine de la dyspnée très rapidement expérimentée par les patients souffrant de BPCO au cours d'exercices d'endurance. Outre le métaboréflexe, la commande centrale qui intègre les sensations désagréables liées à l'effort véhiculées par les afférences des fibres nerveuses III et IV joue également un rôle dans la majoration de la sensation de dyspnée (Gagnon et al., 2012).

La dysfonction musculaire participe de manière importante à l'apparition/majoration de la dyspnée à l'effort et contribue à augmenter la ventilation pour un effort donné, conduisant prématurément à l'arrêt de l'exercice. Le réentraînement à l'exercice a un impact positif sur la fonction musculaire dans la BPCO, permettant d'améliorer la force et l'endurance musculaire (Franssen, Broekhuizen, Janssen, Wouters, & Schols, 2005).

5. Nouvelles stratégies de réentraînement à l'effort dans la BPCO

En raison des multiples dysfonctions dont souffre le patient, des modalités de réentraînement à l'effort nécessitant une moindre sollicitation de la ventilation ont été envisagées chez les BPCO sévères (Figure 4).

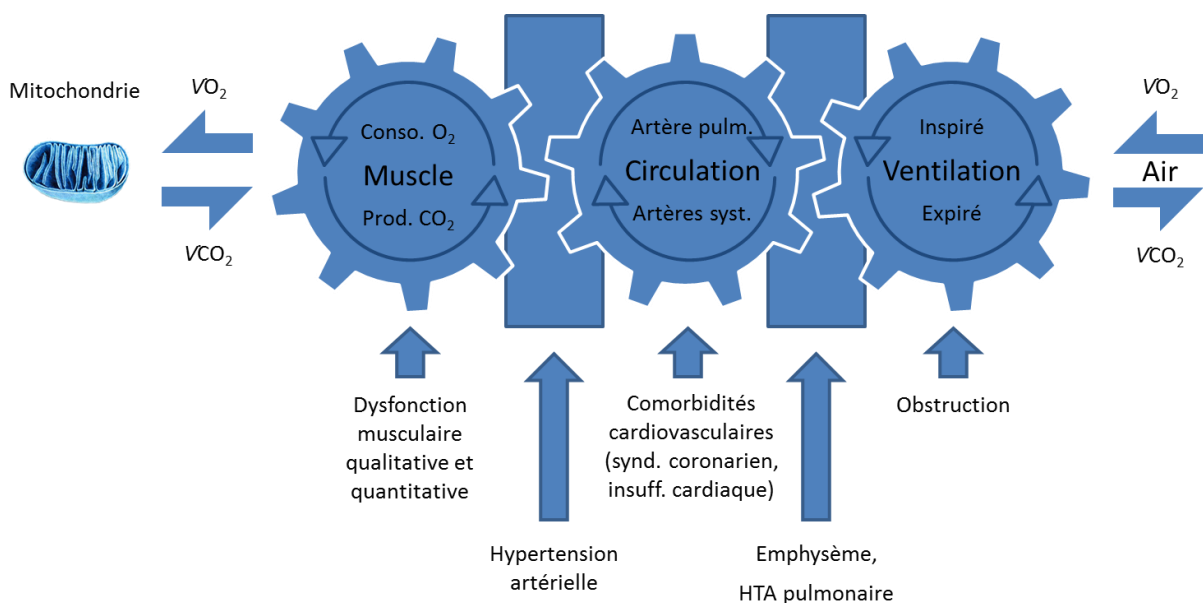


Figure 4. Schéma basé sur le modèle de Wasserman et représentant les dysfonctions pouvant altérer le transport de l'O₂

Par exemple, le fait de coupler un entraînement en résistance à un entraînement en endurance permet d'améliorer davantage la tolérance des muscles squelettiques à la fatigue (Ortega et al., 2002) De même, l'électrostimulation offre des résultats intéressants sur le

muscle en termes de gain de force, de modification structurelle et d'augmentation de la masse et permet ainsi une amélioration de la dyspnée dans les activités quotidiennes (Hayot & Galera, 2012; Vivodtzev & et al., 2006).

Depuis quelques années, les équipes de recherche s'intéressant au réentraînement à l'effort chez les patients les plus déconditionnés se sont tournées vers l'exercice excentrique en raison notamment de son efficacité énergétique et des gains musculaires (force hypertrophie) qu'il permet à moindre coût cardio-respiratoire. Cette modalité paraît donc très prometteuse dans l'optique de réentraîner des patients souffrant d'une limitation à la fois ventilatoire, circulatoire et musculaire (Figure 4). L'exercice excentrique sur ergocycle permettrait de lutter contre la dysfonction musculaire des membres inférieurs tout en limitant, par son faible coût énergétique, l'apparition des symptômes gênant l'effort et les risques cardio-vasculaires.

Résumé

Partie I : La broncho-pneumopathie chronique obstructive

- La BPCO est une maladie pulmonaire chronique, irréversible et évolutive des voies aériennes et représentant une source très importante de dépense en santé publique et de décès.
- C'est une pathologie systémique entraînant diverses comorbidités : maladies cardiovasculaires, diabète, ostéoporose, cancer pulmonaire, anxiété-dépression et dysfonction musculaire squelettique.
- La prise en charge de la BPCO repose principalement sur les programmes de réhabilitation respiratoire intégrant un réentraînement à l'effort permettant une amélioration de la qualité de vie par le biais de l'amélioration des capacités fonctionnelles et des symptômes.
- On observe chez environ 1/3 des patients peu ou pas de réponse positive à la réhabilitation respiratoire, d'où la nécessité d'améliorer les stratégies thérapeutiques actuelles.
- Les nouvelles modalités de réentraînement à l'effort doivent tenir compte de la triple limitation à l'effort présente chez certains patients : ventilatoire, circulatoire et musculaire périphérique.
- L'exercice excentrique a montré des effets prometteurs dans le cadre du réentraînement à l'effort de patients atteints de BPCO.

Partie II : Exercice excentrique

1. Généralités à propos de l'exercice excentrique

1.1. Principe et mécanismes

« Une contraction musculaire est dite excentrique lorsque la contrainte mécanique imposée (i.e. moment résistant) à un muscle ou à un groupe musculaire est supérieure à la force produite par l'ensemble des unités motrices activées (i.e. moment moteur) » (Guilhem, Cornu, & Guével, 2010). La marche en descente est un exemple de mouvement à prédominance de contractions excentriques, avec un rôle frénateur notamment au niveau des groupes musculaires quadriceps, ischio-jambiers et moyens fessiers. Les exercices excentriques peuvent être réalisés de 2 manières : contre résistance avec une charge constante (travail dit « isotonique »), ou en opposant un couple de force à un bras de levier se déplaçant avec une vitesse constante (appareils isocinétiques). Contrairement aux contractions concentriques qui correspondent à un raccourcissement du muscle, les contractions excentriques sont effectuées avec allongement du corps musculaire, correspondant à un travail dit « négatif » où le muscle absorbe l'énergie de la contrainte externe qui lui est imposée.

Durant un mouvement excentrique, la contraction se fait donc de manière mécanique avec une composante davantage élastique que contractile. En effet, selon la théorie d'abord proposée par Huxley, les ponts d'actine – myosine sont moins nombreux au niveau des sarcomères (Colson, Pousson, Martin, & Van Hoecke, 1999; Huxley, 1957), entraînant une consommation d'ATP plus faible qu'au cours des contractions musculaires concentriques. De plus, l'énergie d'origine externe est absorbée par le système tendon-muscle, s'ajoutant à la force interne développée par les fibres sollicitées (Guilhem et al., 2010). Mais ces théories ne parviennent pas à elles seules à expliquer l'efficacité de l'exercice excentrique, et la capacité du muscle à produire une force au-delà des valeurs maximales attendues (Hoppeler & Herzog, 2014). Récemment, l'hypothèse de la participation de la protéine titine comme troisième filament (*winding filament hypothesis*) avec les filaments d'actine et de myosine, a été proposée. La protéine titine jouerait un rôle actif en s'enroulant autour du filament d'actine et en absorbant l'énergie élastique d'origine externe lors de l'étirement actif du muscle. La rigidité du filament d'actine persistant quelques secondes permettrait une amélioration de la force résiduelle à la suite de l'étirement actif du muscle, contribuant à expliquer la production de force supérieure observée au cours des contractions excentriques (Figure 5). Cette théorie

est compatible avec l'observation d'une force maximale plus importante au cours des contractions excentriques comparées aux contractions concentriques, ainsi qu'un faible coût énergétique (Hessel, Lindstedt, & Nishikawa, 2017).

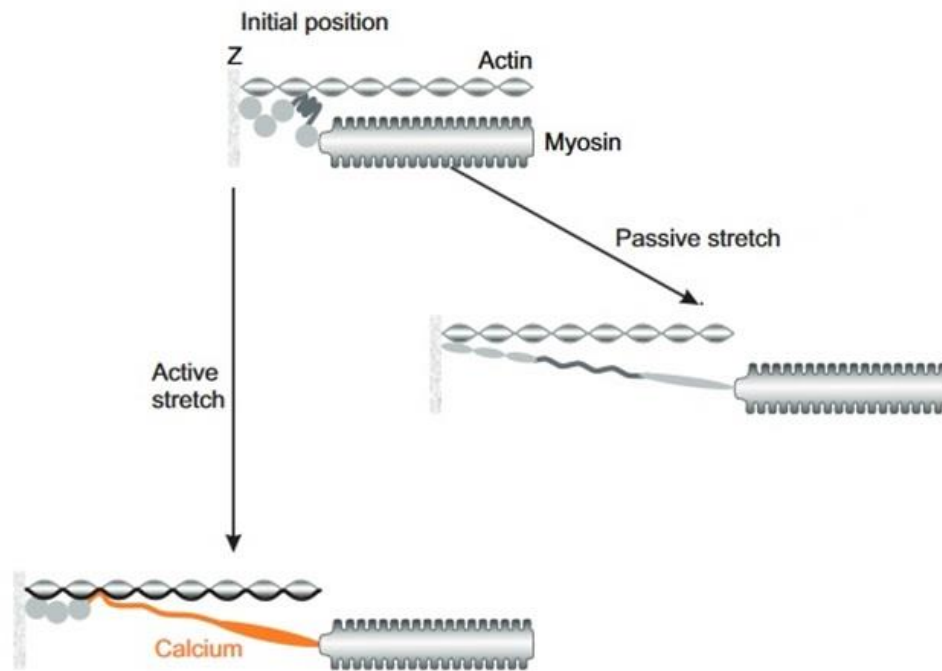


Figure 5. Modélisation de la théorie du filament enroulé (*winded filament*) (Herzog, 2014)

L'efficacité énergétique de la contraction excentrique contribue par exemple à expliquer que, à même niveau de puissance mécanique, le pédalage excentrique induit des réponses respiratoires et cardio-circulatoires 4 à 5 fois plus faibles que celles observées en pédalage concentrique, avec une contribution réduite du métabolisme anaérobie (moindre production de lactates) (Isner-Horobeti et al., 2013; Lechaue et al., 2014). La force maximale développée lors d'une contraction excentrique est ainsi supérieure à celle permise au cours de contractions isométriques ou concentriques (Asmussen, 1953; Higbie, Cureton, Warren, & Prior, 1996).

En ce qui concerne les stratégies d'activation du muscle, là encore les contractions excentriques diffèrent des concentriques. La programmation de l'exercice excentrique semble commandée différemment par le système nerveux central avec une activité corticale plus précoce et importante au cours des contractions excentriques que concentriques (Fang, Siemionow, Sahgal, Xiong, & Yue, 2004). De plus, pour une puissance mécanique donnée, l'activité électromyographique et la fréquence de décharge des unités motrices sont plus faibles au cours d'un exercice excentrique (travail isocinétique ou pédalage) comparé à l'exercice concentrique, mettant en évidence l'efficacité de l'exercice excentrique (Amiridis et al., 1996; Isner-Horobeti et al., 2013; Linnamo, Strojnik, & Komi, 2002). Cependant cette

efficience a un prix, puisqu'il semble que cette moindre activité électromyographique soit due à un nombre réduit d'unités motrices recrutées pour une production de force supérieure. Ainsi, chaque unité motrice sollicitée supporterait une tension plus importante, expliquant en partie le risque accru de dommages musculaires rapporté à la suite des contractions concentriques (Guilhem et al., 2010).

1.2. Dommages musculaires et inflammation

L'exercice excentrique a d'abord été utilisé dans un objectif d'amélioration des propriétés musculaires chez le sujet sportif en raison de son efficience et de la possibilité de développer des niveaux de force très supérieurs à ceux permis au cours des exercices concentriques pour lesquels la limitation est cardio-respiratoire. Cependant, en raison notamment de son faible coût énergétique, la perception de l'effort au cours de l'exercice excentrique est fortement atténuée par rapport à l'exercice concentrique à niveau de force équivalent. Sans limitation perceptive ou cardio-respiratoire, l'intensité d'entraînement est difficile à ajuster, conduisant parfois à des charges de travail trop élevées pouvant générer des tensions tendino-musculaires excessives entraînant des microlésions des fibres musculaires (Coudreuse, Dupont, & Nicol, 2004).

L'exercice excentrique est connu pour engendrer des douleurs musculaires diffuses et d'apparition retardée (en anglais *delayed onset muscle soreness*, DOMS) qui surviennent 12 à 48 h après l'effort excentrique inhabituel, intense, ou à vitesse de mouvement rapide, avec un pic entre 24 et 72h (Guilhem et al., 2010; Isner-Horobeti et al., 2013). Ces douleurs sont souvent accompagnées d'une diminution de la proprioception, ainsi que d'une diminution de la puissance (-10 à -15% de la puissance maximale sur ergocycle), de la force musculaire (-10 à -60% de la force maximale volontaire isométrique) et de l'amplitude de mouvement (Coudreuse et al., 2004; Elmer, McDaniel, & Martin, 2010; Guilhem et al., 2010). Ces symptômes disparaissent généralement au bout d'une semaine.

L'une des hypothèses retenues pouvant expliquer le DOMS est le développement de microlésions localisées au niveau du cytosquelette à l'origine d'une désorganisation de la structure des sarcomères, voire de leur rupture, mesurables à l'aide de marqueurs biologiques tels que les enzymes et protéines présentes dans le muscle (créatine kinase, lactate déshydrogénase, transaminase glutamique oxaloacétique, troponine, myoglobine) (Brancaccio, Lippi, & Maffulli, 2010; Chen & Hsieh, 2001; Cheung, Hume, & Maxwell, 2003; Hikida, Staron, Hagerman, Sherman, & Costill, 1983). Une augmentation de la

concentration de certaines substances a été observée après un exercice excentrique, telles que la protéine C-réactive et les interleukines (IL-1 β , IL-6) (Carmichael et al., 2010; Chen & Hsieh, 2001; Elmer et al., 2010; Gleeson, Blannin, Zhu, Brooks, & Cave, 1995; Marqueste et al., 2004).

Ainsi, les effets délétères observés chez le sujet sain suite à des entraînements mal conduits ont provoqué une méfiance à l'égard des contractions excentriques, en dépit de leurs propriétés prometteuses pour les populations aux capacités cardio-respiratoires amoindries.

1.3. Effet protecteur : *repeated bout effect*

De nombreuses études ont observées un effet protecteur se mettant en place après une première séance d'exercice excentrique, appelé *repeated bout effect*, qui limiterait l'apparition de DOMS, dommages musculaires et inflammation lors des sessions suivantes (McHugh, 2003). Le principe est de réaliser la première séance « d'habituation » et la suivante à plusieurs jours d'intervalle, après la disparition des symptômes liés aux dommages musculaires (classiquement 1 semaine). Cet effet protecteur perdurerait de plusieurs semaines à 6 mois selon les protocoles (Cleary, Kimura, Sitler, & Kendrick, 2002; Coratella, Chemello, & Schena, 2016; Guilhem et al., 2010). À l'origine de cet effet de répétition protecteur, des adaptations mécaniques, nerveuses et cellulaires ont été avancées. Les modifications observées à la suite de contractions excentriques sur le complexe muscle-tendon (i.e. augmentation de la raideur) permettraient de diminuer la contrainte mécanique, tandis qu'au niveau nerveux le nombre d'unités motrices recrutées augmenterait permettant une meilleure répartition du stress mécanique. Enfin, au niveau cellulaire, le développement de sarcomères en série réduirait l'étirement et donc le risque de lésion (Guilhem et al., 2010; Isner-Horobeti et al., 2013).

Il n'existe pas encore de consensus sur l'intensité et la durée de réalisation de la session d'habituation en fonction de l'intensité de la séance suivante. S'il a été montré que la magnitude des dommages musculaires causés par la première séance influençait l'importance du *repeated bout effect* (Chen, 2006), plusieurs études ont observé un effet protecteur efficace avec une séance d'habituation d'intensité environ 4 à 5 fois plus faible que la séance suivante (Howatson, Van Someren, & Hortobágyi, 2007; Nosaka, Sakamoto, Newton, & Sacco, 2001).

Plusieurs études se sont également intéressées à l'effet d'un conditionnement concentrique précédent un entraînement excentrique sur les dommages musculaires. Et il semble que le pré-conditionnement concentrique accentue les dommages musculaires (Gleeson, Eston,

Marginson, McHugh, & Bird, 2003), voire même, qu'une alternance entraînement excentrique/concentrique pourrait anéantir l'effet protecteur (Margaritelis et al., 2015). Ce fait est essentiel à prendre en compte dans la conception d'un programme d'entraînement combinant les 2 modalités d'exercice.

1.4. Adaptations des structures musculo-tendineuses

Au niveau musculaire, on observe suite à un entraînement de type excentrique des modifications structurales positives, telles qu'une augmentation du nombre de sarcomères en parallèle et en série, conduisant à une augmentation de la longueur des fascicules musculaires, de l'angle de pennation et de la surface de section transversale du muscle. L'entraînement excentrique a un effet hypertrophique avec une augmentation de la masse musculaire plus importante qu'avec les contractions concentriques (Hedayatpour & Falla, 2015; Hoppeler & Herzog, 2014; Souza-Teixeira, 2012). En revanche, l'exercice excentrique entraînerait également une hypertrophie des fibres de type II (Guilhem et al., 2010), phénomène indésirable chez des patients présentant déjà un *switching* de la typologie musculaire en faveur des fibres de type II.

Au niveau des tissus conjonctifs, l'exercice excentrique est connu depuis plusieurs années pour ses effets positifs dans le traitement des tendinopathies (Stanish, Rubinovich, & Curwin, 1986). L'un des mécanismes évoqué afin d'expliquer les bénéfices des contractions excentriques dans ce cadre est leur effet stimulant sur la synthèse de collagène (Peers & Lysens, 2005) principal composant du tissu conjonctif, ainsi qu'une augmentation de la perfusion sanguine autour des cellules tendineuses (Guilhem et al., 2010).

1.5. Réponses corticales

L'activation corticale dépendrait de l'intensité et de la modalité d'exercice effectuée. Durant un exercice excentrique, le recrutement des fibres à contraction rapide est préférentiel. De plus, l'activité corticale pour préparer un mouvement excentrique apparaît plus élevée et mise en place plus tôt qu'en concentrique, témoin d'un contrôle central différent pour les contractions excentriques, visiblement plus complexes. La production de force substantiellement plus élevée serait permise par la possibilité d'atteindre une fréquence de décharge des unités motrices plus rapide accompagnée d'un recrutement d'unités additionnelles, notamment à la suite d'un entraînement (Guilhem et al., 2010; Hedayatpour & Falla, 2015).

2. Exercice excentrique en résistance

2.1. Réponses métaboliques et respiratoires

Comme évoqué précédemment, d'une manière générale les exercices excentriques sont caractérisés par un coût métabolique (i.e. consommation d'oxygène [$\dot{V}O_2$]) plus faible lorsqu'ils sont réalisés à même puissance mécanique que les exercices concentriques (Isner-Horobeti et al., 2013). Cependant il existe très peu de données sur les réponses métaboliques à l'exercice excentrique en résistance, car celui-ci est souvent pratiqué à une charge représentant un pourcentage de la répétition maximale (1 RM) (Guilhem et al., 2010) et non pas en fonction d'une $\dot{V}O_2$ ou fréquence cardiaque (FC) cible. Dans l'objectif d'utiliser l'exercice excentrique chez des patients en surpoids, plusieurs travaux se sont intéressés à ses effets sur le métabolisme post-exercice. Dans ce cadre, des femmes normopondérées et en situation d'obésité ont réalisé 15 extensions isocinétiques maximales du genou, et une augmentation de la dépense énergétique de repos a été observée jusqu'à 72h après l'exercice (Paschalis et al., 2010). Le même effet a été rapporté, chez des hommes cette fois, jusqu'à 48h après une session d'exercice excentrique en résistance (Dolezal, Potteiger, Jacobsen, & Benedict, 2000) et 72h (Hackney, Engels, & Gretebeck, 2008). L'origine de cette augmentation de la dépense énergétique pourrait être liée aux dommages musculaires, mais cette hypothèse reste à vérifier.

Concernant les réponses respiratoires à l'exercice excentrique en résistance, aucune donnée n'est disponible à notre connaissance.

2.2. Réponses cardio-vasculaires

Comme pour les réponses respiratoires et métaboliques, peu de travaux rapportent les réponses cardio-vasculaires à l'exercice excentrique en résistance. Une étude chez le sujet sain comparant 2 sessions (excentrique vs. concentrique) de 2 minutes d'extensions isocinétiques du genou a montré, pour un couple de force donné (50% du couple maximal concentrique), une FC et une pression artérielle moyenne environ 15% plus faibles, au cours des extensions excentriques (Overend, Versteegh, Thompson, Birmingham, & Vandervoort, 2000).

Quelques études se sont intéressées aux réponses vasculaires à l'exercice excentrique en résistance. Une augmentation de la rigidité artérielle centrale mesurée via la vitesse de l'onde de pouls (VOP) apparemment liée à une augmentation de la créatine-kinase (marqueur de

dommage musculaire) a été rapportée au décours d'un exercice excentrique sur presse (Barnes et al., 2010). Une autre étude, utilisant des contractions excentriques segmentaires de type extension de genou, a montré une diminution de la fonction macrovasculaire locale (*flow mediated dilation* [FMD] fémorale) sans altération au niveau macrovasculaire systémique (FMD brachiale), suggérant que les adaptations médiées par l'exercice excentrique sont relatives aux dommages subis localement par les tissus. De plus, la fonction microvasculaire (extraction et utilisation périphérique de l'O₂ mesurée par *Near InfraRed Spectroscopy* [NIRS]) ne semble pas impactée par les dommages musculaires générés par l'exercice excentrique (Caldwell et al., 2016). Lorsque l'exercice excentrique à haute intensité est réalisé au niveau du membre supérieur, il semble toutefois que la compliance artérielle centrale soit altérée (Choi et al., 2014). De même une réduction de la fonction endothéliale a été observée suite à l'exercice excentrique en résistance (Choi et al., 2014), semble-t-il due à une réduction de la vasodilatation endothélium-dépendante (FMD) plutôt qu'à un effet vasoconstricteur (constriction induite par réduction du flux) endothélium-dépendant. Les effets d'un entraînement excentrique en résistance ont été étudiés après 8 semaines de prise en charge, en comparaison avec un entraînement en résistance concentrique chez des femmes sédentaires. Les résultats n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la rigidité artérielle (Okamoto, Masuhara, & Ikuta, 2006).

En résumé, ces résultats suggèrent un possible effet délétère de l'exercice excentrique en résistance au niveau vasculaire de manière aiguë. Toutefois, les réponses vasculaires à la suite d'un entraînement excentrique ont été peu étudiées et cet effet indésirable n'a pas été mis en évidence avec l'exercice excentrique chronique en résistance. Cette observation questionne sur un éventuel aspect temporaire de la réduction de FMD et de compliance artérielle, ou encore l'augmentation de la rigidité artérielle observées en aigu.

2.3. Effets sur le muscle

Le principal atout de l'exercice est son efficacité énergétique, permettant d'atteindre des stimulations mécaniques plus importantes au niveau des muscles qu'il est possible avec les contractions concentriques. Les études sur l'entraînement en excentrique ont mis en évidence une amélioration de la force musculaire (en particulier explosive), (Hedayatpour & Falla, 2015; Hoppeler & Herzog, 2014; Isner-Horobeti et al., 2013). La manière d'obtenir le gain de force le plus important par l'entraînement excentrique serait d'utiliser des exercices en

résistance isotoniques, avec des charges supra-maximales (supérieures à la charge maximale en contraction concentrique) (Guilhem et al., 2010).

Plusieurs études ont rapporté une spécificité des gains de force à la modalité employée. Ainsi on observe une augmentation plus importante de la force excentrique que concentrique à la suite d'un réentraînement excentrique. De plus, la force maximale concentrique est améliorée de manière plus importante par l'entraînement concentrique (17%) qu'excentrique (13%) (Isner-Horobeti et al., 2013). Cependant la théorie de la spécificité du type de force améliorée en fonction de la modalité d'exercice utilisée est remise en cause, et l'exercice excentrique pourrait être la modalité la plus efficace quelle que soit le type de force que l'on souhaite optimiser (Guilhem et al., 2010).

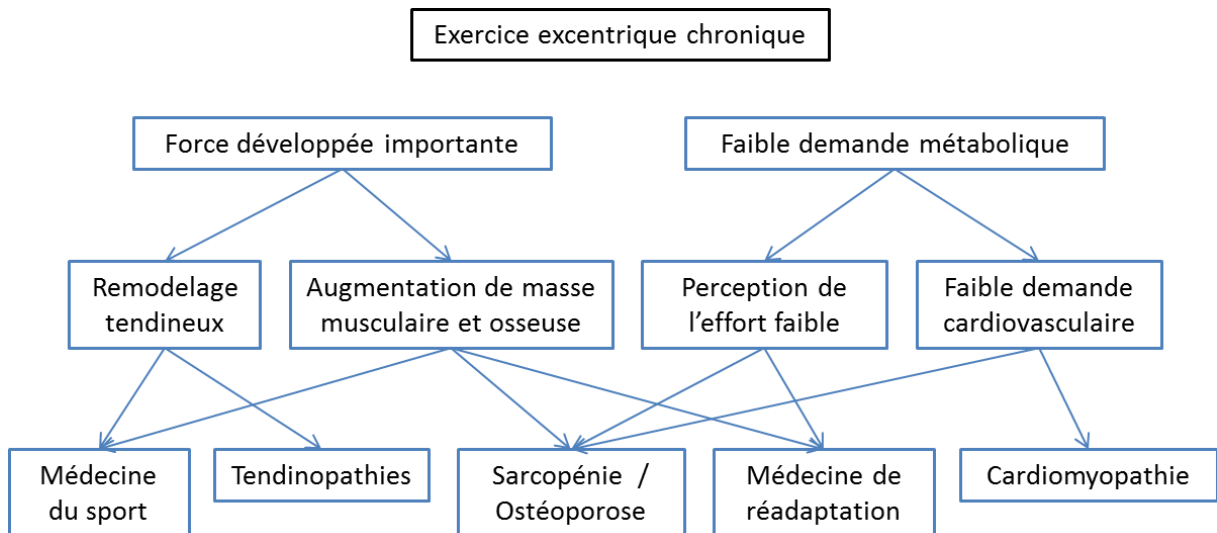


Figure 6. Schéma résumant les principales propriétés et applications de l'exercice excentrique (Hessel et al., 2017)

2.4. Réponses neuro-végétatives

Au cours de l'exercice excentrique aigu, réalisé à niveau identique de résistance, les sollicitations cardio-vasculaires et neuromusculaires sympathiques sont moindres pour l'exercice excentrique par rapport au concentrique, probablement en raison d'une activité métaboreflexe plus faible. Si en revanche l'effort est réalisé à même niveau de fatigue et poursuivi dans la durée jusqu'à déclencher acidose et production de métabolites, la réponse au niveau cardio-vasculaire et l'activité sympathique musculaire sont identiques entre les 2 modalités. Et puisque la sollicitation sympathique musculaire n'apparaît qu'après plus d'une

minute, il semble qu'elle soit, comme au cours de l'exercice concentrique, médiée par le métaboréflexe (Carrasco et al., 1999).

Une étude rapporte cependant un effet délétère de l'exercice excentrique chronique en résistance sur la balance neuro-végétative, comme suggéré par la diminution de la variabilité cardiaque après 12 semaines d'entraînement chez des sujets âgés (Melo et al., 2008). Ces résultats sont à nuancer car dans d'autres travaux, aucune altération de la variabilité cardiaque n'est mise en évidence après 12 semaines d'entraînement excentrique en résistance (Takahashi, Melo, Quitério, Silva, & Catai, 2009). Une autre équipe a même montré une amélioration de ce paramètre à l'issue d'un entraînement excentrique de 10 séances (Gois et al., 2014).

3. Pédalage excentrique

3.1. Histoire de l'ergométrie excentrique

Le premier ergocycle excentrique a été présenté par Abbott et al. (1952). Le système était entièrement mécanique avec 2 ergocycles concentriques, dos-à-dos et reliés par une seule chaîne (Figure 7).

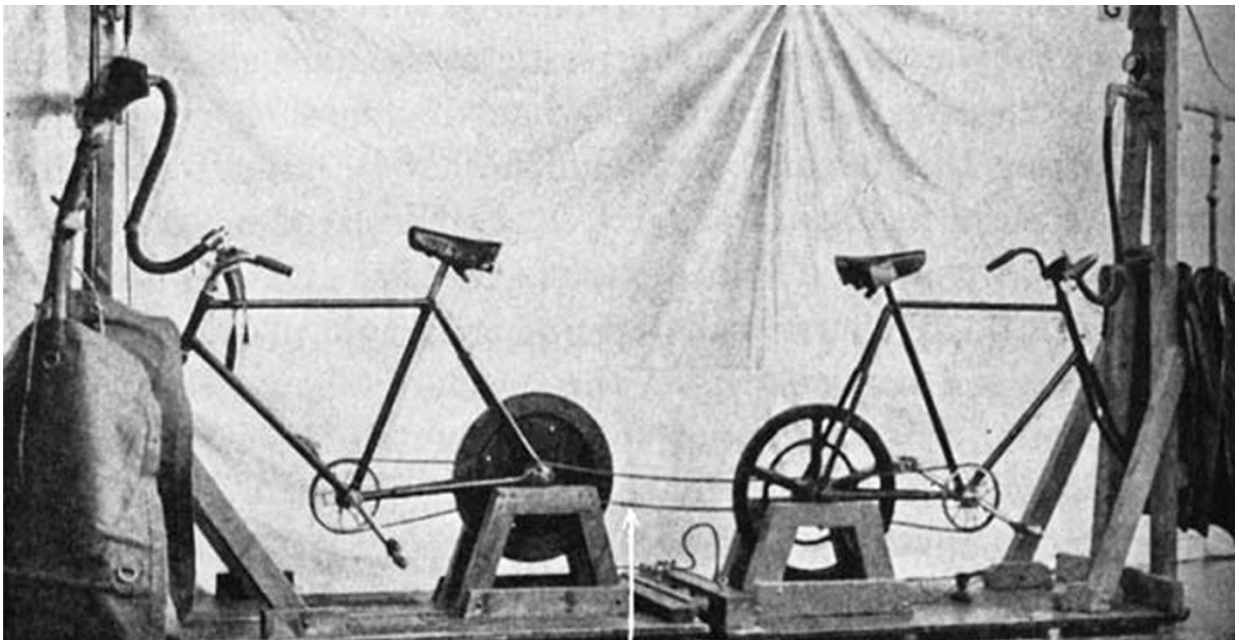


Figure 7. Modèle de Abbott (Abbott et al., 1952). L'un des sujets pédale dans le sens horaire (concentrique) tandis que l'autre résiste au pédalage antihoraire (excentrique).

Plus récemment d'autres modèles d'ergocycle excentrique, motorisés cette fois, ont vu le jour. Une équipe strasbourgeoise a installé un moteur asynchrone sur un ergocycle « classique » contrôlé via un logiciel (Figure 8A) (Dufour et al., 2004). Une autre équipe a également réalisé un ergocycle excentrique doté d'un moteur asynchrone, générant un mouvement de pédalage antihoraire auquel le sujet doit résister (Figure 8B) (LaStayo et al., 2003).

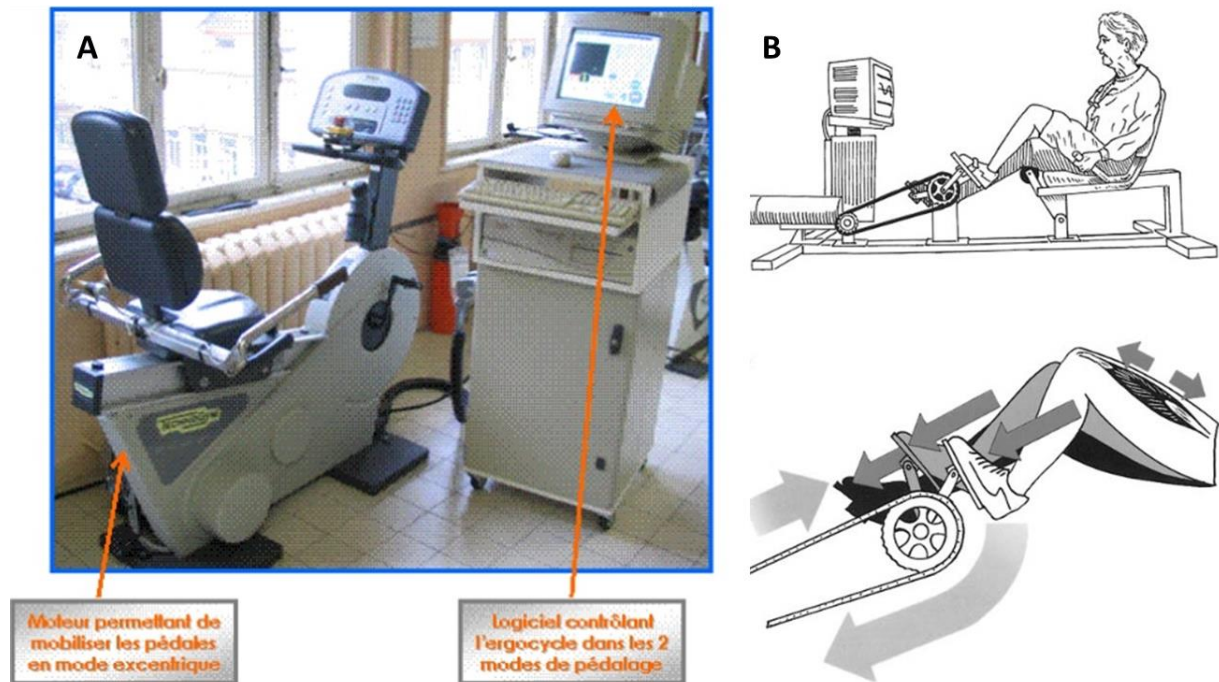


Figure 8. Modèles d'ergocycles excentrique « nouvelle génération » dotés de moteurs asynchrones et écran pour le feedback de contrôle de l'intensité. A. (Dufour et al., 2004), B. (LaStayo et al., 2003)

3.2. Ajustements métaboliques et respiratoires au pédalage excentrique

Lorsque l'on compare 2 exercices de pédalage concentrique et excentrique incrémentaux maximaux (durée moyenne) à même puissance de travail mécanique maximale concentrique (287 ± 16 W), on observe un coût métabolique ($\dot{V}O_2$) presque 3 fois plus faible (Dufour et al., 2004) au cours de l'exercice excentrique. Une étude mettant en œuvre du pédalage excentrique et concentrique de courte durée (6 minutes) réalisé à même puissance mécanique (330W) a mis en évidence une $\dot{V}O_2$ 4 à 5 fois plus faible au cours de la session excentrique (Perrey, Betik, Candau, Rouillon, & Hughson, 2001). Enfin, au cours de sessions plus longues

(30 minutes) pour une puissance moins élevée (~165 W), la $\dot{V}O_2$ observée est environ 50% plus faible (Peñailillo, Blazevich, Numazawa, & Nosaka, 2013).

Au niveau ventilatoire, une étude récente utilisant un protocole incrémental a montré que les ajustements du régime ventilatoire étaient également différents entre les deux modalités, avec un V_t plus faible, mais une FR plus élevée au cours du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique pour une même $\dot{V}O_2$ et ventilation (Lechauve et al., 2014). Ces observations questionnent sur la prescription du pédalage excentrique dans la BPCO car comme décrit en Partie I, ces patients sont susceptibles de développer une distension dynamique à l'effort. Ce phénomène limite l'augmentation du V_t , et le patient est contraint d'augmenter sa FR pour augmenter sa ventilation, majorant ainsi la distension.

À l'heure actuelle, peu de travaux ont évalué les réponses respiratoires et métaboliques au pédalage excentrique. Les données disponibles sont en général obtenues sur des durées d'exercice courtes avec des charges de travail importantes, et sont donc difficilement transposables à la prescription du pédalage excentrique chez le patient.

3.3. Réponses cardio-vasculaires et neuro-végétatives

Pour une même puissance mécanique (~165 W), la FC est environ 20% plus faible au cours d'une session de pédalage excentrique de 30 minutes que de pédalage concentrique (Peñailillo et al., 2013). Toujours pour une même puissance mécanique (environ 270 à 290 W), les études rapportent au cours du pédalage excentrique de courte durée un débit cardiaque (\dot{Q}_c) et une FC environ 1,5 à 2 fois plus faibles que lors du pédalage concentrique pour un volume d'éjection systolique (VES) 10% plus faible ou équivalent (Dufour et al., 2004, 2007). Ces travaux confirment les observations de l'efficacité de l'exercice excentrique, ajoutant cependant de nouveaux éléments avec un VES similaire entre les deux modalités de pédalage malgré une sollicitation cardiaque (\dot{Q}_c et FC) globalement plus faible au cours de l'exercice excentrique.

Lorsque les deux modalités sont comparées à même niveau de $\dot{V}O_2$ ($1L \cdot min^{-1}$), l'adaptation cardio-vasculaire à l'effort semble également différente, avec une puissance mécanique environ 5 fois plus élevée en pédalage excentrique (250W contre 50W en pédalage concentrique) et \dot{Q}_c et FC respectivement 27% et 17% plus élevés pour un VES toujours équivalent (Dufour et al., 2004). De plus, lors d'une session de 6 minutes de pédalage excentrique, une FC environ 10% plus élevée a été observée pour une puissance constante

presque 5 fois plus importante qu'au cours du pédalage concentrique réalisé à même $\dot{V}O_2$ (Perrey et al., 2001).

Au niveau vasculaire, les effets de l'exercice aigu en résistance font l'objet d'un certain nombre de travaux (Partie II. 2. 2. Réponses cardio-vasculaires), mettant en évidence une altération de la fonction vasculaire. À ce jour, aucune étude n'a évalué spécifiquement l'impact du pédalage excentrique prolongé sur la fonction vasculaire alors même que cette modalité fait l'objet d'un intérêt croissant dans les populations pathologiques pouvant présenter des comorbidités multiples et notamment, une dysfonction endothéliale. Nous pouvons néanmoins rapporter ici les résultats d'une étude qui s'est intéressée aux effets périphériques de l'exercice excentrique, et qui a montré que l'oxygénation musculaire locale (utilisation et transport de l' O_2) n'était pas altérée à l'issue d'un exercice de pédalage excentrique de 30 minutes et d'intensité mécanique équivalente à la puissance maximale concentrique (Walsh, Tonkonogi, Malm, Ekblom, & Sahlin, 2001). Cela suggère que la fonction microvasculaire n'est pas impactée suite à un exercice de pédalage excentrique aigu.

Plusieurs travaux se sont intéressés aux effets de l'entraînement excentrique en résistance avec un potentiel effet délétère de cette modalité sur l'activité neuro-végétative (cf. Partie II. 2.4.). Les résultats sont cependant très hétérogènes, probablement en raison de la variété des populations étudiées et des protocoles utilisés. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les effets du pédalage excentrique prolongé sur l'activité neuro-végétative, que ce soit de manière aiguë et chronique.

Bien que les protocoles diffèrent en durée, intensité et modulation de cette intensité (charge constante vs incrémental), les études tendent toutes à montrer des ajustements différents des variables cardio-vasculaires à l'effort au cours du pédalage excentrique comparé à l'exercice concentrique. Toutefois, ces ajustements ont principalement été étudiés sur des durées d'exercice restreintes (inférieures à 20 minutes), ne correspondant donc pas à du pédalage en endurance. De plus, l'exercice excentrique en résistance semble provoquer des altérations de la fonction vasculaire et potentiellement de l'activité neuro-végétative. Les mécanismes sous-jacents et les origines de ces différences de réponse entre pédalage concentrique et excentrique devront être élucidés au travers de nouvelles recherches.

3.4. Amélioration de la fonction musculaire

L'usage de charges supra-maximales lors d'entraînements en résistance est d'après la littérature la manière d'obtenir les gains de force musculaire les plus importants (Guilhem et

al., 2010). Cependant, comme présenté plus haut, l'utilisation d'intensités de travail mécanique intenses chez un sujet inaccoutumé aux exercices excentriques peut entraîner des dommages musculaires accompagnés de DOMS.

En outre, les entraînements excentriques sous-maximaux et progressifs (durée, nombre de séances, intensité) permettent également une augmentation de la force isométrique supérieure à celle d'un entraînement concentrique tout en évitant le développement de dommages musculaires et de DOMS (LaStayo, Pierotti, Pifer, Hoppeler, & Lindstedt, 2000; LaStayo, Reich, Urquhart, Hoppeler, & Lindstedt, 1999). Un entraînement de 8 semaines chez le sujet sain en pédalage excentrique progressif (20 à 55% de la puissance maximale concentrique) permet une amélioration de l'épaisseur du muscle (+13% à 24% pour le droit fémoral et le vaste latéral, respectivement), et la puissance maximale concentrique (+8%) sans apparition de douleurs musculaires importantes (Leong, McDermott, Elmer, & Martin, 2014). Chez des sujets âgés fragiles (âge moyen 80 ans), un entraînement en pédalage excentrique a permis d'obtenir une augmentation de la surface de section transversale musculaire (+60%), amélioration de la force (+60%), de l'équilibre (+7%) et la capacité de descente d'un escalier (+21%) alors que le réentraînement concentrique en résistance a seulement permis une augmentation de la surface de section transversale (+41%) (LaStayo et al., 2003).

Comme l'entraînement excentrique en résistance, le réentraînement en pédalage excentrique semble une méthode efficace pour améliorer la fonction musculaire en termes de masse, force et efficacité fonctionnelle. De plus, une augmentation progressive de la charge et du nombre de séances permet d'éviter l'apparition de DOMS et douleurs musculaires.

3.5. Entraînement en pédalage excentrique : intensité et durée

Compte-tenu du nombre limité de données disponibles, il n'existe pas encore de consensus concernant le réglage de l'intensité et la durée des sessions composant un entraînement en pédalage excentrique. Cependant, les connaissances réunies au fil des années sur l'exercice excentrique en général (travail isocinétique, renforcement en résistance isotonique) peuvent permettre d'optimiser les bénéfices (force, hypertrophie) en évitant les écueils (dommages musculaires, DOMS). L'utilisation d'une séance d'habituance pour mettre en place un *repeated bout effect*, suivie d'une incrémentation progressive de l'intensité, la durée et la fréquence des séances d'entraînement, se montrent efficaces pour améliorer la fonction musculaire tout en évitant l'apparition de dommages musculaires (Isner-Horobeti et al., 2013).

En ce qui concerne plus spécifiquement les exercices de pédalage excentrique chez le sujet sain, un protocole de 8 semaines avec augmentation progressive de la durée (15 à 30 minutes), la fréquence (2 à 5 fois par semaine), et l'intensité (54% à 65% de la FC max) a permis d'éviter les dommages musculaires induits par l'exercice (LaStayo et al., 2000) tout en permettant une augmentation de la force (+36%) et de la surface de section transversale musculaire (+52%). La même équipe a également comparé les effets de 2 programmes d'entraînement (excentrique vs concentrique), montrant une bonne tolérance sur un protocole de 6 semaines avec une incrémentation de la durée (10 à 30 minutes) et de la fréquence (2 à 5 fois par semaine), mettant en évidence une augmentation de la force isométrique uniquement dans le groupe entraîné en pédalage excentrique (LaStayo et al., 1999).

Chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, il a été montré que le pédalage excentrique ou concentrique prolongé (30 minutes) adaptés en fonction de la perception de l'effort offraient les mêmes améliorations fonctionnelles (test de marche de 6 minutes) avec une sollicitation cardio-vasculaire plus faible et une bonne tolérance (pas de dommages musculaires ou DOMS) au cours de l'entraînement excentrique (Besson et al., 2013). La même équipe a également montré des gains fonctionnels similaires avec 2 programmes d'entraînement (excentrique vs concentrique) avec une $\dot{V}O_2$ plus faible durant le pédalage excentrique. L'intensité des séances de 30 minutes de pédalage excentrique était ajustée en fonction de la fréquence cardiaque cible d'entraînement et de la douleur dans les membres inférieurs (Gremeaux et al., 2010).

3.6. Influence de la fréquence de pédalage, vitesse angulaire

Lors des contractions concentriques, la force diminue alors que la vitesse de contraction augmente. On observe un effet différent de la vitesse de mouvement lors des contractions excentriques. D'abord, la force augmente avec la vitesse de réalisation, puis elle stagne (Hoppeler & Herzog, 2014). Une étude comparant l'exercice isocinétique excentrique/concentrique, à vitesse lente/rapide, a montré que l'exercice excentrique est plus efficace pour améliorer le couple max (concentrique) et la masse musculaire que l'exercice concentrique (gain de couple, ~ 23% vs 6%, respectivement), et que ces augmentations sont d'autant plus importantes que l'exercice est rapide (Farthing & Chilibeck, 2003). De plus les contractions excentriques isocinétiques à vitesse rapide permettraient un meilleur transfert de la force excentrique vers la force maximale concentrique (Isner-Horobeti et al., 2013).

En revanche, chez des sujets sains non entraînés, l'isocinétisme excentrique réalisé à vitesse élevée ($210^{\circ} \cdot s^{-1}$ soit 35 rotations/min [rpm]) augmenterait le risque de dommages musculaires par rapport à l'utilisation d'une vitesse faible ($30^{\circ} \cdot s^{-1}$ soit 5 rpm), et ce malgré une même durée de mise en tension du muscle à chaque cycle (Chapman, Newton, Sacco, & Nosaka, 2006). Une étude a examiné l'effet de l'exercice excentrique réalisé à différentes fréquences de pédalage (50 et 100 rpm) et à même puissance métabolique ($85\% \dot{V}O_{2max}$) sur l'épuisement du glycogène musculaire. Ces travaux ont mis en évidence une augmentation du recrutement des fibres de type II lorsque la fréquence de pédalage est plus lente car la tension musculaire développée pour atteindre une même puissance métabolique est plus importante (Ahlquist, Bassett, Sufit, Nagle, & Thomas, 1992).

Les effets de la cadence de pédalage ont été et sont encore aujourd'hui l'objet de nombreux travaux afin d'améliorer l'efficacité et la performance en cyclisme. Concernant l'exercice excentrique, aucune étude à notre connaissance n'a spécifiquement évalué les ajustements cardio-respiratoires et neurovégétatifs en fonction de la fréquence de pédalage (ergométrie excentrique) ou vitesse de rotation (isocinétisme excentrique).

3.7. BPCO et pédalage excentrique

Le bénéfice de nouvelles modalités d'exercice physique utilisant des contractions excentriques commence à être davantage étudié chez le patient. Le déconditionnement musculaire périphérique est une des causes principales des symptômes-clé que sont la fatigue et la dyspnée chez les patients souffrant de BPCO, dont les capacités d'adaptation du $\dot{V}c$ et de la ventilation alvéolaire au cours de l'effort sont limitées. Du fait de ses caractéristiques propres (i.e. faible sollicitation cardio-respiratoire, remodelage musculaire important), l'entraînement excentrique semble approprié pour ces patients.

Comme observé chez le sujet sain, le pédalage excentrique entraîne une moindre sollicitation ventilatoire par rapport à l'exercice concentrique chez le patient atteint de BPCO (Rooyackers, Dekhuijzen, van Herwaarden, & Folgering, 1997a, 1997b). Vingt-quatre patients souffrant de BPCO sévère ont participé à un programme de réentraînement randomisé de 10 semaines (entraînement concentrique seul et concentrique combiné au pédalage excentrique). Les patients du groupe combiné ont montré une bonne tolérance à l'exercice, toutefois sans amélioration supérieure des capacités d'exercice comparé au groupe concentrique seul (Rooyackers et al., 2003). Une étude récente mettant en œuvre un réentraînement de 5 semaines à base de pédalage excentrique avec augmentation progressive

de la charge de travail chez le patient BPCO a permis de mettre en évidence une bonne tolérance (dyspnée, douleur musculaire, inflammation dosée par créatine kinase). Les patients ont pu atteindre une puissance 5 fois plus élevée que celle permise en pédalage concentrique pour une même consommation d'oxygène cible de 60% de $\dot{V}O_{2pic}$ pour les 2 modalités (Rocha Vieira et al., 2011). Un réentraînement sur ergocycle mixte concentrique/excentrique de 10 semaines, a permis de mettre en évidence une augmentation de la force maximale isométrique du quadriceps, de la taille des fibres musculaires et de la masse non grasse chez des patients souffrant de BPCO sévère (De Sousa Sena et al., 2013; MacMillan et al., 2013). Sur une période d'entraînement similaire, la même équipe rapporte également une amélioration de la force musculaire plus importante dans le groupe « pédalage excentrique » que dans le groupe « pédalage concentrique ». En revanche, utilisé à la place de l'exercice concentrique, le pédalage excentrique n'induit ni hypertrophie musculaire supérieure, ni bénéfice sur la fonction mitochondriale (MacMillan et al., 2017).

L'exercice excentrique est bien toléré par les patients souffrant de BPCO avec, selon les protocoles d'entraînement utilisés, une amélioration comparable ou supérieure au pédalage concentrique sur le muscle et en termes de capacité d'exercice. Toutefois, les réponses cardiovasculaires, respiratoires et neuro-végétatives aiguës n'ont pas été étudiées.

Résumé

Partie II : Exercice excentrique

- L'exercice excentrique offre la possibilité d'atteindre un travail mécanique plus élevé qu'en concentrique et son efficacité énergétique permet un coût cardio-respiratoire plus faible.
- Les études rapportent que l'exercice excentrique pourrait avoir des effets potentiellement délétères aigus ou chroniques au niveau musculaire, vasculaire, respiratoires ou encore neuro-végétatif.
- Les adaptations cardio-vasculaires et respiratoires semblent ajustées différemment entre pédalage excentrique et concentrique. Mais ces observations en aigu se portent sur des sessions d'exercice de courte durée (inférieure à 20 minutes) et les ajustements lors du pédalage excentrique prolongé sont donc méconnus.
- L'origine des différences de réglage des fonctions cardio-vasculaire et respiratoire entre pédalage excentrique et concentrique pourrait être neuro-végétative, mais à notre connaissance aucune étude n'a spécifiquement évalué ensemble ces différences afin d'en identifier la/les causes.
- L'effet de la fréquence en pédalage excentrique a principalement été étudié en lien avec les dommages et modifications musculaires, mais pas au regard des sollicitations cardio-respiratoires ou neuro-végétatives.
- Bien que très prometteur pour des patients déconditionnés et limités à l'effort tels que les patients souffrant de BPCO au vue de la littérature disponible actuellement, l'exercice excentrique mérite d'être étudié davantage afin d'être prescrit de manière adéquate et sécurisée chez ces patients.

Partie III : Contribution personnelle – études expérimentales

1. Synthèse, objectifs et hypothèses de travail

L'exercice excentrique suscite un intérêt croissant depuis une dizaine d'années, en particulier pour la prise en charge de patients souffrant de pathologies cardio-respiratoires chroniques limitant la capacité d'exercice. Cependant de nombreuses zones d'ombre subsistent concernant cette modalité d'exercice.

Si les effets aigus indésirables observés sur le muscle suite aux premières séances ont pu être contenus par une meilleure compréhension du *repeated bout effect* et de l'importance d'une montée en charge progressive, les données disponibles sur l'exercice excentrique sont insuffisantes pour définir les modalités de prescription c'est-à-dire la charge/intensité de travail initiale, l'incrémentation, la fréquence et durée des séances, la durée du réentraînement, et bien sûr, la fréquence de pédalage à privilégier chez le patient. De plus, les travaux qui ont cherché à caractériser les réponses cardio-vasculaires au pédalage excentrique ont mis en évidence des ajustements différents entre concentrique et excentrique. Ces différences aboutissaient par exemple à une FC plus élevée en excentrique pour une $\dot{V}O_2$ équivalente (Dufour et al., 2004). Cependant, ces observations ont été faites sur des durées de pédalage limitées (moins de 20 minutes) et les mécanismes sous-jacents n'ont pas été étudiés. Enfin, d'après la littérature, l'exercice excentrique pourrait être à l'origine d'effets délétères sur la fonction vasculaire, l'activité neuro-végétative et le régime ventilatoire, mais les quelques travaux disponibles montrent des résultats disparates et la quasi-absence de données chez le patient encourage d'autres recherches.

Ainsi, dans l'optique de prescrire le pédalage excentrique chez le patient, et en particulier dans le cadre du réentraînement dans la BPCO, nous avons souhaité vérifier les résultats rapportés par les différentes études disponibles afin de contribuer à renforcer la littérature disponible sur l'exercice excentrique. Nous avons également cherché à comprendre comment les variables cardio-vasculaires et respiratoires sont ajustées au niveau central et périphérique au cours du pédalage excentrique chez le sujet sain et le patient, et étudier l'impact de la fréquence de pédalage sur ces ajustements.

Lorsque l'on évoque le pédalage excentrique en particulier, l'un des questionnements se porte sur le choix de la fréquence de pédalage. Si cette dernière a été très largement étudiée au cours du pédalage concentrique, notamment en cyclisme, aucune étude n'a évalué l'impact de

la fréquence de pédalage au cours de l'exercice excentrique au niveau cardio-respiratoire et neuro-végétatif.

Ainsi nous avons étudié dans un premier protocole (étude n°1) l'effet de la fréquence de pédalage au cours de l'exercice excentrique au niveau cardio-respiratoire, ainsi que son impact sur les réponses neuro-végétatives immédiatement après l'exercice (indices de récupération parasympathique). Onze volontaires sains ont réalisé des sessions de 4 minutes d'exercice concentrique et excentrique à même puissance mécanique avec 3 fréquences de pédalages différentes (30, 40 et 60 rpm) dans un ordre randomisé.

Nous attendions des réponses cardio-respiratoires inférieures au cours du pédalage excentrique comparé au concentrique, avec probablement également un effet différent de la fréquence de pédalage selon la modalité. Un retard de réactivation parasympathique après l'exercice excentrique était également prévisible.

Comme évoqué en partie II de ce travail, les adaptations cardio-respiratoires au pédalage excentrique et concentrique sont différentes pour une sollicitation cardiaque ou métabolique donnée. Au cours du pédalage excentrique, un lien moindre a été observé entre les adaptations cardio-vasculaires et le métaboréflexe. Ainsi l'hypothèse a été posée qu'à même niveau de sollicitation métabolique, la tension musculaire plus importante observée au cours du pédalage excentrique entrainerait une activité mécanoréflexe plus importante à l'origine des différences d'adaptation hémodynamique (Dufour et al., 2007). Cependant, ce postulat doit être vérifié et il n'existe pas à notre connaissance de données concernant le pédalage excentrique prolongé. D'autre part, malgré ses propriétés avantageuses (faible coût cardio-respiratoire comparé à un exercice concentrique, hypertrophie et amélioration de la force musculaire plus importantes), plusieurs études ont mis en évidence des effets plus ou moins délétères de l'exercice excentrique sur la fonction vasculaire (Barnes et al., 2010; Choi et al., 2014; Okamoto et al., 2006) et des effets positifs comme négatifs sur la balance neuro-végétative (Gois et al., 2014; Melo et al., 2008). Les conséquences de ces observations pourraient donc être néfastes chez des patients présentant une dysfonction endothéliale ou un déséquilibre sympatho-vagal. Néanmoins les résultats disparates encouragent d'autres investigations.

Nous avons donc étudié précisément les adaptations physiologiques au niveau central et périphérique au cours du pédalage excentrique prolongé (endurance) (étude n°2a,b,c). Pour cela, nous avons comparé chez 12 volontaires sains les variables cardio-vasculaires, respiratoires et neuro-végétatives au cours et décours immédiat d'une session de pédalage

concentrique et excentrique de 45 minutes (dans un ordre randomisé) réalisées avec une sollicitation cardiaque de départ similaire afin de comprendre comment les variables physiologiques sont ajustées au cours des 2 modalités. La puissance était ajustée de manière à obtenir la même FC cible entre les 2 sessions durant les 5 premières minutes, puis laissée constante pour le reste de la durée de l'exercice aboutissant à une sollicitation aérobie ($\dot{V}O_2$) légère (inférieure au premier seuil ventilatoire [SV1]) similaire entre les 2 modalités.

Notre principale hypothèse de travail était que le stress cardio-vasculaire serait plus important au cours de la session concentrique dû à la tension musculaire plus importante nécessaire au cours du pédalage excentrique pour atteindre un niveau de FC équivalente à l'exercice concentrique (effet sur les résistances périphériques et mise en jeu plus importante du mécanoréflexe) avec probablement une altération de l'activité neuro-végétative et de la fonction vasculaire au cours/décours de l'exercice excentrique.

Enfin, si les effets du pédalage excentrique ont été étudiés de manière chronique (réentraînement) chez le BPCO, avec des résultats plus qu'encourageants, les effets aigus au niveau ventilatoire sont mal connus, en particulier chez ces patients précisément. Chez le sujet sain, une différence de régime ventilatoire a été rapportée entre pédalage concentrique et excentrique réalisés à même puissance aérobie (Lechauve et al., 2014), au profit d'un mode ventilatoire davantage tachypnéique en excentrique. Nous avons donc souhaité étudier ce phénomène chez le patient souffrant de BPCO pour qui la limitation du V_t à l'effort est précisément l'un des principaux freins à l'exercice.

Dans l'objectif d'étudier les régimes ventilatoires au cours du pédalage excentrique dans la BPCO, nous avons comparé chez 13 patients souffrant de BPCO sévère les paramètres ventilatoires à même niveau de ventilation et de $\dot{V}O_2$ au cours d'un exercice de pédalage concentrique et excentrique (étude n°3).

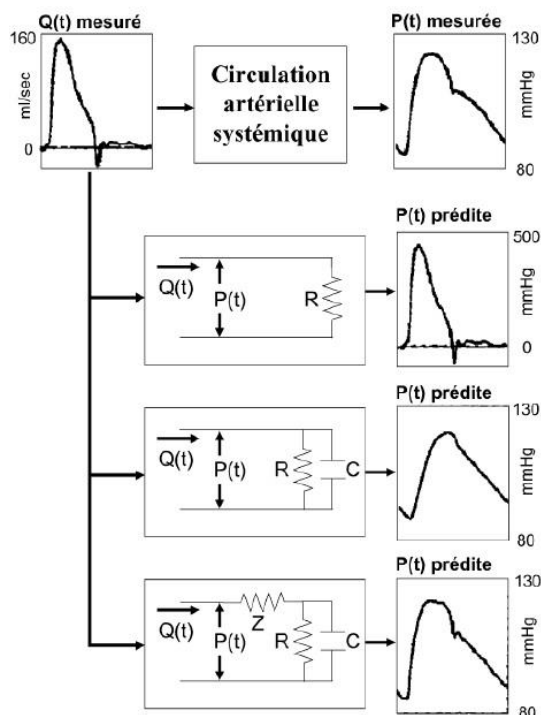
Nous attendions les mêmes observations que celles observées chez le sujet sain, à savoir une FR et un V_t plus faible au cours de l'exercice excentrique comparé à l'exercice excentrique à ventilation équivalente, avec un potentiel impact sur la dyspnée durant l'exercice.

2. Outils et méthodes d'évaluation

Cette partie présente les outils d'investigation des fonctions cardio-vasculaires, respiratoires et neurovégétatives utilisés au cours de ce travail de thèse. Les expérimentations ayant été réalisées chez l'homme, notre choix s'est principalement porté sur des outils non-invasifs permettant un suivi des participants et patients au cours et décours de l'exercice.

2.1. Monitoring cardiaque et hémodynamique par analyse du contour de l'onde de pouls (étude n° 2a,b,c)

Les techniques d'analyse du contour de l'onde de pouls reposent sur le principe d'une relation entre l'onde de pression artérielle et le VES du ventricule gauche. Plusieurs méthodes actuelles sont basées sur le « modèle de Windkessel » proposé par Otto Frank en 1899, expliquant comment le \dot{Q}_c pulsé est transformé par l'arbre artériel en débit continu. En effet, une partie du sang entrant au cours de la systole est « absorbé » par l'artère et « restitué » durant la diastole. La quantité de sang concernée par ce phénomène dépend de la compliance artérielle, qui est donc le premier élément indispensable à la modélisation. Dans le modèle à trois éléments, deux autres variables sont prises en compte : la résistance artérielle périphérique, et l'impédance aortique caractéristique, qui décrit la résistance de l'aorte à l'éjection du VES au cours de la systole. Un modèle comportant ces trois éléments permet, à partir du VES, d'obtenir une courbe de pression artérielle « prédite » très similaire à celle



mesurée (Figure 9). Les moniteurs d'analyse de l'onde de pouls fonctionnent à l'inverse : la courbe de pression artérielle est le signal mesuré, permettant de prédire le VES et le \dot{Q}_c .

Figure 9. Diagramme illustrant la genèse de la courbe de pression aortique. Le débit instantané $[Q(t)]$ est le signal d'entrée. Le 1^{er} schéma représente un modèle constitué d'une simple résistance (R). On ajoute ensuite la compliance artérielle globale (C), et l'impédance caractéristique (Z) pour mieux prédire la courbe de pression artérielle (Mebazaa & Payen, 2008).

Le Nexfin™ (BMeye, Amsterdam, The Netherlands) repose sur l'analyse de l'onde de pouls. La mesure est totalement non invasive et l'appareil ne nécessite pas de calibration ce qui rend son utilisation facile. L'onde pulsatile et la mesure de la pression artérielle sont obtenues par l'intermédiaire d'un manchon digital, par méthode photopléthysmographique (même méthode que pour le Finapres™ [Ohmeda]). Le système transforme l'onde de pouls digitale en une onde de pression artérielle humérale, en mesure l'aire sous la courbe (partie systolique), et utilise un modèle de Windkessel. Puisqu'il n'y a pas de calibration, les éléments du modèle (résistance vasculaire, impédance aortique caractéristique et compliance artérielle) sont calculés indirectement à partir de données fixes (âge, sexe, taille, poids) et variables (valeurs de pression artérielle et morphologie de la courbe) du patient. Au repos, le Nexfin donne des mesures de \dot{Q}_c comparables avec l'échocardiographie transthoracique (Van der Spoel, Voogel, Folkers, Boer, & Bouwman, 2012). Le Nexfin a été validé pour le monitoring de patients présentant un état critique montrant une très bonne corrélation ($R^2=0.88$) avec la méthode invasive de référence (thermodilution transpulmonaire) pour la mesure des pressions artérielles (Ameloot et al., 2014). Concernant la mesure du \dot{Q}_c chez le même profil de patients, une corrélation modérée à bonne a été observée entre le Nexfin et la méthode invasive (mesure par thermodilution transpulmonaire $R^2=0,68$ et analyse du contour de l'onde de pouls $R^2=0,71$). Le Nexfin permet également le suivi des tendances avec environ 90% des valeurs mesurées dans la limite d'agrément de 10%). Les valeurs de \dot{Q}_c du Nexfin montrent également une bonne corrélation avec la méthode de ré-inspiration de gaz inertes ($R^2=0,88$) et l'analyse des gaz respirés ($R^2=0,94$) s'avère également fiable pour le suivi des variations de \dot{Q}_c et paraît donc particulièrement adaptée au monitoring cardio-vasculaire au cours d'un exercice (Bartels et al., 2011).

Nous avons donc choisi d'utiliser le Nexfin dans le cadre de ce travail de thèse (étude 2a,b,c) en raison de sa fiabilité ainsi que de sa simplicité d'installation et d'utilisation. Nous avons ainsi pu mesurer les variables cardiaques et hémodynamiques (FC, \dot{Q}_c , VES, pression artérielle, résistances vasculaires) au repos, ainsi qu'au cours de l'exercice et de sa récupération de manière entièrement non invasive. De plus, le Nexfin enregistre la fréquence cardiaque et la pression artérielle battement-à-battement permettant l'étude de la sensibilité du baroréflexe.

2.2. Évaluation de la régulation nerveuse autonome

Les activités respiratoires et cardio-vasculaires sont sous contrôle du système nerveux autonome ou système nerveux végétatif. Ce système est composé de deux parties qui ont schématiquement des effets opposés : le système nerveux (ortho-) sympathique (SNS) qui en règle générale stimule l'activité des organes qu'il innerve et le système nerveux parasympathique (SNP) qui est plutôt inhibiteur. Le SNS a donc pour rôle général de stimuler l'organisme et de produire de l'énergie pour faire face à une situation de stress, tandis que le SNP permet la récupération suite à ce stress et la reconstitution des réserves d'énergie.

Au niveau cardio-vasculaire, l'activité est régie par le centre cardio-vasculaire du bulbe rachidien qui gouverne la régulation de FC, VES, ainsi que du Qc et de la pression artérielle. Le centre cardio-vasculaire reçoit des informations de l'encéphale (cortex cérébral, du système limbique et de l'hypothalamus), des chémorécepteurs, des métaborécepteurs des muscles striés, des propriocepteurs (mécanoréflexe) et des barorécepteurs. Le cœur bénéficie d'une double innervation sympathique et parasympathique. Les nerfs cardiaques stimulent l'activité du nœud sinusal et auriculo-ventriculaire ainsi que le myocarde, tandis que le nerf vague inhibe l'activité du nœud sinusal.

Concernant les vaisseaux, le contrôle sympathique est médié par les nerfs vasomoteurs au niveau des artères, veines et artérioles. Il existe un tonus vasomoteur au repos et donc une stimulation continue des muscles lisses vasculaires (Longrois, Guinot, & Depoix, 2012), qui permet la perfusion adéquate des tissus. Ainsi, une augmentation de l'activité du SNS en réponse à l'exercice aboutit à une vasoconstriction (supérieure au tonus de repos) alors qu'on observe une vasodilatation si l'activité SNS diminue par l'action sur les récepteurs α 1-adrénergiques des muscles lisses. À l'inverse, les muscles lisses de certains vaisseaux (coronaires, muscles squelettiques) et des bronches possèdent des récepteurs β 2-adrénergiques qui entraînent une vasodilatation (bronchodilatation) lorsqu'ils sont stimulés par la voie sympathique par exemple au cours d'un effort. En outre toujours à l'effort, certaines substances libérées dans la circulation sanguine par les muscles actifs auraient pour effet de diminuer la sensibilité des récepteurs α et donc le tonus vasomoteur. Ce phénomène est appelé sympatholyse fonctionnelle.

2.2.1. Indices de récupération parasympathique (étude n°1)

Au décours de l'exercice, la FC diminue rapidement alors même que le métaboréflexe est encore actif, stimulant toujours l'activité sympathique. Pourtant, la restauration de l'activité

du SNP prend le dessus, permettant la récupération. À partir de l'enregistrement de FC en fin d'exercice et début de récupération, il est possible de calculer différents indices reflétant la restauration parasympathique post-exercice. La différence entre la FC moyennée sur les dernières secondes de l'exercice et les dernières secondes de la première minute de récupération est appelée HRR60. Un autre indice consiste à calculer durant l'intervalle 10 à 40 secondes après le début de la récupération, la pente du logarithme népérien de FC par rapport au temps. L'inverse de cette pente donne l'indice de récupération T30.

HRR60 et T30 sont couramment utilisés pour évaluer la récupération parasympathique suivant un exercice sous-maximal en raison de leur bonne sensibilité (Al Haddad, Laursen, Chollet, Ahmaidi, & Buchheit, 2011; Arduini, Gomez-Cabrera, & Romagnoli, 2011). Ils permettent de mettre en évidence des différences de réactivation parasympathique post-exercice dans diverses conditions : immersion (Al Haddad et al., 2010), différentes postures du corps (Buchheit, Al Haddad, Laursen, & Ahmaidi, 2009), à la suite de sprints répétés (Buchheit, Laursen, & Ahmaidi, 2007). Ces indices présentent un intérêt clinique car une réduction de l'activité parasympathique est associée à un risque accru de mort subite d'origine cardiaque (Task Force, 1996). Chez le patient souffrant de BPCO, HRR60 s'avère associé à une diminution de la survie (Lacasse et al., 2005).

2.2.2. Sensibilité du baroréflexe (étude n°2a)

Le baroréflexe est une boucle (ou arc) réflexe physiologique permettant de contrôler les fluctuations de pression artérielle (Swenne, 2013). Il existe des barorécepteurs à haute et basse pression. Les barorécepteurs à haute pression, sensibles aux variations d'étirement de la paroi vasculaire sous l'effet de la pression, sont situés dans les parois artérielles au niveau du sinus carotidien et de l'arc aortique et les fluctuations qu'ils détectent remontent au centre cardio-vasculaire par les nerfs glossopharyngiens (nerfs de Cyon et de Hering). Les barorécepteurs à basse pression sont appelés volorécepteurs car ils sont sensibles à l'étirement de la paroi dû davantage à la volémie qu'à la pression. Ils sont situés dans les parois du système à basse pression, c'est-à-dire les artères pulmonaires et l'oreillette droite. Les informations concernant notamment les variations de remplissage de l'oreillette droite remontent au centre cardio-vasculaire par le nerf vague.

Au repos, le baroréflexe est actif modérant en permanence l'activité cardio-vasculaire par l'inhibition de la voie sympathique (cœur et vaisseaux) et stimulant l'activité parasympathique (cœur).

Une augmentation de la pression artérielle entraîne la stimulation du baroréflexe (augmentation de la fréquence de l'influx nerveux vers le centre cardio-vasculaire) et renforce l'inhibition sympathique et la stimulation parasympathique (Figure 10). La force et la fréquence de contraction du cœur ainsi que le tonus vasomoteur diminuent, permettant l'abaissement de la pression artérielle.

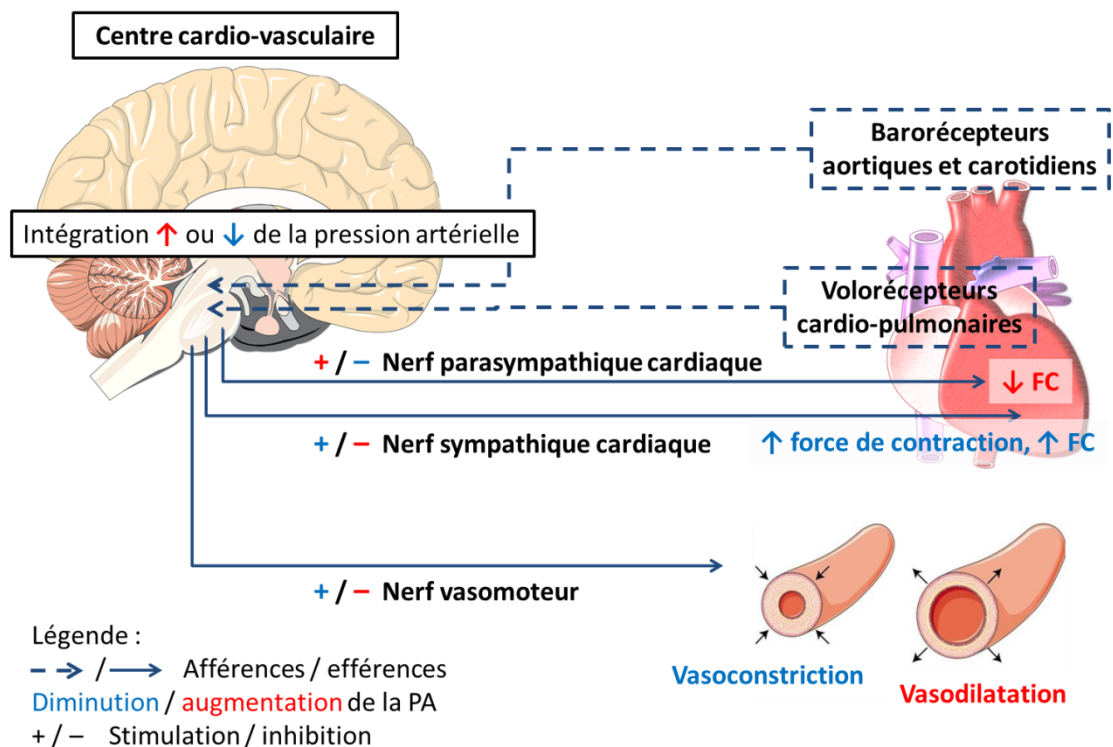


Figure 10. Schéma de la boucle baroréflexe en réponse à une variation de pression artérielle

Si la pression artérielle diminue en revanche, on observe alors une inhibition du baroréflexe, entraînant une augmentation de l'activité sympathique cardio-vasculaire et une diminution de la stimulation parasympathique cardiaque (Figure 10). De plus, la stimulation des nerfs vasomoteurs s'accompagne de la sécrétion de catécholamines par la glande médulla surrénale (commandée par l'hypothalamus), à l'origine d'une augmentation du tonus vasomoteur. L'augmentation de l'activité cardiaque associée à la vasoconstriction périphérique artériolaire et veineuse aboutit à l'élévation de la pression artérielle.

Un fait important a été mis en évidence lors de l'exercice, à savoir que le seuil de normalité de la pression artérielle est augmenté, et une élévation plus importante de celle-ci est ainsi nécessaire pour déclencher une réponse du baroréflexe (Rowell, O'Leary, & Kellogg, 2010). Ce *resetting* permet l'augmentation de la pression artérielle nécessaire à l'adaptation à l'effort.

La baroréflexe répond très rapidement aux variations de pression artérielle en ajustant la fréquence de décharge nerveuse afin de modifier les réponses cardio-vasculaires. Il est possible d'évaluer la sensibilité de ce réflexe de manière non invasive en enregistrant les intervalles R-R et la pression artérielle, en particulier la pression artérielle systolique (PAS), battement à battement. Des séquences d'au moins 3 battements successifs avec PAS et R-R évoluant dans le même sens (séquences positives ou négatives) sont considérées comme des séquences baroréflexe, représentant les variations de la FC en réponse aux fluctuations de pression artérielle (Figure 11). Seules les séquences dont le coefficient de corrélation entre les intervalles R-R et PAS est supérieur à 0,80 sont analysées (Davies et al., 2001; Pitzalis et al., 1998).

Le calcul du nombre de séquences baroréflexes et de leur amplitude, représentée par la pente baroréflexe spontanée (pBRs) calculée à partir d'une régression linéaire, permettent d'évaluer la réponse du baroréflexe (Swenne, 2013).

Dans le cadre de l'étude n°2a, les intervalles R-R et la PAS battement à battement ont été récupérés à partir de l'enregistrement continu du moniteur Nexfin. Afin d'obtenir une analyse de qualité, des plages de 256 cycles cardiaques stables ont été découpées à partir des fichiers bruts. Ces données ont ensuite été analysées via le logiciel Nevrokard™ BRS (Nevrokard Kiauta d.o.o., Izola, Slovenia), permettant le calcul du nombre de séquences baroréflexe et de la pente de ces séquences au repos, durant l'exercice (45 minutes) et la récupération (15 et 40 minutes après la fin de l'exercice).

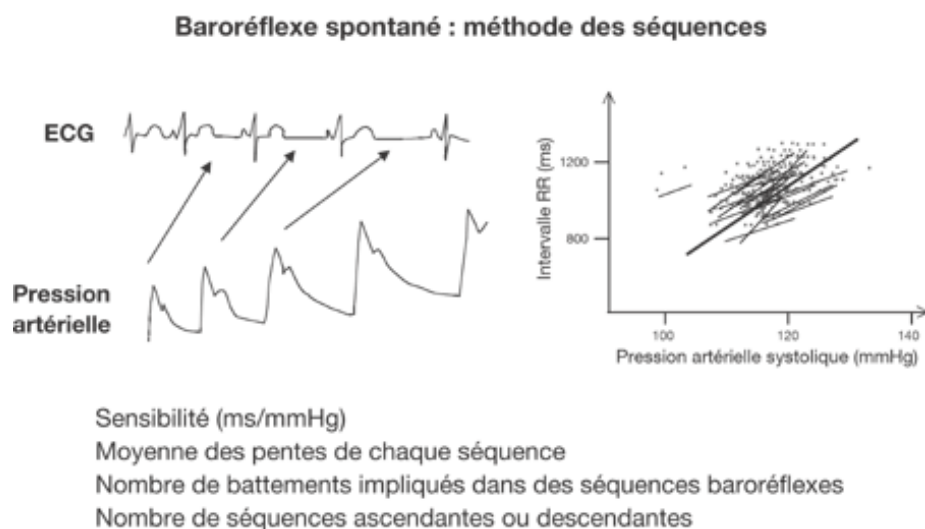


Figure 11. Illustration de la méthode des séquences pour l'analyse de la sensibilité du baroréflexe

2.2.3. Adrénaline et noradrénaline (étude n°2a,b)

Également appelées catécholamines, elles sont les neuromédiateurs du SNS. Ces deux hormones sont produites par la glande médulla surrénale. Elles ont une action à la fois au niveau cardiaque (récepteurs β_1 à effet inotrope et chronotrope positif) et vasculaire induisant une vasoconstriction des artérioles et veines de la peau et des viscères abdominaux par l'action sur les récepteurs α_1 , tandis que la stimulation des récepteurs β_2 au niveau des artères coronaires et des muscles striés entraînent une vasodilatation. Leur action sur les récepteurs β_2 des muscles lisses des bronches permet une bronchodilatation favorisant l'augmentation de la ventilation à l'effort.

Les catécholamines reflètent donc l'activité du SNS, avec par exemple une corrélation entre la concentration plasmatique de noradrénaline et l'activité sympathique (Goldstein, McCarty, Polinsky, & Kopin, 1983; Mörlin, Wallin, & Eriksson, 1983).

Afin d'analyser les concentrations en catécholamines (adrénaline, noradrénaline) au repos ainsi qu'au cours et décours de l'exercice, nous avons collecté des échantillons sanguins obtenus via un cathéter veineux (étude n°2a,b), centrifugés et aliquotés puis stockés immédiatement dans des cryotubes à -80°C . Les concentrations ont ensuite été déterminées par méthode radio-enzymatique au sein du service de biochimie endocrinienne et métabolique du CHRU de Besançon (France).

2.3. Évaluation non-invasive de l'oxygénation tissulaire par *Near InfraRed Spectroscopy* (étude n°2c)

La technologie NIRS ou spectroscopie proche infrarouge est une méthode non invasive qui produit un faisceau de lumière traversant les tissus organiques et qui mesure ainsi l'absorption et la dispersion des photons. On peut ainsi évaluer la concentration du tissu en fonction de l'absorption du faisceau (loi de Beer-Lambert). L'absorption des ondes lumineuses par l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine contenues dans les petits vaisseaux sanguins (artérioles, capillaires et veinules) permet le calcul de la saturation en O_2 musculaire locale (Boushel et al., 2001).

Dans le cadre de notre étude (n°2c), nous avons souhaité étudier la perfusion locale via la mesure de l'oxygénation musculaire en continu par NIRS (PortaMon, Artinis Medical Systems, Einsteinweg, Pays-Bas).

2.4. Évaluation des paramètres vasculaires

2.4.1. Flow mediated dilation (étude n°2b)

La technique FMD permet d'étudier la vasodilatation endothélium-dépendante due à la libération de monoxyde d'azote suite à une manœuvre d'occlusion – hyperhémie réactionnelle. La FMD utilise un échographe haute-résolution pour mesurer le diamètre de l'artère brachiale lors de l'hyperhémie post-ischémie avec une pression d'occlusion correspondant à PAS plus 50 mmHg (Figure 12) pendant 5 minutes minimum (Charakida, Masi, Lüscher, Kastelein, & Deanfield, 2010). La FMD est utilisée comme un indicateur de la fonction vasomotrice et donc de la fonction endothéliale macrovasculaire (Sandoo, Carroll, Metsios, Kitas, & Veldhuijzen van Zanten, 2011; Shantsila et al., 2011). Il existe une corrélation importante entre la dysfonction endothéliale de l'artère brachiale et celle des artères coronaires (Davignon & Ganz, 2004).

Nous avons utilisé cette méthode dans l'étude n°2b au repos, 5 minutes et 40 minutes après la fin de l'exercice afin d'étudier les réponses vasculaires au pédalage concentrique et excentrique. La mesure FMD a été réalisée au niveau de l'avant-bras, loin du site concerné par l'exercice réalisé (membres inférieurs) afin d'étudier un effet davantage systémique que local.

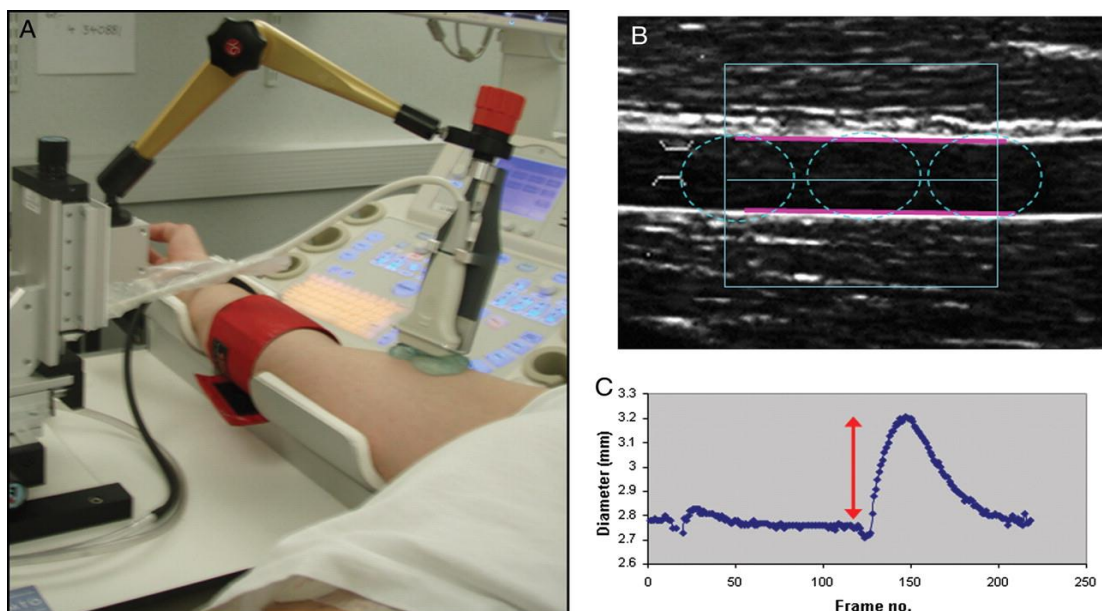


Figure 12. Installation pour la mesure FMD. (A) Placement du sphygmomanomètre et de la sonde échographique. (B) Image échographique analysée par le programme et utilisée pour l'analyse FMD. (C) Signal généré par un programme permettant l'évaluation de la réponse vasodilatatoire. (Charakida et al., 2010).

2.4.2. Vitesse de l'onde de pouls et pression centrale (étude n°2a)

Les artères de gros diamètre sont très riches en fibres élastiques et sont capables de se distendre et de se remplir de sang au cours de la systole tout en emmagasinant de l'énergie qu'elles restituent lors de la diastole. Lorsque les artères perdent leur élasticité avec la pathologie (athérosclérose) ou simplement en raison du vieillissement de l'organisme (dégénérescence des fibres élastiques de la paroi), elles se rigidifient n'absorbant plus les ondes de pression en se déformant (Anderson, 2006). On parle alors de rigidité artérielle, facteur indépendant de risque cardio-vasculaire et mesurable de manière non-invasive (Mattace-Raso et al., 2006; Mitchell et al., 2010).

La mesure de la VOP consiste à étudier l'onde de pouls au niveau des artères carotide et fémorale afin d'obtenir le décalage entre les deux ondes. Avec la mesure de la distance entre les 2 zones de mesure, on peut alors calculer la vitesse de déplacement de l'onde de pouls dans l'artère (Figure 13). Cette mesure a une très bonne valeur prédictive de survenue d'un évènement cardio-vasculaire (Boutouyrie, Ong, & Laurent, 2009) puisqu'il a été montré que les sujets présentant une VOP supérieure à 12 m/sec avaient un risque de mortalité cardio-vasculaire multiplié par 5,9 (Safar, 2004). Plusieurs appareils permettant de la réaliser ont vu le jour et ont été validés tels que le SphygmoCor (Ring, Eriksson, Zierath, & Caidahl, 2014), ou encore Complior (Pereira et al., 2014).

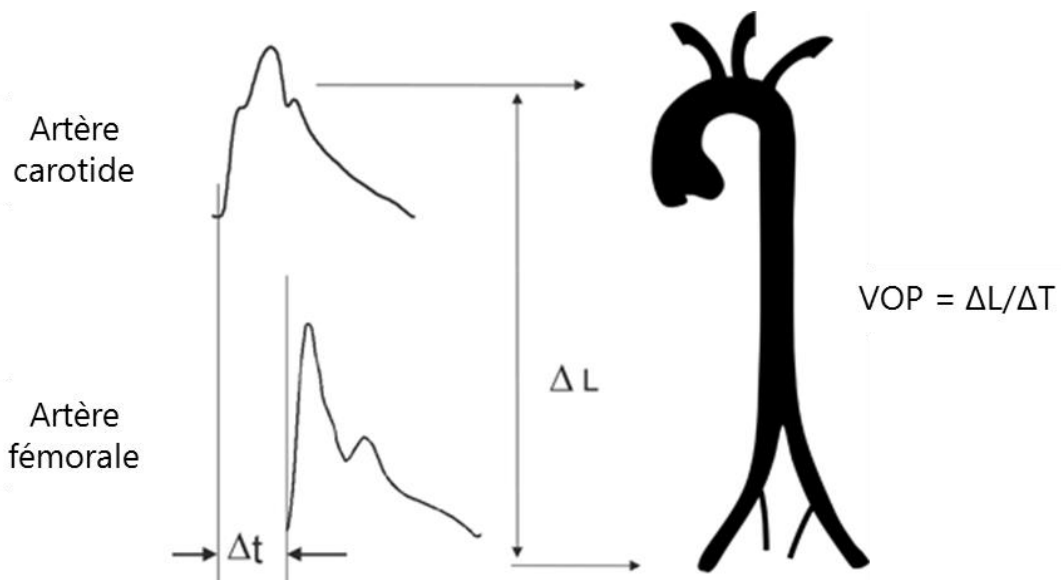


Figure 13. La vitesse carotido-fémorale se mesure à partir de la distance D carotido-fémorale et du temps de transit T entre la carotide et la fémorale

$VOP = \text{distance carotido-fémorale} / \Delta T$ (Laurent et al., 2006)

L'analyse de l'onde réfléchie périphérique (au niveau radial), appelée pression centrale est également une mesure intéressante pour sa valeur prédictive. La pression centrale est un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire accru puisque la rigidité artérielle accélère le retour de l'onde réfléchie (Figure 14) au cœur gênant ainsi l'éjection ventriculaire (Safar, 2004).

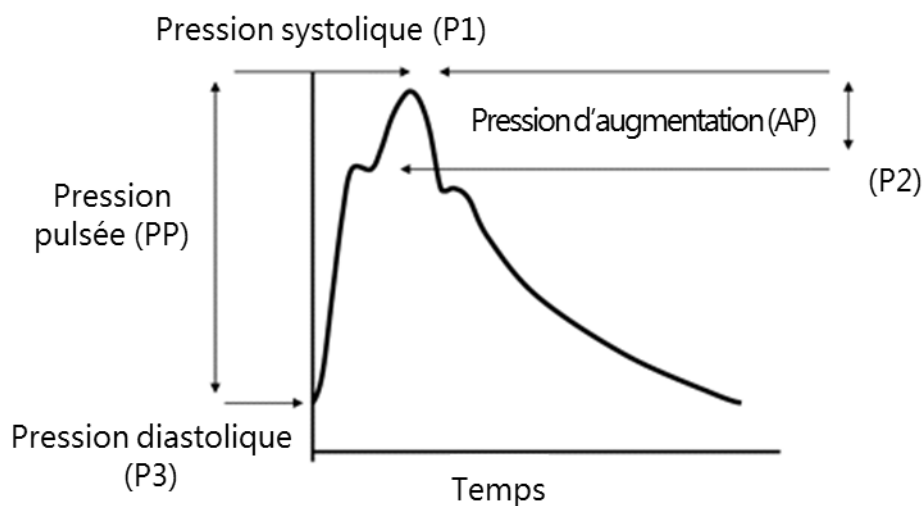


Figure 14. Onde de pouls réfléchie radiale. Les différents indices sont mesurés à partir de la forme de l'onde (Laurent et al., 2006)

Les appareils permettent le calcul de plusieurs variables (pression pulsée [PP], pression d'augmentation [AP], et index d'augmentation [AIx]) (Figure 14), utilisées comme indicateurs de la rigidité artérielle.

$$AIx = AP / PP$$

Ces indicateurs augmentent avec l'âge et la rigidification du réseau artériel (Shim, 2011).

Nous avons utilisé l'outil SphygmoCor (étude 2a) qui permet à la fois de mesurer la vitesse de l'onde de pouls et d'analyser l'onde réfléchie. Nous avons mesuré la VOP et l'AIx, qui sont tous deux des indicateurs validés pour estimer la rigidité artérielle (Corte, Tuttolomondo, Pecoraro, & Pinto, 2016; Durmus, Kazaz, Altun, & Cansu, 2014; Ye et al., 2016), au repos et au cours de la récupération. De plus, l'AIx s'est montré sensible pour discriminer les effets de plusieurs médicaments vasoactifs (Boutouyrie, Achouba, Trunet, Laurent, & EXPLOR Trialist Group, 2010; Shimizu & Kario, 2008) et paraît donc particulièrement intéressant afin d'étudier l'impact aigu d'un exercice sur la fonction vasculaire.

2.4.3. Microparticules endothéliales et plaquettaires (étude n°2b)

Les microparticules sont des vésicules présentes dans le sang issues des membranes cellulaires lors de leur activation, dommage ou apoptose (Goon, Lip, Boos, Stonelake, & Blann, 2006). Ce sont des effecteurs cellulaires impliqués dans différents processus tels que l'inflammation ou le tonus vasculaire. La présence des microparticules est physiologique mais elles peuvent changer de phénotype et quantité et jouer un rôle physiopathologique dans certaines maladies (Meziani, Delabranche, Mortaza, & Asfar, 2008).

Les microparticules endothéliales sont en lien avec la dysfonction vasculaire et des niveaux élevés de ces dernières ont été démontrés dans plusieurs pathologies notamment dans les maladies cardio-vasculaires (Piccin, Murphy, & Smith, 2007). En lien avec la dysfonction endothéliale, ces microparticules auraient également un effet procoagulant et proinflammatoire (Goon et al., 2006). Les microparticules plaquettaires semblent également impliquées dans le processus de procoagulant, avec cependant un potentiel effet positif sur l'angiogenèse suite à un accident vasculaire cérébral ou à un exercice (Wilhelm, González-Alonso, Parris, & Rakobowchuk, 2016).

Dans le cadre de l'étude n°2b, les échantillons sanguins prélevés par cathéter veineux ont été centrifugés et aliquotés 2 fois afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes dont le surnageant a été prélevé puis stocké à -80°C avant analyse par cytométrie en flux. La cytométrie en flux permet de faire défiler des molécules, cellules ou particules à grande vitesse dans un faisceau laser afin de les dénombrer.

2.5. Évaluation des fonctions respiratoires et métaboliques à l'effort

L'appareil respiratoire doit s'adapter à la demande métabolique afin d'apporter l'oxygène nécessaire aux tissus (principalement les muscles au cours d'un effort). Afin d'accroître l'apport en O₂, permettre le rejet du CO₂ et maintenir l'équilibre des paramètres sanguins (PaO₂ et PCO₂ et pH), le débit ventilatoire ou ventilation (\dot{V}_E) augmente en cas de stress (physique ou émotionnel). Ce débit dépend de la FR (nombre de cycles par minute) et du V_t (en mL), et peut être calculé grâce à la formule suivante :

$$\dot{V}_E = FR \times V_t$$

Au repos il est de l'ordre de 6 à 8 L.min⁻¹ et varie à l'effort en fonction d'abord de l'augmentation du V_t et par la suite de la FR (chez le sujet sain).

Au cours de l'effort, consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) et rejet de dioxyde de carbone ($\dot{V}CO_2$) augmentent d'abord en parallèle et linéairement lorsque l'exercice est léger à modéré : le quotient respiratoire ($QR = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$) est ainsi inférieur à 1. Lorsque l'intensité de l'exercice augmente, on atteint un point nommé premier seuil ventilatoire ou encore seuil d'adaptation ventilatoire (SV1), correspondant à $QR \sim 1$. Si l'intensité d'effort continue d'augmenter, le métabolisme anaérobie lactique est sollicité, mettant en jeu le système tampon bicarbonate pour limiter l'acidose due à la production des ions H^+ :



Ce système tampon capte les ions H^+ mais augmente en contrepartie $\dot{V}CO_2$. C'est alors que le QR devient supérieur à 1. La $\dot{V}E$ va également augmenter pour éliminer le CO_2 issu du métabolisme anaérobie lactique et éviter l'hypercapnie.

L'analyse de ces variables renseigne sur l'intensité de l'exercice réalisé puisque dans la littérature on utilise fréquemment la $\dot{V}O_2$ comme variable de contrôle de la puissance aérobie d'un exercice (Gormley et al., 2008) ou permettant de contrôler que deux exercices sont réalisés à la même intensité d'effort ou « puissance métabolique » (Burlison, O'Bryant, Stone, Collins, & Triplett-McBride, 1998). L'équivalent respiratoire en CO_2 ($\dot{V}E / \dot{V}CO_2$) est également intéressant à interpréter puisqu'il représente le coût en terme de ventilation pour éliminer le CO_2 par la respiration. Aussi, une élévation de ce rapport traduit une $\dot{V}E$ disproportionnée par rapport au CO_2 produit par le métabolisme.

Afin d'étudier le régime ventilatoire et le niveau de sollicitation respiratoire et métabolique en réponse à un exercice donné, nous avons eu recours à trois outils permettant un enregistrement de la respiration et des échanges gazeux cycle-à-cycle ont été utilisés.

Le K4b² (COSMED, Rome, Italie), appareil portable permettant l'analyse respiratoire cycle-à-cycle, a été utilisé dans l'étude n°1.

Dans le cadre de l'étude n°2 (a,b,c) nous avons utilisé l'appareil Vmax Encore 29C (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA), fournissant également une analyse des échanges gazeux et de la respiration cycle-à-cycle.

Enfin, la station d'épreuve d'effort cardio-respiratoire Ultima CPXTM (MGC Diagnostics, St Paul, Minesotta, USA) a été utilisée dans le cadre de l'étude n°3 et des épreuves d'effort maximales de l'étude n°2 (a,b,c).

2.6. L'ergocycle excentrique

Nous avons eu recours à deux ergocycles excentriques dans le cadre de cette thèse.

Dans le cadre de l'étude n°1, une reproduction du modèle de Abbott (Abbott et al., 1952) a été utilisée, c'est-à-dire deux ergocycles classiques dos-à-dos connectés par une seule chaîne. Ainsi, lorsque le premier participant pédale dans le sens horaire, le second résiste nécessairement au pédalage dans le sens antihoraire à la même cadence et puissance. La fréquence de pédalage ainsi que la puissance mécanique ont été contrôlées à l'aide d'un capteur de puissance (SRM PowerControl, Jülich, Germany).

Les études n°2 et 3 ont quant à elles utilisé un nouveau prototype d'ergocycle excentrique semi-allongé développé spécifiquement dans le cadre du protocole ENERGETIC par la société Tech med (Champs sur Yonne, France) et l'unité Inserm U887 (Casillas et al., 2015).



Figure 15. Ergocycle excentrique et écran de contrôle

Le mouvement antihoraire du pédalier est généré par un moteur asynchrone (permettant un couple de résistance de 300 N.m maximum) auquel le sujet résiste à une intensité cible avec une vitesse de rotation réglable (limitée cependant à une plage de 5 à 30 rpm maximum). L'ergocycle intègre un logiciel de contrôle et un pupitre avec écran tactile permettant la programmation de l'exercice (intensité, fréquence de pédalage, durée). Le sujet ajuste alors lui-même sa résistance au pédalage afin d'atteindre la cible programmée (Figure 15).

3. Études et résultats

Comme exposé précédemment (Partie III. 1. Synthèse, objectifs et hypothèses de travail), plusieurs protocoles ont été mis en place afin d'étudier les effets aigus du pédalage excentrique au niveau cardio-vasculaire, respiratoire et neuro-végétatif chez le sujet sain et le patient porteur d'une BPCO :

- ⇒ Étude n°1 : Effets de l'exercice excentrique à différentes fréquences de pédalage sur les fonctions cardio-respiratoires et la régulation neuro-végétative
- ⇒ Étude n°2a : Réponses cardio-respiratoires et neuro-végétatives à un exercice de pédalage excentrique prolongé
- ⇒ Étude n°2b : Effets d'un exercice de pédalage excentrique prolongé sur la fonction endothéliale
- ⇒ Étude n°2c : Désoxygénation musculaire similaire malgré une contrainte cardio-vasculaire supérieure durant le pédalage excentrique versus concentrique à faible intensité
- ⇒ Étude n°3 : Réponses ventilatoires au pédalage excentrique chez le patient souffrant de BPCO sévère

3.1. Étude n°1 : Effets de l'exercice excentrique à différentes fréquences de pédalage sur les fonctions cardio-respiratoire et la régulation neuro-végétative

Introduction

L'exercice excentrique est connu pour engendrer une sollicitation cardio-respiratoire inférieure à l'exercice concentrique pour une puissance mécanique donnée. Cependant, l'effet de la fréquence de pédalage sur les variables cardio-respiratoires a peu été étudié. De plus, les études rapportent un effet délétère de l'exercice excentrique chronique sur l'activité neuro-végétative, mais peu de travaux se sont penchés sur cet aspect en aigu.

Méthodes

Afin de comparer les effets de la fréquence de pédalage sur les paramètres cardio-respiratoires au cours de l'exercice concentrique et excentrique, 11 volontaires sains ont chacun réalisé dans un ordre randomisé 6 sessions de 4 minutes de pédalage excentrique et concentrique à 3 cadences différentes (30, 40 et 60 rpm) avec une puissance mécanique similaire (~100W). L'activité neuro-végétative a été étudiée à partir d'indices de récupération parasympathique calculés pendant la récupération immédiate après chaque session d'exercice.

Principaux résultats

Comme attendu, on observe à puissance mécanique équivalente une sollicitation cardio-respiratoire plus faible au cours de l'exercice excentrique (FC, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}CO_2$).

S'agissant de l'activité neuro-végétative, le pédalage excentrique entraîne un retard de récupération parasympathique post-exercice (diminution significative des indices HRR60 brut et normalisé, et tendance à un indice T30 supérieur) comparé à l'exercice concentrique, malgré une sollicitation cardio-respiratoire plus faible.

Enfin, la modification de la fréquence de pédalage influence les réponses cardio-respiratoires et la récupération parasympathique post-exercice au cours/décours de l'exercice excentrique uniquement.

L'étude n°1 fait l'objet d'un article publié dans *Jacobs Journal of Physiotherapy and Exercise* : Evaluation of autonomic function after concentric and eccentric cycling exercise at different pedalling frequencies.



Jacobs Journal of Physiotherapy and Exercise

Research Article

Evaluation of Autonomic Function after Concentric and Eccentric Cycling Exercise at Different Pedalling Frequencies

Ophélie Ritter^{1,*}, Alicia González Represas², Isabelle Garcia¹, Christopher Martyn Beaven³, Nicolas Tordi¹, Laurent Mourot⁵

¹EA 4267 and Exercise Performance Health Innovation Platform, University of Franche-Comté, France

²Cardiac and Pulmonary Rehabilitation Centre (CRCP-FC), Franche-Comté, France

³Department of Functional Biology and Sciences in Health, Vigo University, Spain

⁴National Sports Institute of Malaysia, Bukit Jalil, Kuala Lumpur, Malaysia

⁵EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, University of Franche-Comté, France

*Corresponding author: Dr. RITTER Ophélie, CRCP des Hauts de Chazal, 9 chemin des Quatre Journaux, Franois, France, Pincode: 25770, Phone: +33 6 45 61 87 90; Fax: +33 3 81 41 86 68; Email: ritter.ophie@lve.fr

Received: 03-03-2016

Accepted: 09-02-2016

Published: 12-23-2016

Copyright: © 2016 Ophélie Ritter

Abstract

Compared to concentric exercise, eccentric cycling is characterized by a lower cardiovascular and metabolic cost. However, its effects on the autonomic nervous system and the effects of pedalling frequency are little known. Eleven healthy subjects participated in this study. Cardiorespiratory variables were assessed during concentric and eccentric cycling performed with 3 different pedalling frequencies and post-exercise parasympathetic reactivation (heart rate recovery during the first 60 seconds of recovery and its normalized value; HRR60 and nHRR60) was studied. Cardiorespiratory responses were significantly lower during eccentric than concentric cycling. Heart rate recovery metrics were lower after eccentric than concentric cycling. In particular nHRR60 was 0.19 ± 0.11 vs 0.26 ± 0.11 , after eccentric vs concentric exercise at 30 revolutions per minute respectively; 0.13 ± 0.22 vs 0.28 ± 0.11 at 40 rpm and; 0.12 ± 0.14 vs 0.26 ± 0.10 at 60 rpm showing an attenuated post-exercise parasympathetic reactivation after eccentric exercise. While no change was observed during concentric exercise, increasing the pedalling frequencies lowered the cardiopulmonary solicitation during eccentric cycling. A trend for a delayed post-exercise parasympathetic reactivation was also observed when the pedalling frequency increased ($p = 0.057$). These results highlighted that eccentric cycling imposed a greater strain on the autonomic nervous system than concentric cycling at the same power output despite a lower cardiorespiratory requirement.

Keywords: Heart Rate Recovery; Parasympathetic Reactivation; Cardiorespiratory Requirement

Abbreviations:

ANS: Autonomic Nervous System;

CON: Concentric;

ECC: Eccentric;

EEHR: End of Exercise HR;

HR: Heart Rate;

HRR: Heart Rate Recovery;

Cite this article: Ophélie Ritter. Evaluation of Autonomic Function after Concentric and Eccentric Cycling Exercise at Different Pedalling Frequencies. JJ Physiother Exercise. 2016, 2(2): 018.

HRR60: HR Recovery during the first 60 sec of Recovery;
 nHRR60: normalized HRR60 metric;
 PNS: Parasympathetic Nervous System;
 rpm: revolution per minute (pedalling frequency unit);
 SNS: Sympathetic Nervous System;
 T30: Time constant for the short-term post-exercise decay in HR;
 VCO₂: Absolute Volume of Carbon dioxide released (ml.kg⁻¹);
 VE: Respiratory Minute Volume;
 VO₂: Absolute Volume of Oxygen uptake (ml.kg⁻¹);
 W: Watts (J.s⁻¹)

Introduction

Eccentric (ECC) exercise describes exercise where a muscular contraction is executed while muscle fibres are lengthening. ECC cycling is a training modality often used in the fields of sport performance and trauma rehabilitation [1]. Briefly, previous studies have shown that for the same power output, ECC exercise elicits less central solicitations (e.g. lower oxygen uptake [VO₂], heart rate [HR] and cardiac output) than CON exercise [1,2]. This interesting property explains the recent and growing interest for ECC prescription in patients with chronic health conditions [3,4]. But ECC cycling is still underutilized in the health field potentially for two main reasons. First, ECC exercise can be easily traumatizing, triggering delayed onset muscle soreness and inflammation [5,6]. Secondly, there is a lack of knowledge and understanding of the effects ECC exercise compared to concentric (CON) exercise on metabolic and cardiovascular functions, and on the autonomic nervous system (ANS) balance.

Cardiovascular function, including HR, is modulated by the parasympathetic (PNS) and sympathetic (SNS) branches of ANS. During exercise, both metaboreflex and mechanoreflex are activated resulting in an increased HR, due to withdrawal of PNS and an increase in SNS activity [7]. When the exercise stops, SNS activity decreases and PNS is engaged to restore homeostasis. During CON cycling, ANS activity seems mainly influenced by metaboreflex, in accordance with the slower HR restoration by ANS when metabolic demand is greater [8]. The impact of ECC exercise on the regulation of the cardiovascular function is not well defined but logic dictates a differential response than during CON exercise because of the distinct metaboreflex and mechanoreflex involved. Indeed, a higher SNS activity has been observed during ECC exercise, likely due to the higher muscle tension developed at the same metabolic cost [9]. The same research team underlined the lower dependence of the cardiovascular adjustments to the metabolic demand as well as an increase in SNS activity in muscle, which could suppress PNS reactivation after exercise [1]. These results provide interesting knowledge but as only a 60 and 80 rpm pedalling frequency were studied, any frequency effect on cardiorespiratory variables and ANS control needs to be assessed especially at low frequencies commonly used for clinical purpose [10]. It should also be noted that differences in

the physiological adaptations observed between ECC and CON cycling for a given pedalling frequency are significantly conditioned by the internal work, which would be strongly different according to the frequency for a same power developed [11]. In addition, higher movement frequency is more traumatizing for muscles during elbow ECC exertion [12] and can lead to lead to long-lasting neuromuscular dysfunction [13]. Overall, these results suggest that muscle tension, delayed onset muscle soreness, and cardiorespiratory adaptations to ECC cycling are a function of pedalling frequency and power developed but these observations need to be investigated, especially with regard to the ANS involvement.

As ECC has been recommended as an exercise modality for patients with chronic diseases that contraindicate excessive workloads such as chronic obstructive pulmonary disease [14], its effects and physiological outcomes should be better understood. The aim of the present work was thus to assess the cardiorespiratory and ANS responses to ECC cycling at different pedalling frequencies. To do this, we compared the cardiorespiratory and post exercise PNS reactivation during ECC and CON exercise performed at the same power output at three different pedalling frequencies. Based on the literature, we hypothesized that a lower cardiopulmonary involvement during ECC exercise would be observed together with a delayed PNS reactivation after exercise, at each pedalling frequency.

Material and Methods

Participants

Eleven healthy subjects (no cardiovascular, pulmonary or metabolic chronic diseases, neither musculoskeletal disorders) with a mean age of 25 ± 2 years (mean ± SD – standard deviation), 2 women (172 ± 1 cm, 61 ± 2 kg) and 9 men (184 ± 8 cm, 77 ± 6 kg), volunteered to participate in the study. They were non-smokers, and they were not taking any medication that could affect our measurements. They participated in a sport at least four hour per week: cycling, athletics, swimming or European football. All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and the 1964 Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Measures

Ergometer

The ergometer used in this study was a reproduction of the Abbott model [15], two back-to-back bicycles connected by a single chain: since subject A was pedalling “forward” (CON) while subject B was pedalling “reverse” (ECC), they necessarily cycled at the same frequency and force development. The pedalling frequency and the power output were checked and recorded on line by a SRM device (SRM, PowerControl, Jülich, Germany).

Exercise Parameters

Pulmonary gas exchange ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$) and respiratory minute volume ($\dot{V}E$) were measured using breath by breath K4b² technology (COSMED, Rome, Italy) calibrated following the manufacturer's recommendations. We also collected beat by beat heart rate data (R-R intervals) using a Polar S810i HR monitor (Polar Electro, Kempele, Finland). Measures were carried out continuously during warming up, CON and ECC exercise bouts, and recovery periods. Respiratory breath-by-breath parameters and HR were averaged over 30 seconds of each bout.

Heart Rate Recovery Metrics Calculation

Three Heart Rate Recovery (HRR) indices were calculated to assess PNS post-exercise reactivation.

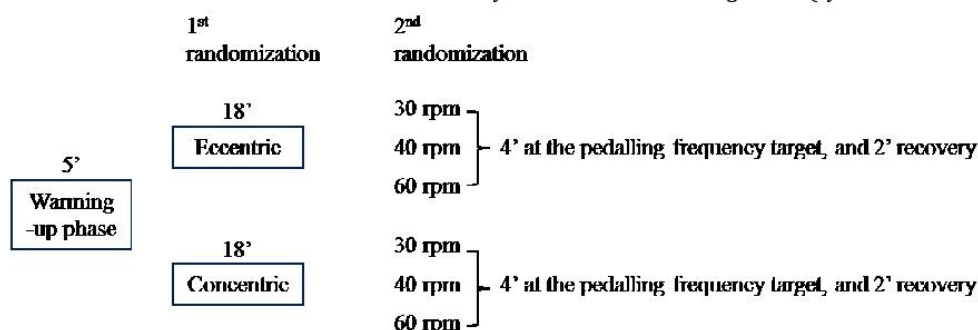


Figure 1. Detailed pedalling protocol

First the absolute difference between the average HR measured during the first 5 sec of the end of exercise (EEHR) and the average HR recorded during the ten last seconds of the first minute following exercise end (HRR60s). Second, a normalization of the first metric was applied (nHRR60s) by dividing HRR60s by the average immediate post-exercise HR, to take into account differences in the HR at the end of exercise.

Finally, a third metric was obtained using semi-logarithmic regression. The natural logarithm of the HR during the interval 10-40 s after exercise was plotted against the length of the period of exercise and linear regression analysis then applied. The negative reciprocal of the slope of this regression line represented the time constant for the short-term post-exercise decay in HR (T30) [16]. Heart rate recovery indices such as HRR60 and T30 are commonly used in the assessment of PNS activity in both health and disease because of their good reliability especially after submaximal exercise [17].

Procedures

Exercise testing on the cycle-ergometer started by 5 minutes of warming up. Then each participant performed two sessions (Figure 1) of either CON or ECC cycling, in a randomised fashion. Each session lasted a total of 18 minutes divided in 3 bouts

of 6 minutes: 4 minutes at 100 Watts followed by 2 minutes of passive recovery in the sitting posture on the cycle ergometer. The three cycling bouts were performed at 30, 40 or 60 rpm in a random order.

Participants were asked not to perform any strenuous exercise or drink alcohol during the 48 hours before their visit. Coffee, tea, energizing drink and food were prohibited during the 5 hours preceding exercise. The laboratory has controlled conditions of temperature, pressure and humidity for human experimentation (20°C, 765 mmHg, 50% relative humidity).

Statistics

Data are presented as Mean \pm SD unless otherwise stated. Data analysis was conducted on SigmaStat (Systat Software Inc, San

Jose, CA, USA). A Two Way Repeated Measures ANOVA (pedalling frequency vs. contraction mode) was applied with Equal Variance Test, to assess differences in each of exercises having first checked, using the Shapiro-Wilk test, that there was no evidence to suggest that these changes violated normality. The Student-Newman-Keuls procedure was applied to perform post-hoc pair-wise comparisons employed for data analysis. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Responses to Exercise

The results obtained (Figure 2) showed that HR, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ were significantly lower during ECC than CON cycling exercise, for the three pedalling frequencies and similar mechanical power developed (102 ± 4 W).

Also, an interaction between exercise mode and pedal frequency was observed with the effect of pedalling frequency being significantly different according to the contraction mode (Figure 2). No pedal frequency effect was observed during CON exercise. On the contrary, a significant lowering of $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, and HR was observed with the increase in frequency during ECC exercise.

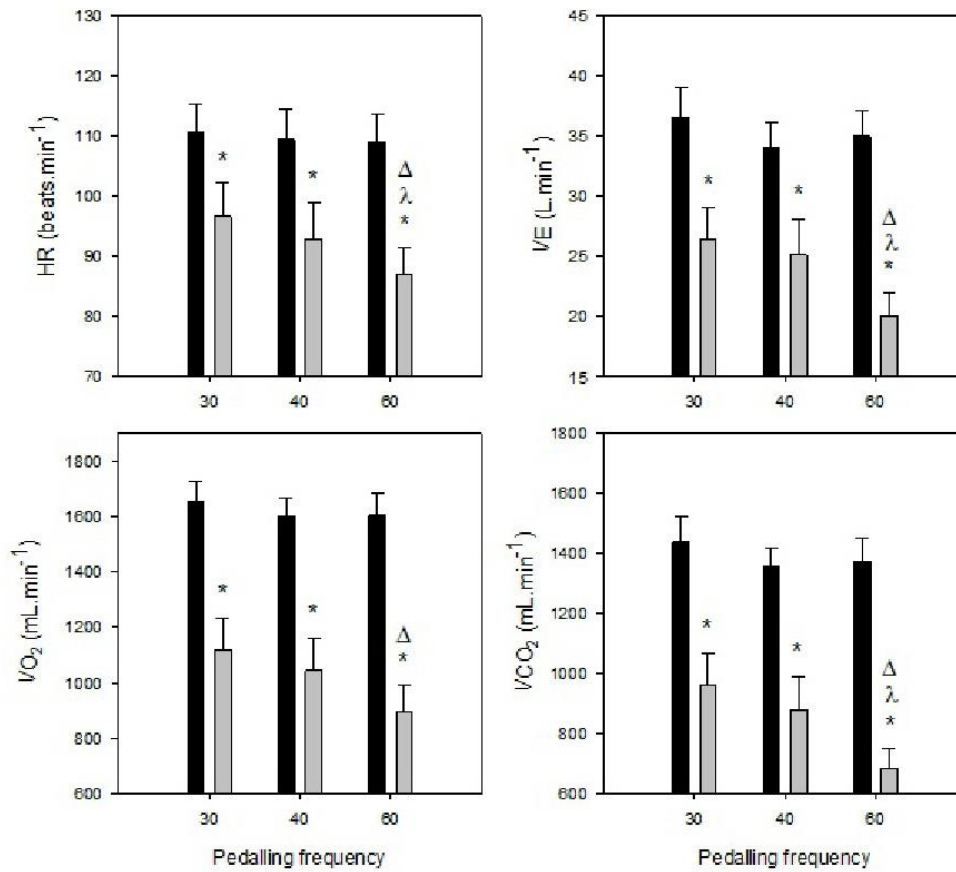


Figure 2. Heart rate (HR), ventilation (VE), oxygen uptake (VO₂) and carbon dioxide release (VCO₂) during the three tested pedalling frequencies for the CON (black bars) and ECC (grey bars) exercises. Values are presented as mean ± SEM.

* = significant difference between CON and ECC exercise ($p < 0.05$)

Δ = significant difference between 30 and 60 rpm ($p < 0.05$)

λ = significant difference between 40 and 60 rpm ($p < 0.05$)

Post-Exercise PNS Reactivation

EEHR, HRR60 and nHRR60 were significantly lower at the end of ECC compared to CON exercise regardless of pedalling frequency (except for nHRR60 at 30 rpm; Figure 3). T30 metric showed no significant differences between ECC and CON exercises.

No pedalling frequency effect was observed for CON exercise. During ECC exercise, a significant lowering of EEHR with the increase of the pedalling frequency was observed (Figure 3), but no effect was found for T30, HRR60 and nHRR60 metrics.

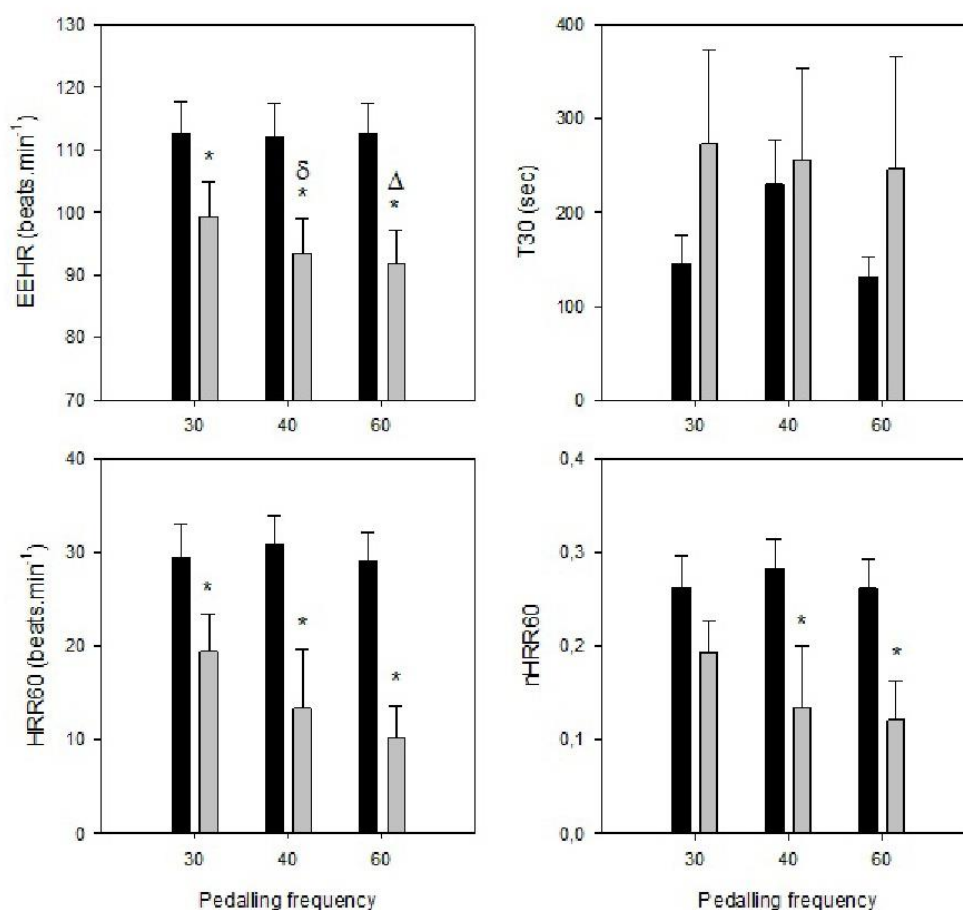


Figure 3. Heart rate (HR) at the end of exercise (EEHR), absolute and normalized HR recovery during the first 60 sec of recovery (HRR60 and nHRR60) and time constant for the short-term post-exercise decay in HR (T30) for the CON (black bars) and ECC (grey bars) exercises. Values are presented as mean \pm SEM.

* = significant difference between CON and ECC exercise ($p < 0.05$)

δ = significant difference between 30 and 40 rpm ($p < 0.05$)

Δ = significant difference between 30 and 60 rpm ($p < 0.05$)

Discussion

As hypothesized, lower cardiorespiratory responses to exercise were observed as well as a delayed post-exercise PNS reactivation during ECC cycling when compared to CON exercise at the same power output. Increasing the pedalling frequency also lowered the cardiopulmonary responses as well as HRR60 and nHRR60 during ECC cycling, while no significant changes were observed during CON cycling.

For a given mechanical power output, ECC exercise is known to evoke lesser cardiovascular and respiratory responses [14,15,18]. Our results are in line with these previous researchers with cardiopulmonary values (HR, VE, $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$; Figure 2) being significantly lower during ECC exercise at 100 W at each pedalling frequency. Importantly, the results of the present study, to our knowledge, represent the first attempt to specifically compare the autonomic function after CON and ECC cycling performed at the same intensity with different pedalling frequencies.

After submaximal CON pedalling exercises PNS reactivation and SNS activity inhibition are observed, resulting in a quick decay of HR to resting values [19]. It is known that during CON exercise, both metaboreflex and mechanoreflex are stimulated [7] with a larger contribution of metaboreflex to HR stimulation [9]. Indeed, post-exercise PNS reactivation is dependent on the intensity of the exercise [17] with a delayed PNS reactivation after high intensity compared to low intensity exercise [20]. For instance, it has been demonstrated that CON exercises with a large anaerobic contribution (i.e. when the chemoreflex and metaboreflex are involved) elicited a SNS post-exercise predominance and slow HR recovery [21]. On the contrary, the effects of ECC exercise on ANS post-exercise are little studied. Here we show a significant difference between ECC and CON cycling on post-exercise PNS reactivity despite the same absolute power output (Figure 3). In line with the lower cardiopulmonary strain during ECC exercise, we observed a lower exercise ending heart rate irrespective of the pedalling frequency (Figure 3). However, heart rate recovery, as evidenced by HRR60, was lower after all pedalling frequencies ECC exercise. This result suggests an attenuated PNS reactivation. To ensure that the difference was not due to methodological aspects (i.e. due to the index used to assess PNS activity) a normalized heart rate recovery, nHRR60 was calculated [22]. Lower values of nHRR60 after ECC compared to CON were still observed at all pedalling frequencies (Figure 3) demonstrating that the delayed PNS reactivation is not dependent on the post-exercise HR but on the exercise modality. It is of note that the T30 metric was not significantly different between the two exercise modalities, even though a trend for an increase, suggestive of a delayed PNS reactivation, was observed after the ECC exercise.

Taken together, these results suggest that the ANS activity after

ECC exercise is perturbed and PNS reactivity is delayed at each of the pedalling frequencies investigated. Although metaboreflex should be superior to mechanoreflex in eliciting circulatory responses during CON cycling, the mechanoreflex could explain specific circulatory adjustments observed during ECC cycling (equal $\dot{V}O_2$ but higher cardiac output and HR) [23]. The greater level of exercise-induced muscle mechanical stimulation during ECC exercise is likely due to the higher tension developed by each muscular fibre for a same power output [1] and the strong muscle mechanoreflex activation could impact PNS reactivation [7]. The attenuation of the PNS has two important corollaries. Firstly, an elevation in resting metabolic rate post eccentric exercise could have implications for exercise programming prescription for weight loss. Indeed, other authors [24,25] have reported elevations in resting metabolic rate post eccentric exercise but have not been able to compare and contrast the effects with concentric exercise due to their experimental designs. Secondly, it should be noted that “transient, unfavorable changes in central macrovascular function” have been reported following eccentric exercise [5]. Elevated vascular resistance have been reported [26] and “adverse effects” in an eccentric training group that led to 2/15 participants failing to complete the experimental protocol despite training at RPEs of 9-11 [3]. “Autonomic imbalance” has also been reported following eccentric training in elderly men with a shift towards SNS dominance and cardiovascular metrics associated with increased morbidity and mortality [27].

Our second aim was to evaluate the effect of pedalling frequency on cardiopulmonary and PNS responses to ECC cycling. During CON cycling, a U-shaped relationship has been shown between $\dot{V}O_2$ and pedalling frequency describing an optimum pedalling frequency Barstow et al. (1996) that could be explained by a better elastic energy return with faster pedalling frequency. Our results obtained during a steady-state exercise using a constant power demonstrated a similar $\dot{V}O_2$ at each of the pedalling frequencies observed. But the moderate power output (100 W) and low pedalling frequencies used (30, 40 and 60 rpm) may explain why we did not observe a similar response between $\dot{V}O_2$ and pedalling frequency during CON cycling. Indeed, the pedalling frequencies used in the present study were slow compared to those usually used during CON exercise studies [28,29], but they were comparable to those used for ECC cycling [4,9,10]. We chose to use a maximal pedalling frequency of 60 rpm in order to avoid muscles traumas and a minimum pedalling frequency of 30 rpm to allow lower limb coordination during the ECC cycling protocol. As preliminary tests showed that with our tandem ergometer, a 15 rpm pedalling frequency induces coordination problems for subjects and difficulties to control their power output. Furthermore, it can be noted that coordination was perceived more difficult by participants at 30 rpm than 60 rpm, probably due to the greater muscle tension (lower frequency so higher force for a same power output) elicited during 30 rpm pedalling.

In contrast to CON cycling, changing the pedalling frequency during ECC cycling elicited significantly different physiological responses. Indeed, the higher the pedalling frequency was, the lower the cardiopulmonary strain observed (HR, VE, $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$). This relation has already been described by Wells et al. (1986) with internal work, showing a greater $\dot{V}O_2$ during ECC cycling at 30 rpm than 60 or 90 rpm. Chung et al. (1999) used eccentric at 35, 55 and 75 rpm, and their results revealed the same trend with the lowest HR and $\dot{V}O_2$ observed at 55 rpm (i.e. comparable to our 60 rpm frequency). Our results (i.e. diminution of $\dot{V}O_2$ when pedalling frequency increase) do not allow us to conclude about an optimum pedalling frequency during ECC cycling due to the range of pedalling frequencies examined, but it is clear that the optimum pedalling frequency during ECC cycling differs from CON exercise as suggested. With respect to ANS responses across the different pedalling frequencies, there were no significant differences in HRR60 and nHRR60 within CON cycling. In contrast, after ECC cycling we observed the same trend as for cardiovascular variables (i.e. the higher the pedalling frequency, the slower the heart rate recovery), although differences did not reach statistical significance ($p = 0.057$ for HRR60, 30 vs 60 rpm). We could hypothesize that with faster movements, the involvement of muscle mechanoreflex is more important leading to a delayed HR recovery (HRR60 and nHH60 decrease). Another explanation could be related to the coordination difficulties experienced when pedalling at 30 rpm. The central command activation during exercise is known to impact ANS activity [30]. Constraints in neuromotor control during slow pedalling ECC exercise could lead to greater central command activity and subsequent post-exercise ANS perturbations.

Conclusion

Our results confirmed that ECC cycling involved a lower cardiopulmonary strain when compared to concentric exercise at the same power output. ECC exercise induced an attenuated PNS post-exercise reactivation likely due to greater mechanoreceptors involvement. This delayed parasympathetic activation may have important ramifications considering the low energy expenditure; this highlights potential contraindications in patient populations. Furthermore, here we demonstrate that changing pedalling frequency between 30 to 60 rpm does not alter the cardiovascular or ANS responses during CON cycling but has a significant impact on analogous responses during and after ECC cycling. Other research should be conducted to confirm our results, especially with different power output and pedalling frequencies, and to study the long-term effects of ECC training on ANS in healthy subjects and patients.

Acknowledgements

This study was supported by the Exercise Performance Health Innovation platform (Franche-Comté University, Besançon, France) with the valuable help of Catherine Capitan who han-

dled logistical matters. The authors wish to thank the participants for their time and cooperation.

References

1. Isner-Horobeti ME, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E et al. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med.* 2013, 43(6): 483-512.
2. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J Physiol.* 1976, 260(2): 267-277.
3. Besson D, Joussain C, Gremeaux V, Morisset C, Laurent Y et al. Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013, 56(1): 30-40.
4. Gremeaux V, Duclay J, Deley G, Philipp JL, Laroche D et al. Does eccentric endurance training improve walking capacity in patients with coronary artery disease? A randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil.* 2010, 24(7): 590-599.
5. Barnes JN, Trombold JR, Dhindsa M, Lin HF, Tanaka H. Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol.* 2010, 109(4): 1102-1108.
6. Kanda K, Sugama K, Hayashida H, Sakuma J, Kawakami Y et al. Eccentric exercise-induced delayed-onset muscle soreness and changes in markers of muscle damage and inflammation. *Exerc Immunol Rev.* 2013, 19:72-85.
7. Fisher JP. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. *Exp Physiol.* 2014, 99(2): 300-305.
8. Martinmäki K, Rusko H. Time-frequency analysis of heart rate variability during immediate recovery from low and high intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008, 102(3): 353-360.
9. Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C et al. Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007, 292(4): R1641-R1648.
10. Laroche D, Joussain C, Espagnac C, Morisset C, Tordi N et al. Is it possible to individualize intensity of eccentric cycling exercise from perceived exertion on concentric test? *Arch Phys Med Rehabil.* 2013, 94(8): 1621-1627.
11. Wells R, Morrissey M, Hughson R. Internal work and physiological responses during concentric and eccentric cycle ergometry. *Europ J Appl Physiol Occup Physiol.* 1986, 55(3): 295-301.

12. Chapman D, Newton M, Sacco P, Nosaka K. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *Int J Sports Med.* 2006, 27(8): 591-598.
13. Elmer SJ, McDaniel J, Martin JC. Alterations in neuromuscular function and perceptual responses following acute eccentric cycling exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2010, 110(6): 1225-1233.
14. Rocha Vieira DS, Baril J, Richard R, Perrault H, Bourbeau J et al. Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD.* 2011, 8(4): 270-274.
15. Abbott BC, Bigland B, Ritchie JM. The physiological cost of negative work. *J Physiol.* 1952, 117(3): 380-390.
16. Mourot L, Fabre N, Andersson E, Willis S, Buchheit M et al. Cross-country skiing and postexercise heart-rate recovery. *Int J Sports Physiol Perform.* 2015, 10(1): 11-16.
17. Arduini A, Gomez-Cabrera MC, Romagnoli M. Reliability of different models to assess heart rate recovery after submaximal bicycle exercise. *J Sci Med Sport.* 2011, 14(4): 352-357.
18. Rooyackers JM, Berkeljon DA, Folgering HTM. Eccentric exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Rehabil Res.* 2003, 26(1): 47-49.
19. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006, 48(5): 342-362.
20. Heffernan KS, Kelly EE, Collier SR, Fernhall B. Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006, 13(1): 80-86.
21. Buchheit M, Laursen PB, Ahmaidi S. Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007, 293(1): H133-H141.
22. Buchheit M, Simpson MB, Al Haddad H, Bourdon PC, Mendez-Villanueva A. Monitoring changes in physical performance with heart rate measures in young soccer players. *Eur J Appl Physiol.* 2012, 112(2): 711-723.
23. Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL et al. Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci Sports Exerc.* 2004, 36(11): 1900-1906.
24. Hackney KJ, Engels HJ, Gretebeck RJ. Resting energy expenditure and delayed-onset muscle soreness after full-body resistance training with an eccentric concentration. *J Strength Cond Res.* 2008, 22(5): 1602-1609.
25. Paschalis V, Nikolaidis MG, Giakas G, Theodorou AA, Sakellariou GK et al. Beneficial changes in energy expenditure and lipid profile after eccentric exercise in overweight and lean women. *Scand J Med Sci Sports.* 2010, 20(1): e103-e111.
26. Beaven CM, Willis SJ, Cook CJ, Holmberg HC. Physiological comparison of concentric and eccentric arm cycling in males and females. *PLoS One.* 2014, 9(11): e112079.
27. Melo RC, Quitério RJ, Takahashi ACM, Silva E, Martins LEB et al. High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *Br J Sports Med.* 2008, 42(1): 59-63.
28. Ahlquist LE, Bassett DR Jr, Sufit R, Nagle FJ, Thomas DP. The effect of pedaling frequency on glycogen depletion rates in type I and type II quadriceps muscle fibers during submaximal cycling exercise. *Europ J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992, 65(4): 360-364.
29. Chavarren J, Calbet JAL. Cycling efficiency and pedalling frequency in road cyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999, 80(6): 555-563.
30. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol.* 2006, 91(1): 51-58.

3.2. Étude n°2a : Réponses cardio-respiratoires et neuro-végétatives à un exercice de pédalage excentrique prolongé

Introduction

Plusieurs études ont rapporté des adaptations cardio-vasculaires et respiratoires différentes entre pédalage concentrique et excentrique. Aucune étude n'a cependant évalué ces adaptations au cours du pédalage excentrique prolongé. De plus, si l'hypothèse d'une augmentation de l'activité sympathique due au mécanoréflexe a été avancée pour expliquer ces phénomènes, les réponses neuro-végétatives n'ont pas été étudiées. Afin de comprendre les mécanismes à l'origine des différences entre pédalage concentrique et excentrique, nous avons étudié les réponses cardio-vasculaires, respiratoires, et neuro-végétatives au cours des 2 modalités.

Méthodes

Douze volontaires sains ont réalisé 2 sessions de pédalage de 45 minutes, concentrique et excentrique (dans un ordre randomisé). La puissance était ajustée de manière à obtenir la même la FC cible entre les 2 sessions durant les 5 premières minutes, puis laissée constante pour le reste de la durée de l'exercice. Les variables cardio-vasculaires, respiratoires et neuro-végétatives ont été mesurées au cours et décours immédiat des sessions de pédalage.

Principaux résultats

À 45 minutes d'exercice, bien que $\dot{V}O_2$, \dot{Q}_c et la PAS soient similaires entre les 2 modalités, FC, la pression diastolique et les résistances vasculaires systémiques sont plus élevées et le VES plus faible au cours de l'exercice excentrique. Nous avons également observé une altération de l'activité baroréflexe et une augmentation de la concentration en noradrénaline au cours du pédalage excentrique comparé à l'exercice concentrique. Au niveau respiratoire, si $\dot{V}O_2$ est similaire entre les 2 modalités, on note un V_t plus faible et une FR plus élevée au cours de l'excentrique.

Durant la récupération, le tonus vasomoteur diminue après l'exercice concentrique, mais ce n'est pas le cas après le pédalage excentrique et il semble que la concentration en noradrénaline demeure plus élevée après ce dernier.

Les résultats de l'étude n°2a font l'objet d'un article soumis dans *International Journal of Sports Medicine* : Cardiorespiratory and autonomic nervous system responses to prolonged eccentric cycling.

**Cardiorespiratory and autonomic nervous system responses to prolonged
eccentric cycling**

Ophélie Ritter^{1,2}, *Laurie Isacco*³, *Mark Rakobowchuk*⁴, *Malika Bouhaddi*^{3,5}, *Bruno Degano*^{3,5},
*Davy Laroche*⁶, *Nicolas Tordi*¹, *Laurent Mourot*³

¹ PEPITE EA 4267 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne
Franche-Comté, France

² Cardiac and Pulmonary Rehabilitation Centre (CRCP-FC), Franche-Comté, France

³ EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne Franche-
Comté, France

⁴ Department of Biological Sciences, Thompson Rivers University, Kamloops, British
Columbia, Canada.

⁵ Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHRU de Besançon

⁶ CIC-P Inserm 803, Plateforme d'Investigation Technologique, CHU de Dijon

RITTER Ophélie (corresponding author)

CRCP des Hauts de Chazal

9 chemin des quatre journaux

25770 Franois FRANCE

Telephone: +33 6 45 61 87 90

Fax : +33 3 81 41 86 68

e-mail: ritter.ophelie@live.fr

26 **Abstract**

27 Offering large muscle benefits, eccentric endurance exercise is an interesting alternative to
28 concentric for patients with chronic cardiorespiratory diseases. Nevertheless, further
29 knowledge is needed to prescribe it adequately. This work sought to investigate the
30 cardiovascular responses to prolonged constant load eccentric compared to concentric cycling.
31 Ten healthy males performed two 45-min exercise sessions of either concentric or eccentric
32 cycling separated by a month and matched for heart rate during the first 5-min of exercise.
33 Cardiorespiratory, autonomic nervous system and vascular responses were assessed at rest,
34 and during exercise and recovery.
35 During cycling, oxygen uptake, cardiac output and systolic blood pressure were similar but
36 heart rate and diastolic blood pressure were greater while stroke volume was lower during
37 eccentric than concentric (118 ± 21 vs 104 ± 10 bpm; 77 ± 9 vs 65 ± 8 mmHg; 122 ± 12 vs
38 135 ± 13 mL). Baroreflex and noradrenaline concentration were altered during eccentric
39 cycling, and after eccentric exercise vascular tone was greater than after concentric.
40 We observed increased cardiovascular strain and altered baroreflex activity during eccentric
41 exercise compared with concentric. Other studies are necessary to confirm several hypotheses
42 explaining these outcomes and clarify mechanisms underlying differences between concentric
43 and eccentric cycling.

44

45 **Key words:** cardiovascular strain, baroreflex activity, respiratory responses, endurance
46 exercise

47

48 **Introduction**

49 Cardiorespiratory physical rehabilitation amongst patients with chronic diseases mainly
50 involves concentric (CON) endurance exercises [7,26]. Interestingly, few rehabilitation
51 programmes include eccentric (ECC) exercises. Technological difficulties with equipment
52 and lack of established guidelines for safe use probably explain why ECC exercise, and in
53 particular ECC cycling, is still barely used with patients. Yet ECC cycle training offers
54 broader muscle benefits, such as increasing fibre cross-sectional area, isometric strength and
55 inducing a more oxidative muscle phenotype [25,27,33]. For a given mechanical power, acute
56 ECC cycling elicits lower metabolic costs and cardiovascular strains. Hence, there is a
57 growing interest in prescribing ECC cycling training amongst populations with limited
58 exercise capacities [6,31,35,42] to limit cardiorespiratory stress thereby enabling more
59 prolonged exercise sessions whilst concurrently enhancing the training effects related to
60 muscle strength and mass.

61

62 However, adverse side effects following ECC resistance exercise have been reported,
63 including vascular dysfunction, likely due to higher exercise induced inflammation [3,11,45].
64 During ECC arm cycling, increased systemic vascular resistance has also been reported [5]. In
65 addition, reduced heart rate variability, suggesting autonomic nervous system activity
66 imbalance, has been reported following a 12 weeks intense ECC strength training programme
67 [30]. These observations suggest exercise prescriptionists proceed with caution when
68 considering ECC exercise in patients with severe chronic diseases, especially if they display
69 altered endothelial function or sympathovagal imbalance, which is common amongst patients
70 for whom ECC cycling would be prescribed [12,17,32,41]. To our knowledge, only a few
71 studies have been conducted that characterize the hemodynamic responses during ECC

72 exercise. Thus a better understanding of the specific cardiovascular responses to prolonged
73 ECC cycling would provide a basis for ECC exercise prescription.

74

75 Some specific differences in the cardiovascular responses and autonomic adjustments with
76 ECC and CON exercise have been previously described. At similar oxygen uptake ($\dot{V}O_2$),
77 higher heart rate (HR) and cardiac output (\dot{Q}) and similar stroke volumes (SV) have been
78 reported throughout a maximal incremental cycling test performed with ECC compared to
79 CON [15]. Also, greater HR, \dot{Q} and SV were reported during a submaximal 6-min constant-
80 load ECC cycling compared to the same CON exercise performed at a similar $\dot{V}O_2$ [14]. At
81 similar metabolic cost, higher sympathetic nervous system activity during ECC exercise, has
82 been put forward to explain cardiocirculatory responses that are augmented beyond what
83 would typically relate to metabolic demand. This increased sympathetic tone would be due to
84 greater muscle mechanoreflex (muscle spindle and Golgi tendon afferent informations) linked
85 to the exercise modality (eccentric contractions) and the higher mechanical tension necessary
86 to reach similar aerobic power to CON exercise [14]. However, these cardiovascular
87 responses were reported during short bouts of ECC (6 to 20 minutes) whereas longer
88 durations are required for training purposes [21].

89 Surprisingly, cardiovascular responses during the immediate recovery period after ECC
90 cycling have not been well described despite the greater risk of adverse cardiovascular events
91 during this period [46]. When performed, studies were essentially interested in metabolic
92 adaptations, energy expenditure [20,37] or inflammatory markers and muscle damage [24].

93 Finally, in previously cited studies ECC and CON were often matched for $\dot{V}O_2$ but not for
94 cardiovascular strain, which is necessary to properly describe the cardiovascular adaptations.
95 Matching for \dot{Q} is difficult, but as rehabilitation training programs are often prescribed based
96 upon HR to ensure exercise intensity progression and adaptation [18,28], matching for HR

97 could be used to better understand whether the cardiovascular adaptations are different
98 between CON and ECC.

99

100 Thus, the aim of this study was to investigate the cardiovascular responses (i.e. cardiac,
101 hemodynamic and adjustments by the autonomic nervous system) to prolonged (45 min)
102 constant load ECC compared to CON cycling, matched with heart rate (HR) during the first 5-
103 min of exercise. Cardiovascular responses during short-term recovery (15 and 40 min) were
104 also compared between the two modalities. Due to the higher mechanical power, and hence
105 higher muscle tension necessary to reach similar heart rate, greater overall cardiovascular
106 strains as well as an autonomic nervous system imbalance toward sympathetic overactivity
107 were expected during ECC compared to CON cycling.

108

109 **Materials and methods**

110 **Participants**

111 Twelve healthy men volunteered to participate in this study and quality data (baroreflex
112 sequences analysis) was obtained from 10 (characteristics in Table 1). Participants were
113 screened prior to testing and exclusion criteria included: smoking, current medication and
114 presence of apparent cardiovascular or metabolic disease. They were active, moderately
115 trained in aerobic exercise methods (2 to 4 training sessions per week) but did not participate
116 in activities that comprised substantial eccentric contractions for at least 6 months before the
117 study (running was tolerated except when prolonged downhill running was performed and
118 only if they ran less than 3h per week). Written informed consent was obtained from all
119 individual participants. All procedures were in accordance with the ethical standards of the
120 institutional research committee (CPP Est I; RCB number 2014-A00501-46) and with the
121 international ethical standards [22]

122 **Procedures**

123 This study took place at the University Hospital of Besançon, France. The examination room
124 where participants completed each session was controlled and maintained at 20-22°C.
125 Participants attended the hospital on 3 occasions, once for a baseline visit and on two separate
126 occasions during which a 45-min exercise session (ECC and CON) was performed. The latter
127 two visits were randomized and counterbalanced. Participants were told to avoid exercising or
128 drinking alcohol 48 hours before their visits. Coffee, tea, energy drinks and food were
129 prohibited during the 4 hours preceding exercise sessions. Prior to the second visit
130 participants ate a standardized meal (55% carbohydrates, 30% lipids and 15% proteins),
131 which was replicated prior to the third visit and consumed at the same standard time (4 hours)
132 prior to testing.

133

134 *Baseline visit: Anthropometric measurements and incremental maximal cycling exercise test*

135 Body weight was measured with a digital scale (resolution 0.1 kg) and barefoot standing
136 height was assessed to the nearest 0.1 cm with a wall-mounted stadiometer. Body mass index
137 (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by squared height (m²). Participants
138 exercise cardiopulmonary capacity was assessed during the baseline visit using an incremental
139 maximal cycling exercise test performed on a braked ergometer (Excalibur Sport, Lode,
140 Groningen, Netherlands). After a steady-state resting period, a 3-min warm-up was conducted
141 at 50 Watts, and the load was increased by 25 Watts every minute until volitional exhaustion.
142 The HR (CASE P2, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) at the first ventilatory threshold
143 was determined using pulmonary gas exchange data (MGC Diagnostics – Ultima CPX™
144 System, St Paul, Minesotta, USA).

145

146

147 *Concentric and eccentric sessions*

148 Exercise sessions were performed one month apart to eliminate delayed onset muscle soreness
149 and the long-term protective repeated bout effect triggered by ECC exercise [25]. Both ECC
150 and CON sessions were performed for 45 min at 30 rpm. This low cadence was required since
151 performing high velocity eccentric contractions requires a high degree of coordination and the
152 custom-made ergometer was limited in this capacity. ECC and CON session workloads were
153 determined to elicit a similar HR at the beginning of exercise (first 5-min), and then power
154 remained stable throughout the remainder of the exercise session. To ensure that participants
155 were exercising at a moderate intensity, a mechanical power eliciting a HR below the first
156 ventilatory threshold was chosen (~ 50% of the maximal HR). During the first visit to the
157 laboratory and immediately before the ECC cycling bout, a 5-min familiarization session was
158 performed by participants on the ECC cycle ergometer to ensure they were able to perform
159 exercise at the correct intensity. After both ECC and CON session, 40 min of recovery was
160 performed in supine position.

161

162 **Material and analysis**

163 *Ergometers*

164 The eccentric ergometer used in this study was a semi-recumbent prototype (developed by
165 Inserm U887 and Tech med, Champs sur Yonne, France) [10] driven by an asynchronous
166 motor which allows different pedalling frequencies. Participants received feedback
167 throughout the exercise session via a control panel screen that displayed the developed torque.
168 In order to maintain comparable hemodynamics during cycling, we also used a semi-
169 recumbent concentric ergometer (Excite+ - recline, Technogym SpA, Cesena, Italy).

170

171

172 *Cardiovascular, respiratory and metabolic responses to exercises*

173 Physiological responses were recorded continuously during rest, exercise and recovery
174 periods. $\dot{V}O_2$, breathing frequency (B_f), tidal volume (V_t), minute ventilation (\dot{V}_E) were
175 measured breath by breath using an online open circuit spirometry (Vmax Encore 29C,
176 SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA) calibrated following manufacturers recommendations
177 prior to each exercise session. We also collected beat by beat HR and arterial blood pressures
178 (SBP, DBP), \dot{Q} , SV and systemic vascular resistances (SVR_{abs} and also presented relative
179 [$SVR_{\%}$] because of disparate absolute values at rest between the two modalities) using
180 photoplethysmography and the model flow method (Nexfin, BMEYE B.V., Amsterdam, The
181 Netherlands). This device is validated and provides noninvasive continuous hemodynamic
182 information in critically ill patients [1,2] and has been validated during exercise testing [4].
183 Measures were carried out continuously during rest and cycling periods. Data were averaged
184 over the last 2-min at rest, at 5 (HR only) and 45 min of exercise, and at 15 and 40 min of
185 recovery. Rate pressure product (RPP) was calculated: $RPP = HR \times SBP$. RPP is an indirect
186 index correlated with myocardial oxygen consumption [19,43].

187

188 *Autonomic nervous system responses*

189 Autonomic nervous system responses were evaluated using baroreflex analysis and
190 noradrenaline plasma concentrations. Interbeat intervals from arterial blood pressure and R-R
191 intervals waveforms were analysed using baroreflex sensitivity analysis software
192 (Nevrokard™ BRS, Nevrokard Kiauta d.o.o., Izola, Slovenia). Baroreflex responses were
193 analysed for each time of recording (rest, 45 min of ECC and CON sessions and, 15 and 40
194 min of recovery) on 256 stable heart cycles. A sequence was validated as baroreflex sequence
195 when SAP and R-R were changing in the same way for 3 beats of more. Only sequences with

196 correlation coefficient between R-R intervals and SAP interbeat of more than 0.80 were
197 analysed [13,38] to calculate the slope and number of baroreflex sequences (Nseq).

198 Blood samples were collected at rest, 45 min of exercise and, 15 and 40 min of recovery.
199 Noradrenaline plasma concentrations were processed by the Clinical Chemistry Unit at
200 University Hospital of Besançon (France) using a specific and sensitive radioenzymatic
201 method.

202

203 *Arterial stiffness assessment*

204 We analysed pulse wave velocity (PWV), aortic systolic pressure (aortic SP) and HR-
205 corrected augmentation index (AIx@75), parameters usually used to assess arterial stiffness
206 as well as prognostic markers of cardiovascular events [12,34,48]. AIx is also known to detect
207 changes in vascular tone [8,44]. Data were computed using a validated [40] noninvasive
208 tonometry-based device (SphygmoCor® CPV system, AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde,
209 Australia) technology. Pulse wave velocity and form analysis was done at rest, 15 and 40 min
210 of recovery.

211

212 **Statistics**

213 Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Data analysis was conducted using
214 SigmaStat (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA). A paired t-test was used to ensure that
215 there were no differences between the two modalities for HR at the beginning of exercise
216 (first 5-min). A two way repeated measures ANOVA (condition by time) was used to assess
217 differences between modalities and between times (rest, 45 min of exercise, 15 and 40 min of
218 recovery), and interactions. The Holm-Sidak procedure was applied to perform post-hoc pair-
219 wise comparisons. Statistical significance was accepted when the overall p value was < 0.05 .
220 Since the magnitude of an effect is of more practical interest than statistical significance per

221 se [23], all statistically significant differences were also expressed as standardized mean
222 differences (Cohen effect size with Cohen's d), calculated dividing the mean difference
223 between the two modalities by the pooled standard deviation. Thresholds were defined as: $d >$
224 0.2 for small, $d > 0.5$ for moderate and $d > 0.8$ for large effect size.

225

226 **Results**

227 Participants' main characteristics and exercise capacities are presented in Table 1.

228 At rest, there were no significant differences between CON and ECC session on,
229 cardiovascular (\dot{Q} , HR, SV, SBP, DBP, SVR_{abs} , RPP) (Table 2), autonomic nervous system
230 (Nseq, slope, noradrenaline) (Table 2) and respiratory responses ($\dot{V}O_2$: 4.3 ± 1.0 vs 4.1 ± 0.4
231 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$, $\dot{V}E$: 10.1 ± 2.1 vs 10.9 ± 1.7 $L.min^{-1}$, V_t : 0.72 ± 0.20 vs 0.67 ± 0.15 L and B_f
232 15.6 ± 3.7 vs 17.0 ± 3.6 min^{-1} , for CON vs ECC session, respectively).

233 As expected, no significant differences were observed in HR values between the two
234 conditions during the first 5-min of exercise (97 ± 9 vs 100 ± 10 bpm during CON vs ECC,
235 respectively; while ECC exercise was performed at a power about 2.5 ± 0.4 times the power
236 of CON (82 ± 16 Watts for CON and 205 ± 33 Watts for ECC).

237

238 At 45 min of cycling, no significant differences were found in \dot{Q} , SBP and SVR_{abs} between
239 ECC and CON (Table 3). However, HR increased during ECC, resulting in a significantly
240 higher HR (Cohen's $d = 0.84$) at the end of ECC compared to CON exercise, together with a
241 lower SV ($d = 1.04$) (Figure 1). DBP, $SVR_{\%}$ and RPP were largely greater during ECC
242 compared to CON. Nseq was lower ($d = 1.51$) at the end of ECC compared to CON, with a
243 non-significant trend for reduced baroreflex slope (Figure 1) that coincided with significantly
244 increased noradrenaline plasma concentrations (Table 3).

245 No significant differences were observed between the two modalities for $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E$ at 45
246 min of exercise (Table 3). However, this masked alterations in V_t which was lower, and B_f
247 which was higher during ECC compared with CON (Table 3).

248

249 At 15 and 40 min of recovery, no significant differences were observed in hemodynamic
250 parameters between the two exercise modalities, except SV that significantly decreased ($d =$
251 0.84) 15 min after ECC exercise cessation compared to CON at the same time and to ECC
252 rest value (Table 1). No significant differences were observed neither for baroreflex
253 sensitivity (Table 1) nor for noradrenaline plasma concentration after ECC recovery compared
254 to CON exercise (Table 1) although we observed a non-significant trend for greater
255 noradrenaline concentration 15 min after ECC cessation. PWV was not significantly different
256 at 15 min (5.7 ± 0.8 vs 5.8 ± 1.4 m.s⁻¹ during CON vs ECC, respectively) and 40 min of
257 recovery (5.9 ± 1.0 vs 6.0 ± 0.8 m.s⁻¹ during CON vs ECC, respectively), and aortic SP either.
258 On the other hand, AIx decreased after CON exercise cessation (significantly lower at 40 min
259 of recovery compared to rest value and 15 min of recovery) and was thus significantly greater
260 at 40 min of recovery after ECC compared to CON cycling ($d = 0.98$) (Figure 2).

261

262 **Discussion**

263 **Main findings**

264 To our knowledge, this study is the first to compare acute cardiovascular responses to
265 prolonged (45 min) aerobic CON and ECC cycling. The main finding of this work is that
266 greater cardiovascular strain and altered ANS responses were observed during ECC compared
267 to CON. Indeed, despite similar \dot{Q} and $\dot{V}O_2$, greater RPP and an attenuated SV increase were
268 observed during ECC, as well as greater HR drift. This was accompanied by indices of greater
269 peripheral resistances during ECC (higher DBP and SVR_%). We also noticed altered

270 autonomic nervous system activity during ECC cycling, as suggested by lower baroreflex
271 sensitivity (significantly lower Nseq and obviously lower slope) and greater noradrenaline
272 plasma concentrations. In addition, our data highlights a greater B_f and lower V_t at the same
273 $\dot{V}E$ during ECC compared with CON suggesting different breathing patterns between the two
274 modalities.

275 During recovery, SV decreased significantly by 15 min after ECC exercise and noradrenaline
276 concentration was likely (non-significant trend) more elevated at 15 min after ECC cycling. In
277 addition, AIX decreased during CON recovery compared to rest, but remained constant after
278 ECC exercise. This resulted in a higher AIX after ECC compared to CON, suggesting that
279 prolonged ECC cycling does not decrease vascular tone as CON does.

280

281 **Responses to eccentric and concentric cycling**

282 At the end of the 45 min of exercise, i.e. the duration typically used for cardiopulmonary
283 rehabilitation [16,36], we observed that for the same $\dot{V}O_2$ and \dot{Q} , an attenuated increase in SV
284 was associated with an increased HR during ECC. These results differ from Dufour et al. [14]
285 observations on shorter duration. Indeed they reported greater HR, SV and \dot{Q} were during 6
286 min of ECC cycling at the same $\dot{V}O_2$ during ECC cycling. This short duration corresponds to
287 exercise onset in our protocol, likely explaining why we observed different hemodynamic
288 adjustments after longer duration (45 min).

289 The attenuated increase in SV during ECC cycling could result from several factors. Indeed,
290 this observation may relate to increased afterload. The significantly higher DBP and $SVR_{\%}$
291 during ECC compared to CON, suggests greater peripheral resistance. This is in accordance
292 with the ~2.5 times higher power output suggesting higher mechanical/muscular constraints in
293 the lower-limbs impedes blood flow entering the vascular beds within these muscles. In

294 addition, the higher noradrenaline concentration could induce greater vasoconstriction
295 systemically which would further increase cardiac afterload.

296 Another hypothesis explaining the attenuated increase in SV could be related to respiratory
297 factors. Indeed, Lechaue et al. [29] noticed lower V_t and greater B_f during ECC than CON
298 cycling matched for $\dot{V}O_2$ during maximal incremental CON and ECC cycling. They deduced
299 that this more tachypneic breathing was the reflection of impeded rib cage expansion likely
300 and partially due to greater biceps brachii activation during ECC than CON. The same
301 tachypneic breathing was observed here. Yet, end diastolic volume is dependent of rib cage
302 expansion due to breathing increase during exertion. Indeed, reduced rib cage expansion
303 during ECC compared with CON cycling could lower venous return and so telediastolic
304 volume.

305

306 For the same \dot{Q} , we observed a significantly reduced baroreflex sensitivity and a greater
307 noradrenaline concentration during prolonged ECC exercise compared with CON,
308 highlighting difficulties for the cardiovascular and autonomic nervous systems in properly
309 adjusting hemodynamic variables and suggesting increased sympathetic tone during ECC
310 cycling. As stated by Dufour et al. [14], muscles afferent overstimulation (i.e. higher
311 mechanical power) could also result in higher mechanoreflex activation during ECC cycling
312 triggering greater increases in sympathetic activity during ECC compared with CON [25], and
313 thus altering autonomic nervous system regulation during exercise. Since DAP, SVR
314 (absolute or relative) were not different between modalities during recovery despite patently
315 greater noradrenaline concentrations after ECC, we believe that their increase during ECC
316 exercise was due to both increases in sympathetic activity (mechanoreflex) and greater muscle
317 mechanical tension increasing pressure on blood vessels.

318 It is important to stress the fact that despite lower SV, we observed a greater RPP during
319 prolonged ECC cycling suggesting a greater myocardial oxygen consumption which is known
320 to increase together with HR and afterload (consistent with our results, i.e. greater HR, DBP
321 and SVR%). Nonetheless, this greater RPP was observed at a similar \dot{Q} and overall $\dot{V}O_2$
322 evoking lower myocardial efficiency during ECC than during CON cycling. However, we
323 emphasise the importance of interpreting RPP carefully. As it is an indirect indicator of
324 myocardial oxygen consumption, the correlation could be weaker during ECC exercise which
325 obviously triggers different patterns of cardiovascular adaptations to metabolic demand.

326

327 **Immediate recovery after concentric and eccentric sessions**

328 During immediate recovery, no differences were observed with most hemodynamic variables
329 (SAP and DAP, \dot{Q} , HR, RPP, SVR and SVR%) or baroreflex sensitivity (Nseq and Slope).
330 Nevertheless, SV decreased and noradrenaline plasma concentrations remained obviously
331 greater at 15 min of recovery after ECC compared to CON, suggesting that greater
332 cardiovascular strain remained after ECC cycling cessation.

333 Moreover, we observed that the Aix, an index of arterial stiffness, was not decreased after
334 ECC cessation as observed after CON cycling resulting in a significantly greater Aix at 40
335 min of ECC compared to CON recovery. This indicates that prolonged ECC cycling has no
336 positive effect on vascular tone and supports a macrovascular endothelial function impairment
337 also observed by Rakobowchuk et al. [39] as measured by lower flow-mediated dilation of
338 brachial artery 40 min after ECC cycling. This could be explained by the systemic
339 inflammation usually reported following acute ECC exercise [3,9], but we also think that an
340 increase of sympathetic tone and greater noradrenaline release are involved in the arterial
341 stiffening process.

342

343 **Study limits**

344 ECC exercises are unusual and subjects were more used to perform CON than ECC exercises.

345 This can possibly induce some differences in perceptual and stress responses between the two
346 modalities.

347 Considering observations about breathing patterns, measures of rib cage elevation could have
348 provided interesting data to confirm the hypothesis of impeded rib cage expansion to explain
349 lower SV observed during ECC compared with CON session.

350

351 **Clinical perspectives**

352 Similar to medications, physical activity based programmes are now considered as major
353 therapeutics during secondary care amongst patients with chronic diseases. Research in
354 physical rehabilitation field focuses on the efficiency of these programmes and although
355 physical rehabilitation efficacy is recognized, some patients do not respond to the treatment.

356 In particular, frail patients do not benefit well from exercise training, probably because they
357 cannot sustain the prescribed, typical CON endurance exercises [47]. Eccentric cycling could
358 be an excellent alternative in such cases. All functions discussed in this work (i.e. cardiac
359 variables, blood pressure, cardiovascular baroreflex) are usually altered in patients carrying
360 chronic diseases. Thus, ECC potential adverse effects have to be tested in clinical conditions
361 with patients before extending its use in rehabilitation.

362

363 **Conclusion**

364 Overall, our results shown different responses between ECC and CON prolonged cycling
365 matched for the same HR at the beginning of exercise. Indeed, we observed altered cardiac
366 (drifting of HR and lower SV) and baroreflex activity, with increased peripheral resistance
367 (greater DBP and SVR_%) during prolonged ECC cycling. Several hypotheses may explain this

368 increased cardiovascular strain, but other studies are required to clarify precise mechanisms
369 underlying these differences between CON and ECC cycling, as well as evaluating the long-
370 term effect of training.

371

372 **Acknowledgements**

373 This study was supported by the Physiology – Functional explorations unit of Besançon
374 teaching hospital (CHRU Jean Minjoz, Besançon, France), the Exercise Performance Health
375 Innovation platform (Franche-Comté University, Besançon, France), a research grant to MR
376 awarded by The Physiological Society and a CIFRE agreement to OR co-financed by the
377 Cardiac and Pulmonary Rehabilitation Centre of Franche-Comté (Franois, France). The
378 authors wish to thank participants for their time and cooperation, the Physiology – Functional
379 explorations unit staff for their valuable help in this study, and Davy Laroche and Nicolas
380 Babault for technical assistance.

381

382 **References**

383

384 ¹ *Ameloot K, Van De Vijver K, Broch O, Van Regenmortel N, De laet I, Schoonheydt K, Dits*
385 *H, Bein B, Malbrain MLNG.* Nexfin Noninvasive Continuous Hemodynamic Monitoring:
386 Validation against Continuous Pulse Contour and Intermittent Transpulmonary
387 Thermodilution Derived Cardiac Output in Critically Ill Patients. *The Scientific World*
388 *Journal* 2013; 2013: 519080

389 ² *Ameloot K, Van De Vijver K, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, Dits H, Broch*
390 *O, Bein B, Malbrain ML.* Validation study of Nexfin® continuous non-invasive blood
391 pressure monitoring in critically ill adult patients. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 1294–
392 1301

393 ³ *Barnes JN, Trombold JR, Dhindsa M, Lin H-F, Tanaka H.* Arterial stiffening following
394 eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1102–1108

395 ⁴ *Bartels SA, Stok WJ, Bezemer R, Boksem RJ, Goudoever J van, Cherpanath TGV, Lieshout*
396 *JJ van, Westerhof BE, Karemaker JM, Ince C.* Noninvasive cardiac output monitoring
397 during exercise testing: Nexfin pulse contour analysis compared to an inert gas rebreathing
398 method and respired gas analysis. *J Clin Monit Comput* 2011; 25: 315–321

- 399 ⁵ *Beaven CM, Willis SJ, Cook CJ, Holmberg H-C.* Physiological Comparison of Concentric
400 and Eccentric Arm Cycling in Males and Females. *PLoS One* 2014; 9(11): e112079
- 401 ⁶ *Besson D, Joussain C, Gremeaux V, Morisset C, Laurent Y, Casillas J-M, Laroche D.*
402 Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a
403 comparative study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2013; 56: 30–40
- 404 ⁷ *Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ,*
405 *Heslop K, Hull JH, Man WD-C, Morgan MD, Proud D, Roberts CM, Sewell L, Singh SJ,*
406 *Walker PP, Walmsley S, British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline*
407 *Development Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee.* British
408 Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 Suppl 2:
409 ii1-30
- 410 ⁸ *Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, EXPLOR Trialist Group.* Amlodipine-
411 valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the
412 amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–1322
- 413 ⁹ *Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Carson JA, Van Rooijen N, Mayer E, Ghaffar A.*
414 Role of brain macrophages on IL-1 β and fatigue following eccentric exercise-induced
415 muscle damage. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010; 24: 564–568
- 416 ¹⁰ *Casillas JM, Besson D, Hannequin A, Gremeaux V, Morisset C, Tordi N, Laurent Y,*
417 *Laroche D.* Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion
418 on the maximal capacities in chronic heart failure. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 52(2):
419 159-68
- 420 ¹¹ *Choi Y, Akazawa N, Miyaki A, Ra S-G, Shiraki H, Ajisaka R, Maeda S.* Acute effect of
421 high-intensity eccentric exercise on vascular endothelial function in young men: *Journal of*
422 *Strength and Conditioning Research* 2014; 1
- 423 ¹² *Corte VD, Tuttolomondo A, Pecoraro R, Pinto A.* Inflammation, endothelial dysfunction
424 and arterial stiffness as therapeutic targets in cardiovascular medicine. *Curr Pharm Des*
425 2016; 22(30): 4658-4668
- 426 ¹³ *Davies LC, Francis DP, Scott AC, Ponikowski P, Piepoli M, Coats AJ.* Effect of altering
427 conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001; 19: 1279–
428 1287
- 429 ¹⁴ *Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C, Piquard F, Lonsdorfer*
430 *J, Geny B, Mettauer B, Richard R.* Deciphering the metabolic and mechanical contributions
431 to the exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *American*
432 *Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007; 292:
433 R1641–R1648
- 434 ¹⁵ *Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F, Richard R.*
435 Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci*
436 *Sports Exerc* 2004; 36: 1900–1906
- 437 ¹⁶ *Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL,*
438 *Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA.*
439 Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation* 2013; 128: 873–934

- 440 ¹⁷ Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with
441 reduced ejection fraction. *European Heart Journal* 2015; 36: 1974–1982
- 442 ¹⁸ Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised
443 outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998; 114:
444 902–906
- 445 ¹⁹ Gaeini AA, Fallahi AA, Kazemi F. Effects of aerobic continuous and interval training on
446 rate-pressure product in patients after CABG surgery. *J Sports Med Phys Fitness* 2015; 55:
447 76–83
- 448 ²⁰ Gavin JP, Myers S, Willems MET. The Accumulative Effect of Concentric-Biased and
449 Eccentric-Biased Exercise on Cardiorespiratory and Metabolic Responses to Subsequent
450 Low-Intensity Exercise: A Preliminary Study. *J Hum Kinet* 2015; 49: 131–140
- 451 ²¹ Gielen S, Laughlin MH, O’Conner C, Duncker DJ. Exercise Training in Patients with
452 Heart Disease: Review of Beneficial Effects and Clinical Recommendations. *Progress in*
453 *Cardiovascular Diseases* 2015; 57: 347–355
- 454 ²² Harriss DJ, Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2016
455 Update. *Int J Sports Med* 2015; 36: 1121–1124
- 456 ²³ Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in
457 sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 3–13
- 458 ²⁴ Hughes JD, Johnson NA, Brown SJ, Sachinwalla T, Walton DW, Stannard SR. Effects of
459 eccentric exercise-induced muscle damage on intramyocellular lipid concentration and high
460 energy phosphates. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 1135–1141
- 461 ²⁵ Isner-Horobeti M-E, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E, Richard R. Eccentric
462 exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med* 2013; 43: 483–512
- 463 ²⁶ Kwan G, Balady GJ. Cardiac Rehabilitation 2012 Advancing the Field Through Emerging
464 Science. *Circulation* 2012; 125: e369–e373
- 465 ²⁷ LaStayo PC, Pierotti DJ, Pifer J, Hoppeler H, Lindstedt SL. Eccentric ergometry: increases
466 in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *American Journal of*
467 *Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2000; 278: R1282–R1288
- 468 ²⁸ Lavie CJ, Milani RV. Effects of Cardiac Rehabilitation, Exercise Training, and Weight
469 Reduction on Exercise Capacity, Coronary Risk Factors, Behavioral Characteristics, and
470 Quality of Life in Obese Coronary Patients. *The American Journal of Cardiology* 1997; 79:
471 397–401
- 472 ²⁹ Lechauve JB, Perrault H, Aguilaniu B, Isner-Horobeti ME, Martin V, Coudeyre E, Richard
473 R. Breathing patterns during eccentric exercise. *Respiratory Physiology & Neurobiology*
474 2014; 202: 53–58
- 475 ³⁰ Melo RC, Quitério RJ, Takahashi ACM, Silva E, Martins LEB, Catai AM. High eccentric
476 strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *Br J Sports Med* 2008;
477 42: 59–63

- 478 ³¹ Meyer K, Steiner R, Lastayo P, Lippuner K, Allemann Y, Eberli F, Schmid J, Saner H,
479 Hoppeler H. Eccentric exercise in coronary patients: central hemodynamic and metabolic
480 responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1076–1082
- 481 ³² Mohammed J, Meeus M, Derom E, Da Silva H, Calders P. Evidence for Autonomic
482 Function and Its Influencing Factors in Subjects With COPD: A Systematic Review. *Respir*
483 *Care* 2015; 60: 1841–1851
- 484 ³³ Mueller M, Breil FA, Vogt M, Steiner R, Lippuner K, Popp A, Klossner S, Hoppeler H,
485 Däpp C. Different response to eccentric and concentric training in older men and women.
486 *European Journal of Applied Physiology* 2009; 107: 145–153
- 487 ³⁴ Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive
488 Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of
489 the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 460–472
- 490 ³⁵ Norah J. MacMillan, Sophia Kapchinsky, Thomas Jagoe, Jacinthe Baril, Fennigje Purves-
491 Smith, Riany De Sousa Sena, Nicolas Sgarioto, Tamara Carver, Ross Andersen, Ruddy
492 Richard, Helene Perrault, Jean Bourbeau, Russell Hepple, Tanja Taivassalo. Comparison
493 Of Skeletal Muscle Hypertrophy In Eccentric Versus Concentric Cycling In COPD. In:
494 C18. PULMONARY REHABILITATION HIGHLIGHTS. American Thoracic Society,
495 2013: A3810–A3810
- 496 ³⁶ Pavy B, Iliou M-C, Vergès-Patois B, Brion R, Monpère C, Carré F, Aeberhard P,
497 Argouach C, Borgne A, Consoli S, Corone S, Fischbach M, Fourcade L, Lecerf J-M,
498 Mounier-Vehier C, Paillard F, Pierre B, Swynghedauw B, Theodose Y, Thomas D, Claudot
499 F, Cohen-Solal A, Douard H, Marcadet D, Exercise, Rehabilitation Sport Group (GERS),
500 French Society of Cardiology. French Society of Cardiology guidelines for cardiac
501 rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 309–328
- 502 ³⁷ Peñailillo L, Blazevich A, Nosaka K. Energy expenditure and substrate oxidation during
503 and after eccentric cycling. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 805–814
- 504 ³⁸ Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, Balducci C,
505 Lombardi F, Rizzon P. Comparison Between Noninvasive Indices of Baroreceptor
506 Sensitivity and the Phenylephrine Method in Post-Myocardial Infarction Patients.
507 *Circulation* 1998; 97: 1362–1367
- 508 ³⁹ Rakobowchuk M, Ritter O, Wilhelm EN, Isacco L, Bouhaddi M, Degano B, Tordi N,
509 Mourot L. Divergent endothelial function but similar platelet microvesicle responses
510 following eccentric and concentric cycling at a similar aerobic power output. *Journal of*
511 *Applied Physiology* 2017; jap.00602.2016
- 512 ⁴⁰ Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy
513 subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor)
514 techniques. *Hypertens Res* 2014; 37: 999–1007
- 515 ⁴¹ Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Bass L, Dillard TA, Harris RA. Assessments of
516 endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int J*
517 *Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1977–1986

- 518 ⁴² *Roig M, Shadgan B, Reid WD*. Eccentric Exercise in Patients with Chronic Health
519 Conditions: A Systematic Review. *Physiother Can* 2008; 60: 146–160
- 520 ⁴³ *Saito D, Uchida S, Obayashi N, Maekawa K, Mizuo K, Kobayashi H, Tani H, Haraoka S*.
521 Relationship between pressure-rate product and myocardial oxygen consumption of normal
522 and hypertrophic right ventricles in open-chest dogs. *Jpn Circ J* 1993; 57: 533–542
- 523 ⁴⁴ *Shimizu M, Kario K*. Role of the augmentation index in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc*
524 *Dis* 2008; 2: 25–35
- 525 ⁴⁵ *Stacy MR, Bladon KJ, Lawrence JL, McGlinchy SA, Scheuermann BW*. Serial assessment
526 of local peripheral vascular function after eccentric exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*
527 2013; 38: 1181–1186
- 528 ⁴⁶ *Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, Fulton JE,*
529 *Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK,*
530 *Willich SN, Costa F, American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity,*
531 *and Metabolism, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, American*
532 *College of Sports Medicine*. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into
533 perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on
534 Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology.
535 *Circulation* 2007; 115: 2358–2368
- 536 ⁴⁷ *Troosters T, Gosselink R, Decramer M*. Exercise training in COPD: how to distinguish
537 responders from nonresponders. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 10–17
- 538 ⁴⁸ *Ye C, Younus A, Malik R, Roberson L, Shaharyar S, Veledar E, Ahmad R, Ali SS, Latif MA,*
539 *Maziak W, Feiz H, Aneni E, Nasir K*. Subclinical cardiovascular disease in patients with
540 chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *QJM* 2016; pii: hcw135
- 541

542 Table 1. Participants' characteristics and exercise capacities

	Mean \pm SD	Range
Age (y)	29.6 \pm 6.4	20-38
Weight (kg)	73.3 \pm 7.7	67-92
Height (cm)	177.9 \pm 6.8	165-189
BMI (kg.m⁻²)	23.2 \pm 2.6	20.4-29.0
P_{max} (Watts)	305.6 \pm 63.1	218-395
$\dot{V}O_{2max}$ (mL.min⁻¹.kg⁻¹)	49.6 \pm 8.8	36.5-61.8
RQ_{max}	1.16 \pm 0.04	1.07-1.21

543 BMI = body mass index, P_{max} = maximal exercise power, $\dot{V}O_{2max}$ = maximal oxygen uptake, RQ_{max} =
544 maximal respiratory quotient.

545

546 Table 2. Comparison of cardiovascular and autonomic nervous system responses at rest and during concentric and eccentric immediate recovery

		Rest	Rec 15	Rec 40
Cardiovascular responses				
Q̇ (L.min⁻¹)	CON	7.5 ± 1.1	7.6 ± 1.0	7.3 ± 0.9
	ECC	7.7 ± 0.9	7.7 ± 1.1	7.4 ± 0.8
HR (bpm)	CON	59 ± 8	61 ± 8	59 ± 9
	ECC	62 ± 9	67 ± 11	64 ± 10
SV (mL)	CON	127 ± 10	125 ± 11 *	125 ± 10
	ECC	125 ± 6	116 ± 8 ^a	118 ± 9
SBP (mmHg)	CON	111 ± 12	104 ± 9	110 ± 10
	ECC	106 ± 11	98 ± 7	103 ± 10
DBP (mmHg)	CON	56 ± 6	51 ± 5	55 ± 7
	ECC	52 ± 7	50 ± 4	52 ± 6
SVR_{abs} (dynes.sec⁻¹)	CON	822 ± 147	734 ± 108	820 ± 104
	ECC	750 ± 144	704 ± 121	763 ± 157
SVR% (% of rest value)	CON	-	90 ± 13	101 ± 14 ^b
	ECC	-	95 ± 13	103 ± 8
RPP (bpm.mmHg)	CON	6562 ± 1031	6364 ± 910	6550 ± 1230
	ECC	6576 ± 899	6612 ± 1069	6554 ± 792
Autonomic nervous system responses				
Nseq	CON	18.1 ± 14.5	12.7 ± 8.0	13.2 ± 8.0
	ECC	10.4 ± 4.3	16.6 ± 7.0	15.9 ± 8.0
Slope (ms.mmHg⁻¹)	CON	19.4 ± 6.0	15.9 ± 6.2	17.5 ± 5.7
	ECC	18.3 ± 7.2	15.6 ± 6.2	14.7 ± 6.5
Noradrenaline (pg.mL⁻¹)	CON	178 ± 52	171 ± 60	217 ± 97
	ECC	215 ± 147	244 ± 214	239 ± 109

547 ECC = concentric exercise. CON = concentric exercise. Rec 15 = 15 min of recovery, Rec 40 = 40 min of recovery, Q̇ = cardiac output, HR =
548 heart rate, SV = stroke volume, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, SVR_{abs} = absolute systemic vascular resistances,

549 SVR_% = relative systemic vascular resistances, RPP = rate pressure product, Nseq = number of baroreflex sequences, Slope = slope of baroreflex
550 sequences.

551 Data are presented as mean \pm SD

552 * significant difference between ECC and CONC conditions ($p < 0.05$).

553 ^a significant difference from rest ($p < 0.05$)

554 ^b significant difference from Rec 15 ($p < 0.05$)

555 Table 3. Comparison of cardiorespiratory responses between concentric and eccentric at 45
 556 minutes of exercise

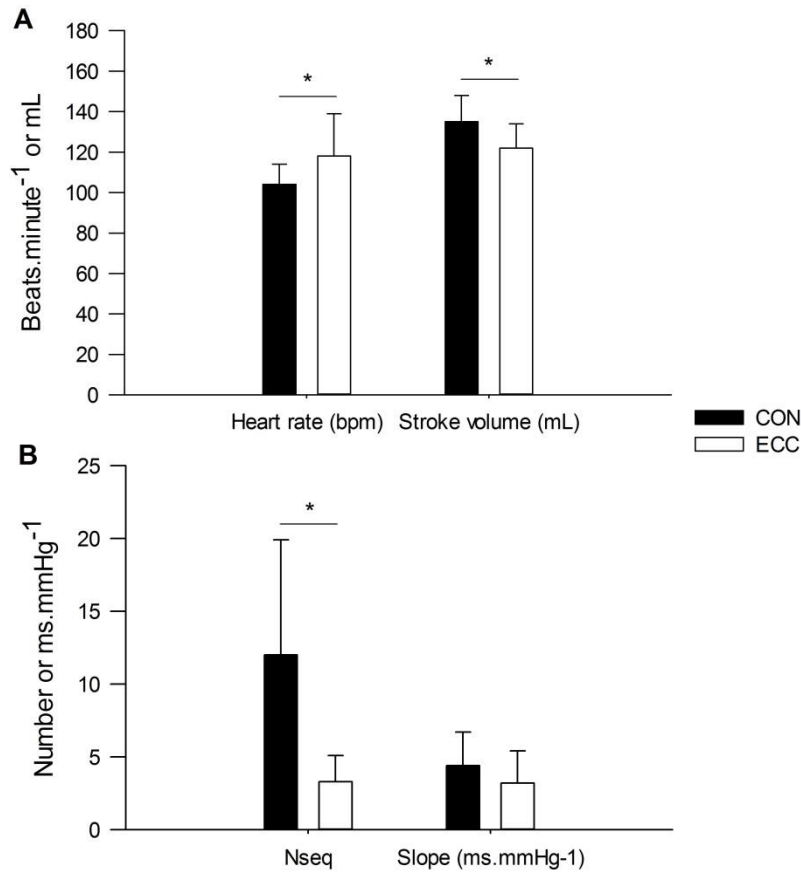
	CON	ECC	Cohen's d
Cardiovascular and sympathetic responses			
\dot{Q} (L.min ⁻¹)	14.0 ± 1,6	14.3 ± 2.6	-
SBP (mmHg)	136 ± 16	143 ± 14	-
DBP (mmHg)	65 ± 8	77 ± 9 *	1.42
SVR _{abs} (dynes.sec ⁻¹)	514 ± 104	584 ± 127	-
SVR _% (% of rest value)	63 ± 11	79 ± 17 *	1.12
RPP (bpm.mmHg)	14146 ± 1802	16851 ± 3424 *	0.99
Noradrenaline (pg.mL ⁻¹)	551 ± 155	654 ± 316 *	0.41
Respiratory responses			
$\dot{V}O_2$ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18.0 ± 2.4	16.5 ± 3.8	-
$\dot{V}E$ (L.min ⁻¹)	29.8 ± 4.7	29.3 ± 6.9	-
Vt (L)	1.36 ± 0.35	1.02 ± 0.26 *	1.10
B _f (breath.min ⁻¹)	22.8 ± 5.5	29.2 ± 5.7 *	1.14

557 ECC = concentric exercise. CON = concentric exercise. SBP = systolic blood pressure, DBP
 558 = diastolic blood pressure, SVR_{abs} = absolute systemic vascular resistances, SVR_% = relative
 559 systemic vascular resistances, RPP = rate pressure product, $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake, $\dot{V}E$ =
 560 minute ventilation, Vt = tidal volume, B_f = breathing frequency.

561 Data are presented as mean ± SD

562 * significant difference between ECC and CONC conditions ($p < 0.05$).

563



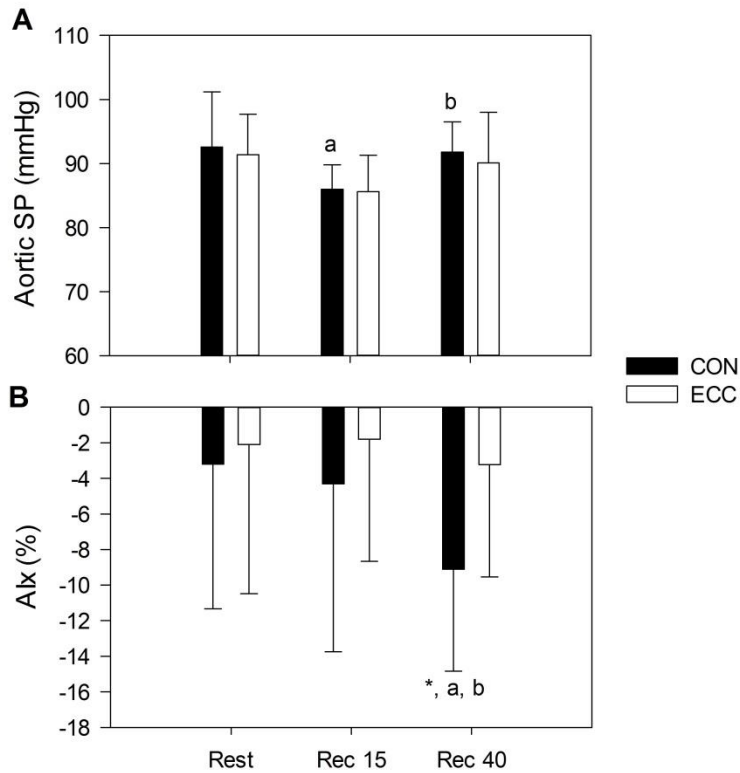
564

565 Figure 1. Cardiac and baroreflex responses during prolonged concentric (CON) and eccentric
 566 (ECC) cycling at 45 min of exercise

567 Nseq = number of baroreflex sequences, Slope = slope of baroreflex sequences

568 Data are presented as mean ± SD

569 * Significant difference between ECC and CON conditions at 45 min of exercise ($p < 0.05$)



570

571 Figure 2. Aortic systolic pressure (Aortic SP) and augmentation index (AIx) at rest, 15 min

572 (Rec 15) and 40 min (Rec 40) of concentric (CON) and eccentric (ECC) exercise recovery

573 Data are presented as mean \pm SD

574 * significant difference between ECC and CON conditions at the same time ($p < 0.05$).

575 ^a significant difference from rest ($p < 0.05$).

576 ^b significant difference from Rec 15 ($p < 0.05$).

577

3.3. Étude n°2b : Effets d'un exercice de pédalage excentrique prolongé sur la fonction endothéliale

Introduction

L'exercice excentrique est une modalité efficace pour améliorer les structures musculosquelettiques et tendineuses, et paraît donc intéressant pour le réentraînement de patients aux capacités cardio-vasculaires limitées. Néanmoins, les exercices en résistance à contractions excentriques prédominantes semblent induire une diminution aiguë de la fonction vasculaire. Pourtant, aucune étude n'a spécifiquement étudié les effets du pédalage excentrique prolongé sur la fonction vasculaire, et comparé ce dernier au pédalage concentrique.

Méthodes

Douze volontaires sains ont réalisé 2 sessions de pédalage de 45 minutes, concentrique et excentrique (dans un ordre randomisé) réalisées à la même puissance aérobique ($\dot{V}O_2$) inférieure au SV1, correspondant à une puissance mécanique $\sim 2,5$ fois plus élevée en pédalage excentrique. Les variables hémodynamiques, la fonction endothéliale (FMD et microparticules endothéliales et plaquettaires), les réponses neuro-hormonales (noradrénaline) et inflammatoires (interleukine-1, protéine C-réactive) ont été évaluées avant et au décours immédiat des sessions de pédalage.

Principaux résultats

On observe une altération de la fonction endothéliale macrovasculaire (FMD) à l'issue de l'exercice excentrique sans augmentation des microparticules endothéliales et des marqueurs inflammatoires, suggérant que l'altération de la fonction macrovasculaire ne serait pas due à un endommagement de l'endothélium vasculaire ou à un processus inflammatoire.

De plus, on note une augmentation des microparticules plaquettaires proangiogéniques dans les 2 conditions, en lien avec la vitesse de cisaillement (\dot{Q}_c) et la concentration en noradrénaline plasmatique. Ainsi le pédalage excentrique (comme le concentrique) pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction microvasculaire.

L'étude n°2b fait l'objet d'un article publié dans *Journal of Applied Physiology* : Divergent endothelial function but similar platelet microvesicle responses following eccentric and concentric cycling at a similar aerobic power output.

Articles in PresS. J Appl Physiol (February 2, 2017). doi:10.1152/jappphysiol.00602.2016

1 Divergent endothelial function but similar platelet microvesicle responses following
2 eccentric and concentric cycling at a similar aerobic power output

3

4 Mark Rakobowchuk^a, Ophélie Ritter^b, Eurico Neto Wilhelm^c, Laurie Isacco^d, Malika
5 Bouhaddi^d, Bruno Degano^d, Nicolas Tordi^b, Laurent Mourot^d

6

7 ^aDepartment of Biological Sciences, Faculty of Science, Thompson Rivers University, Canada

8 ^bEA 4267 Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne Franche-Comté
9 University, France

10 ^cCentre for Sports Medicine and Human Performance, Brunel University London, United Kingdom

11 ^dEA 3920 Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne Franche-Comté
12 University, France

13

14

15 Short title: Vascular function and microvesicles and eccentric exercise

16

17 Author for correspondence:

18 Mark Rakobowchuk, PhD

19 Department of Biological Sciences

20 Faculty of Science

21 Thompson Rivers University

22 Kamloops, British Columbia, Canada, V2C 0C8

23

24 Tables:2

25 Figures: 5

26 Word count: 6,645

27

28 ABSTRACT

29 Endothelial function and microvesicle concentration changes after acute bouts of
30 continuous eccentric exercise have not been assessed previously nor compared to
31 concentric exercise at similar aerobic power outputs. This method of training may be
32 useful amongst some clinical populations, but acute responses are not well described.
33 As such, twelve healthy males completed two experimental sessions of either 45
34 minutes of eccentric or concentric cycling at a matched aerobic power output below
35 the ventilatory threshold. Brachial artery vascular function was assessed throughout 5
36 minutes of forearm ischemia and 3 minutes thereafter, before and at 5 and 40 minutes
37 of recovery following each exercise session (flow mediated dilation: FMD). Venous
38 blood samples were acquired prior to each vascular function assessment. FMD
39 significantly decreased after eccentric cycling by 40 minutes of recovery ($p < 0.05$), but
40 was unaltered after concentric exercise. No differences in peak hyperaemic blood
41 flow velocity occurred neither between modalities nor at any time point ($p > 0.05$).
42 Platelet derived microvesicles increased by ~20% after both exercise modalities
43 ($p < 0.05$) whilst endothelial derived microvesicles were unchanged ($p > 0.05$).
44 Moderate relationships with cardiac output, a surrogate for shear stress, and
45 norepinephrine were apparent ($p < 0.05$) but there were no relationships with
46 inflammatory or acute phase proteins. In summary, eccentric endurance exercise
47 induced macrovascular endothelial dysfunction, however endothelial activation
48 determined by endothelial microvesicles did not occur suggesting that this modality
49 may induce oxidative stress but no significant endothelial damage. In addition, the
50 increase in platelet microvesicles concentrations may induce beneficial microvascular
51 adaptations as suggested by previous research.

52

53 Key words: Flow mediated dilation, shear rate, microparticles, exercise, endothelial

54 function

55 NEW AND NOTEWORTHY

56 Continuous eccentric cycling exercise induces substantial skeletal muscle, tendon and
57 bone strain providing a potentially beneficial stimulus amongst clinical populations.

58 This modality also induces temporary endothelial dysfunction but no apparent
59 damage or activation of the endothelium indicated by microvesicle production.

60 Whereas pro-angiogenic platelet microvesicles are released similarly following both
61 concentric and eccentric cycling and may relate to the shear stress and catecholamine
62 response to exercise.

63 INTRODUCTION

64 The impact of exercise training on improving vascular function has been
65 established amongst diseased populations (12, 15, 18, 19, 33, 60) and those with
66 impaired function but who are otherwise healthy (41, 44, 55). This adaptation most
67 often stems from flow-induced improvements in nitric oxide availability upon shear
68 stress induced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activation (18) that coincides
69 with improved antioxidant scavenging and defences (30, 48, 49).

70 The methods of training that most often improve vascular endothelial function
71 and in turn improve outcomes and reduce cardiovascular disease risk are concentric
72 endurance based exercises (16, 17, 32). Recently there has also been an increased
73 interest in the benefits of continuous eccentric exercise stimuli, especially amongst
74 individuals with limited cardiovascular capacity (impaired cardiac or respiratory
75 function) (10, 26) since this modality induces less dyspnea at the same power output
76 (46, 47). In addition, during eccentric cycling workloads 5-7 fold greater than
77 concentric exercise induce a similar oxygen uptake (4). Eccentric cycling training
78 generally leads to substantial skeletal muscle hypertrophy (31). This ultimately
79 improves functional capacity in everyday activities (26, 40, 58).

80 Acutely following continuous endurance based concentric exercise like
81 cycling, there are various alterations in vascular endothelial function depending on the
82 intensity (3, 20, 45), the time course of investigation, and the population studied (8,
83 20, 45). As such, vascular function may be impaired early during recovery following
84 strenuous exercise (20, 45), or enhanced when moderate intensity exercise is
85 performed (8). These responses may also depend on the absolute intensity as
86 determined by the metabolic demands of the exercise.

87 Few studies have examined exclusively eccentric exercise, with only a few
88 studies suggesting acute reductions in vascular function early in recovery following
89 resistance exercise, which generally involves a substantial eccentric component (1,
90 11, 14). Resistance exercise increases circulating reactive oxygen species (39),
91 induces inflammation (13) which may impair vascular function during recovery (11,
92 14), but in the long-term (i.e. weeks) adaptation occurs (43). However, to date no
93 study has determined the impact of continuous endurance type eccentric exercise on
94 vascular function and more importantly no comparisons have been made between
95 continuous eccentric endurance cycling (31) and traditional continuous concentric
96 cycling in humans.

97 This lack of basic research into endurance eccentric exercise extends to the
98 impact on novel mediators of intracellular communication. Platelet microvesicles
99 (MVs) may be involved in vascular adaptations and angiogenesis (29) whereas
100 endothelial MVs often indicate endothelial activation or apoptosis (9). Platelet MVs
101 have been shown to increase after acute aerobic exercise (34, 50) however the precise
102 mechanism that leads to their appearance is not known. One potential stimulus may
103 be mechanical stress, which is several fold higher at the same aerobic power output
104 with eccentric exercise (4). One could suggest increased MV concentrations following
105 this modality of exercise. Regarding endothelial derived MVs, studies involving acute
106 exercise both increase (51) and do not change (22, 36) plasma concentrations.
107 Independent of exercise, endothelial derived MVs may indicate endothelial apoptosis
108 or activation (9) as described, and they induce endothelial dysfunction (6) and inhibit
109 angiogenesis (35) in vitro. Thus, whether endothelial MVs change in concentration
110 after exercise and relate to any changes in endothelial function remains to be
111 determined.

112 Therefore, we hypothesized that concentric cycling exercise would lead to
113 enhanced vascular endothelial function in recovery whereas eccentric cycling would
114 lead to impairments even though metabolic stress would be matched. We expected an
115 increase in platelet MVs with both exercise modalities and relationships with both
116 cardiac output (whole body shear stress surrogate) and other agonists or surrogate
117 measures of inflammation (catecholamines, interleukin-1 β (IL-1 β), and C-reactive
118 protein (CRP)). Whereas endothelial MVs would be unaltered or reduced since these
119 microvesicles are most often released under low and turbulent shear stress conditions
120 as opposed to the increased laminar flow rates (27).

121

122 METHODS

123 Participants

124 Twelve healthy male participants volunteered for the study of whom adequate
125 quality data (ultrasound images) for the complete protocol was obtained from 9
126 participants (Mean \pm standard deviation (SD), age: 29.2 \pm 6.1 years, body mass: 74.8
127 \pm 10.9 kg, height 178.9 \pm 7.8 cm). Participants were screened prior to testing and the
128 exclusion criteria were: smoking, current medication and presence of apparent
129 cardiovascular or metabolic disease (54).

130

131 Study design and procedures

132 Participants attended the temperature controlled (20-22°C) laboratory at the
133 same time of day on three separate occasions; following an overnight fast and
134 abstinence from caffeine, alcohol and strenuous physical activity for at least 24 hours.
135 The initial testing involved an incremental concentric exercise test to volitional
136 exhaustion performed on a cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode, Groningen,

137 Netherlands). Standard criteria were used to confirm for attainment of $\dot{V}O_{2peak}$ (a
138 minimum of 2 criteria: respiratory exchange ratio above 1.15, Borg Scale of >19/20,
139 plateau in $\dot{V}O_2$ despite an increasing workrate and an inability to maintain the required
140 workrate despite strong verbal encouragement). Prior to the second experimental visit
141 participants ate a standardized meal (55% carbohydrates, 30% lipids and 15%
142 proteins), which was replicated prior to the third visit and consumed 4 hours prior to
143 testing.

144 On each occasion, participants arrived and rested supine for 30 minutes. A
145 cannula (BD Venflon, Becton, Dickson and Company, USA) was inserted into an
146 antecubital vein of the contralateral arm (right) which was investigated for vascular
147 function. Vascular function was assessed non-invasively by assessing flow mediated
148 dilation (FMD) of the left brachial artery using imaging and Doppler ultrasound
149 (MyLab 30cv, Esaote Medical, Saint-Germain-en-Laye, France). Endothelial function
150 was assessed prior to (Pre) at 5 (Post5) and 40 (Post40) minutes of recovery following
151 the concentric or eccentric cycling exercise sessions that were performed in a random
152 order. The cycling lasted 45 minutes and was performed in the semi-recumbent
153 position either on a commercially available concentric cycling ergometer (Excite+ -
154 recline, Technogym SpA, Cesena, Italy) or a custom-made eccentric cycle ergometer
155 at a pedalling cadence of 30 rpm (developed by Inserm U887 and Tech med, Champs
156 sur Yonne, France) (7). This low cadence was required since performing high velocity
157 eccentric contractions requires a high degree of coordination and the custom-made
158 ergometer had limited capacities in this regard. The eccentric and concentric exercises
159 were performed at the same aerobic power output. To be sure that participants were
160 exercising within the moderate intensity exercise domain, we chose an intensity
161 below the first ventilatory threshold (~ 33% of the maximal oxygen uptake). The

162 anaerobic contribution was evaluated through determination of the blood lactate
163 concentration at the end of exercise (Lactate Pro, Arkray, Kyoto, Japan).

164 During the first visit to the laboratory and immediately before the eccentric
165 cycling bout, a 5 min familiarization session was performed by participants on the
166 eccentric cycle ergometer to ensure they performed the exercise at the correct
167 intensity. During the eccentric exercise session, bipolar electrodes were positioned at
168 four locations to verify that the quadriceps femoris was the most active muscle group
169 and that the biceps femoris was minimally activated. If muscle activity was apparent
170 in the biceps femoris during eccentric cycling, the participants were instructed to relax
171 these muscles. Eccentric muscle force was monitored continuously and displayed on a
172 screen for each participant to ensure each resisted backward pedal motion elicited the
173 required force. The aerobic power output was also measured continuously throughout
174 the protocol via online gas collection.

175 Blood pressure was continually monitored at the finger using
176 photoplethysmography (Nexfin BMEYE, Amsterdam, The Netherlands) and heart
177 rate was measured via a 3 lead electrocardiograph. Signals were digitized and stored
178 via a data acquisition system (PL3008 PowerLab 8/30, ADInstruments, Colorado
179 Springs, CO) and software (LabChart 7, ADInstruments). Cardiac output was
180 estimated non-invasively using the model flow method (Nexfin BMEYE, Amsterdam,
181 The Netherlands) and was validated previously at low exercise intensities similar to
182 those used in the present study (53).

183

184 **Vascular endothelial function testing procedures**

185 Non-invasive assessment of brachial artery vascular function was carried out
186 by an experienced sonographer trained in this technique. Diameter analyses were

187 performed using automated edge detection (CAROLAB v1, Creatis software)
188 previously validated (61, 62) and fast Fourier transform of raw audio data to
189 determine mean blood velocity (MyLab Desk, Esoate Medicale, Saint-Germain-en-
190 Laye, France). Anterograde, retrograde and mean arterial blood flow and shear rates
191 were assessed using a linear array 10 MHz Doppler ultrasound in duplex mode. The
192 FMD protocol was performed according to published guidelines (21, 54) using B-
193 mode imaging combined with off-line speckle tracking analysis of captured cine-loops.
194 The position of the probe was marked and, at each testing session, previous baseline
195 images were used to ensure the same portion of the vessel was assessed both during
196 acquisition and when performing post-processing image analyses. A blood pressure
197 cuff was placed around the forearm distal to the probe with the proximal border
198 adjacent to the medial epicondyle; as recommended to assess endothelial-dependent
199 dilation (21). Arterial diameters were obtained for 30 seconds at baseline, 30 seconds
200 prior to cuff deflation, and from 30 seconds to 3.5 minutes post cuff deflation. To
201 ensure peak hyperaemic blood flow was measured, 30 seconds of blood velocity data
202 were collected upon cuff deflation. To obtain the highest quality images during the
203 dilation, cine-loops were acquired in B-mode only. This procedure was repeated for
204 each vascular function measurement (Pre, Post5, and Post40).

205 Basal arterial diameter was determined as the average of 20 heart cycles taken
206 at baseline. Peak vessel dilation was calculated from the highest average diameters of
207 three consecutive heart cycles post cuff release, while occlusion diameter was
208 determined as the average of 20 heart cycles prior to cuff deflation. From this data
209 FMD was calculated as previously described (42).

210 Mean, peak anterograde, and peak retrograde blood flow velocities and shear
211 rates were determined during basal conditions before cuff inflation, during occlusive

212 conditions and after cuff deflation during reactive hyperaemia. Basal mean blood
213 velocity (MBV) was determined for 30s prior to the 5 minute forearm occlusion,
214 whilst occlusive MBV was determined for 30s prior to cuff deflation. After cuff
215 deflation MBV was calculated throughout reactive hyperaemia for 30s and the peak
216 blood velocity during this time was determined. Shear rates were calculated as $8 \times$
217 MBV/baseline arterial diameter at the time of measurement. The shear rate area under
218 the curve (AUC) was calculated over the first 30s after cuff deflation during which
219 time there was little change in diameter from baseline.

220

221 **MV assessment**

222 Blood samples were collected immediately prior to each assessment of
223 endothelial function. Specifically, 4.5ml of whole blood were collected into citrated
224 vacutainers (BD Vacutainer Citrate tube, Franklin Lakes, USA) without the use of
225 stasis. Platelet rich plasma was first obtained after centrifugation for 10 minutes at
226 300g (Hettich Zentrifugen, Andreas Hettich GmbH & Co.KG Tuttlingen, Germany).
227 Subsequently, platelet rich plasma was then centrifuged for 15 minutes at 15,000g to
228 obtain platelet poor plasma (Sigma 2K15, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode,
229 Germany). These platelet poor samples were stored within 1 hour of collection at -
230 80°C until analyses.

231 Enumeration of MVs was performed using imaging flow cytometry
232 (ImageStream^X Mark II, Amnis Corporation, Seattle, USA) based upon previous work
233 by Headland and colleagues (23). Briefly, platelet poor plasma was incubated for 25
234 minutes at room temperature in the dark with titrated concentrations of phycoerythrin
235 (PE) conjugated anti-human CD62E (100 ng: endothelial MVs), and PE/Cy5 anti-
236 human CD41 (10.2 ng: platelet MVs) fluorescent antibodies (Biolegend, London,

10

237 UK), following initial Fc receptor blockade for 10 minutes (Human Trustain FcX,
238 Biolegend, London, UK). After incubation samples were diluted in 0.2 µm filtered
239 phosphate buffered saline (PBS) and centrifuged (15min at 17,960 g) to reduce
240 background fluorescence, which would interfere with imaging of the MVs. The
241 supernatant was carefully removed and the pellet was resuspended in PBS and
242 immediately analysed by imaging flow cytometry.

243 MVs were imaged at 60x magnification, in brightfield (forward scatter),
244 darkfield (sidescatter laser intensity at 1.64 mW) and by fluorescence laser (488 nm at
245 100 mW). All “events” were acquired, but sample acquisition was limited to 1,000
246 events in a CD41⁺ gate based upon the fluorescence intensity. Images of each “event”
247 were analysed off-line using proprietary software (IDEAS version 6.1, Amnis
248 Corporation, USA). An upper limit size threshold was delimited in a forward
249 scattered light (FSC) by side scattered light (SSC) dot plot based on 1µm diameter
250 calibration beads (Fluoresbrite, Polysciences, USA) to exclude non-MV and doublet
251 events. Objects within the size threshold were gated by SSC intensity vs PE/Cy5
252 mean fluorescence intensity (for CD41⁺) or PE mean fluorescence intensity (for
253 CD62E⁺). Previous work by Headland et al. (23) confirmed that MVs exhibit low side
254 scatter and can be differentiated from most other particles and calibration beads based
255 upon this feature in plasma samples and samples derived from cell culture. This same
256 gating strategy was adopted and provided high-resolution detection of platelet and
257 endothelial derived MVs (see Figure 1 for the gating strategy).

258 **Blood parameters**

259 Separate samples were collected at the same time points as MV collection in
260 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and stored at -80°C until analysis by
261 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). These samples were thawed and

262 ELISAs were performed to determine IL-1 β , and CRP concentrations on duplicate
263 samples using commercially available high sensitivity kits (Diaclone, Besançon and
264 Beckman Coulter, Villepinte, France, respectively). Catecholamine concentrations
265 were processed by the Clinical Chemistry Unit at Jean Minjoz University Hospital
266 (Besançon, France) using a specific and sensitive radioenzymatic method.

267 **Statistical analyses**

268 After having verified the normal distribution of the data using Kolmogorov-
269 Smirnov test, parametric statistics were performed. Absolute and relative FMD, peak
270 blood velocity, and basal and occlusive blood velocities and MBV were analysed by 2
271 way-repeated measures analysis of variance (ANOVA) with “condition” and “time”
272 treated as within participant variables. Data was analysed using statistical software
273 (SPSS Version 20.0, IBM Corporation, Somers, NY, USA), with significance
274 accepted as $p < 0.05$. Correlations between blood biochemical variables (CRP, IL-1 β ,
275 and catecholamines) and MVs were determined using individual participant
276 regressions since the response of each variable in relation to the response in platelet
277 MVs was of interest. This was in accordance with the method described by Bland and
278 Altman (5). All values are presented as mean \pm standard deviation. The day-to-day
279 repeatability (coefficient of variation) for FMD is 15%. The absolute day-to-day
280 difference is 1.1%. Power calculation based on previous work (42) suggested a
281 sample size of 10 participants would be required to see a 1% change in FMD with a
282 standard deviation of 2.8%, a probability of 0.05 and a beta of 0.80. Thus, adequate
283 statistical power was aided by using a sample of 12 in the present study.

284

285 **Ethics statement**

286 The experimental procedures and potential risks were explained to participants
287 prior to testing and written informed consent obtained. The Brunel University London
288 ethics committee and the French National Health and drugs agency (RCB number
289 2014-A00501-46) approved the experimental protocol, which conformed to the
290 Declaration of Helsinki.

291

292 RESULTS

293 Hemodynamic responses and aerobic power output during exercise bouts

294 As designed, mean aerobic power output with eccentric and concentric
295 exercise bouts were similar (concentric: 1327 ± 58 vs eccentric: 1246 ± 100 ml·min⁻¹;
296 35.4 ± 1.6 vs 32.7 ± 1.9 % of maximal oxygen uptake; blood lactate concentrations
297 concentric: 1.7 ± 0.3 and eccentric: 1.8 ± 0.4 mmol·l⁻¹). To reach similar aerobic
298 power outputs, participants were required to perform the eccentric exercise at ~2.5
299 times the mechanical power output (210 ± 40 W vs. 82 ± 16 W).

300 General hemodynamic responses (heart rate, cardiac output and arterial blood
301 pressures) did not significantly differ between the conditions (Table 1) with
302 substantial increases from rest, but no substantial alterations during the 45 min
303 exercise sessions ($p > 0.05$).

304

305 Flow mediated dilation

306 Vascular endothelial function, measured by the absolute and relative FMD,
307 was significantly reduced by the 40-minute time point of recovery following eccentric
308 exercise (Figure 2, $p = 0.03$) and this was also significantly lower than FMD following
309 concentric exercise at this same time point. Since the stimulus for the dilation (area
310 under the shear rate curve during reactive hyperaemia Table 2) was not substantially

311 altered, no normalisation of the FMD measures was required. As well, only small
312 alterations in baseline diameter were apparent suggesting that scaling of the FMD was
313 also not required.

314

315 **Blood velocity and shear rates**

316 Condition and time effects were similar for blood flow velocity and shear rate
317 and thus only blood flow velocity is reported. Basal average blood velocities 5
318 minutes (Post5) after concentric and eccentric exercise were higher than before (Pre)
319 exercise and returned to similar values by 40 minutes of recovery and there were no
320 differences between exercise conditions (Figure 3a, $p < 0.05$), whereas basal retrograde
321 velocities exhibited the opposite pattern (Figure 3b, $p < 0.05$). During occlusion, the
322 magnitude of the retrograde blood velocity increased compared to basal conditions,
323 but did not differ between conditions or between time points ($p > 0.05$). Peak
324 anterograde blood velocity after cuff deflation was unaltered with time nor was it
325 different between exercise conditions suggesting no alteration in microvascular
326 function or structural integrity of the capillary network (Figure 3c, $p > 0.05$).

327 Anterograde mean blood velocity averaged over the first 30 seconds after cuff
328 deflation followed a similar trend to peak velocity with no alterations before and after
329 exercise nor were there difference between conditions (Figure 3d, $p > 0.05$).

330

331 **Circulating MV, peptides and catecholamine concentrations**

332 Platelet derived MVs were more abundant than endothelial derived MVs
333 (main effect, $p < 0.05$). As well, there was ~25% increase in platelet MVs (main effect
334 for time, Figure 4a, $p < 0.05$) whereas endothelial derived MVs (Figure 4b, $p > 0.05$)
335 remained unaltered with exercise. This increase was relatively brief and returned to

336 baseline values by 40 minutes of recovery. There were significant relationships
337 between norepinephrine responses to the exercise and the alterations in platelet MV
338 concentrations although they were only moderate (Figure 5, $R^2 = 0.16-0.26$, $p < 0.05$).
339 Specifically, when evaluating the relationship between rest and exercise platelet MVs
340 and norepinephrine values the relationship was stronger ($R^2 = 0.26$) than
341 incorporating rest, exercise and recovery ($R^2 = 0.16$, Figure 5a: individual regression,
342 5b: time point averages). This suggests some association that weakens during
343 recovery. A similar yet somewhat stronger relationship was apparent between platelet
344 MVs and a surrogate measure of whole body shear stress (cardiac output). This
345 relationship was weakened when recovery was incorporated into the model (without
346 recovery: $R^2 = 0.34$; with recovery: $R^2 = 0.23$, $p < 0.05$). Figure 5c depicts this weaker
347 yet still significant relationship on a participant by participant basis whilst Figure 5d
348 depicts the time point averages. No relationships were apparent between the acute
349 phase protein CRP nor the inflammatory cytokine IL-1 β with platelet MV
350 appearance. Since endothelial MVs did not change with exercise, no analyses were
351 performed since relationships were unlikely.

352

353 DISCUSSION

354 The main findings of the study are the reduction in vascular function of the
355 brachial artery, specifically after eccentric continuous cycling exercise and the similar
356 increases in platelet derived MVs with both modalities. This is the first study to
357 evaluate the systemic vascular effects of continuous eccentric cycling exercise and to
358 compare these acute responses to concentric cycling at the same aerobic power
359 output. At the microvascular level, there were no alterations in function nor was there
360 any measurable changes in peak reactive hyperaemic blood flow following either

361 exercise bout, which may be related to resistance vessel structural integrity. This is
362 similar to previous work that assessed reactive hyperemic responses after eccentric
363 resistance exercise using near infrared spectroscopy (59). There were no increases in
364 MVs derived from activated endothelial cells suggesting no damaging impact of
365 either modality on the endothelium. We did note moderate relationships between
366 catecholamine and global shear rate (estimated from cardiac output) responses to
367 exercise and platelet MV concentrations; however, relationships with the acute phase
368 protein CRP and the immune related cytokine IL-1 β were not apparent.

369

370 **Continuous eccentric exercise reduces systemic vascular function in late recovery**

371 As outlined, brachial absolute and relative FMD decreased after the initial
372 period of recovery and were also reduced compared to the matched concentric cycling
373 bout. This observation may relate to the eccentric loads required to reach similar
374 aerobic power outputs to those of concentric exercise and the resulting muscle
375 damaging effects. We examined several potential mechanisms related to
376 inflammatory processes, namely CRP (56) and IL-1 β (25) which may impair
377 endothelial function. However, since there was no increase in these circulating factors
378 within the time frame of the current protocol other mechanisms are likely involved.
379 Oxidative stress is a factor that would quench nitric oxide which is the main
380 vasodilatory involved in the responses observed in this study. Oxidative stress during
381 recovery in the current study may be immune rather than oxidative phosphorylation
382 related for several reasons. First, the exercise bouts were matched for aerobic power
383 output suggesting similar oxidative phosphorylation related reactive oxygen species
384 production during the exercise sessions. Previous respirometry work on muscle fibres
385 isolated before and after eccentric exercise shows no change in mitochondrial

386 efficiency which would further support this idea (59). Second, the time course of the
387 endothelial dysfunction, which occurred late in recovery, does not coincide with the
388 highest exercise related oxidative stress (5 minutes post exercise). Finally, different
389 cyclic stretch responses during the acute bouts of exercise could also induce different
390 magnitudes of oxidative stress which can lead to dysfunction (28). However, this
391 mechanism is unlikely since the magnitude and duration of the exercise-induced
392 hypertension was not different between conditions. As such oxidative stress likely
393 results from immune related production, but this was not confirmed in the current
394 study. Finally, previous work involving eccentric resistance exercise caused
395 temporary endothelial dysfunction that subsided within 24 hours but did recur in late
396 recovery (48 and 96 hours) (52).

397 At the microcirculatory level, previous work in a murine model showed
398 reduced microcirculatory function of terminal arterioles 48 hours after continuous
399 electrically evoked eccentric cycling (24). The reduction in microvascular function
400 was attenuated with the administration of a calcium channel blocker, which has also
401 been shown in humans to limit muscle damage following eccentric exercise protocols
402 (2). In the present study no apparent microvascular dysfunction was observed based
403 upon the surrogate maximal reactive hyperaemic blood flow responses. This was
404 similar to previous studies involving eccentric resistance exercise (52); however,
405 dysfunction may not be evident until the process of inflammation is well underway.
406 Previous work suggests that the inflammatory response is delayed after a bout of
407 eccentric exercise with leukocyte infiltration observable by 24 hours of recovery (2).
408 The discrepancy in the current study between reductions in macrovascular and
409 microvascular function may be explained by several mechanisms related to the
410 timing, intensity of the eccentric exercise bout and the measurement of microvascular

411 function itself. As mentioned above, the timing of our measures may have been too
412 early in recovery to detect microvascular dysfunction. Also, previous work that has
413 caused microvascular dysfunction has involved high intensity eccentric resistance
414 exercise with substantially higher mechanical loads compared to the present study (2).
415 Lastly, the measure of microvascular function we used may relate more to the
416 structure and cross-sectional area of the microvascular bed as opposed to its ability to
417 dilation following ischemia. In fact, previous work by Naylor et al. (38) proposes this
418 technique as an estimate of microvascular structure rather than function since five
419 minutes of ischemia combined with isometric exercise and glycerinetriurate or a
420 simple five minute occlusion period, induce a maximal dilatory stimulus. With this in
421 mind we can suggest that early following our eccentric cycling exercise,
422 microvascular structural integrity was unaltered.

423

424 **Circulating platelet and endothelial MVs concentrations following concentric**
425 **and eccentric exercise**

426 MVs derived from platelet and endothelial cell activation have been
427 previously measured after acute exercise however the reasons they appear are
428 somewhat speculative. Factors that contribute to their appearance may include shear
429 stress, inflammatory related cytokines, neurohormonal factors (norepinephrine) and
430 purines released during exercise and into recovery. Previous work by Sossdorf et al.
431 (50, 51) demonstrated substantial increases in platelet MVs in response to exercise at
432 80% of lactate threshold. However, their study was one of the few that has shown
433 platelet MV appearance at a relatively moderate aerobic power output. Our results
434 support Sossdorf et al. (50, 51) in that moderate intensity (below ventilatory
435 threshold) induces platelet MV appearance but only modest increases (~25%) are

436 apparent in healthy individuals with no endothelial cell shedding of MVs. As well,
437 our results suggest that metabolic intensity, and not mechanical strain within skeletal
438 muscles, is a determining factor since both modalities induced similar increases in
439 platelet MV appearance. Another key difference between previous work and the
440 current study is the absolute concentration of platelet and endothelial MVs. Using
441 imaging flow cytometry, it is apparent that we enumerate a substantially higher
442 number of vesicles (10-20 fold), which may also explain the reduced magnitude of the
443 response. Since the vast majority of MVs are within a smaller size range than the
444 resolution of older generation flow cytometers, it is possible that estimates of the
445 magnitude of the platelet MV response observed by Sossdorf et al. (50, 51) were over
446 represented by large vesicle populations.

447 Even though platelet MV appearance seems independent of the mechanical
448 stresses experienced by the muscles, relationships between other potential agonists
449 like norepinephrine and global shear stress were apparent. Specifically,
450 norepinephrine responses with exercise and alterations in platelet MVs were
451 positively related within participants ($R^2 = 0.16-0.26$). However, this relationship
452 weakened when more time points were included in the individual participant
453 regressions (addition of recovery) suggesting other agonists may play a more
454 prominent role. Although these regressions provide some direction, a cause and effect
455 relationship is not strong and subsequent studies involving beta-blockade would
456 provide a clearer picture regarding the role of catecholamines in platelet MV
457 formation with exercise.

458 Regarding the relationship between cardiac output, our whole-body surrogate
459 of shear stress, and platelet MV appearance a relationship was apparent although this
460 relationship was not as influenced by the addition of more time points within

461 participant-by-participant regressions. This suggests shear may be more related to
462 platelet MV dynamics than norepinephrine, but again manipulations which alter shear
463 without altering metabolism or other agonists are needed improve understanding.

464 The lack of change in endothelial derived MV formation with exercise is not
465 uncommon amongst healthy participants (36). The current findings suggest that both
466 exercise stimuli leave the endothelium quiescent, since these specific MVs (CD62E⁺)
467 are generally released from activated endothelial cells. Laminar shear does not induce
468 the expression of adhesion molecules like E-selectin (CD62E) within endothelial cells
469 (37) and the shedding of endothelial derived MVs has even been reduced (57). From
470 an exercise prescription perspective, this is encouraging and suggests that even
471 though endothelial dilation is impaired after continuous eccentric exercise, endothelial
472 cells remain viable.

473 **Limitations**

474 The study design involved multiple laboratory visits. Therefore, a different
475 part of the brachial artery could have been imaged at each visit and during testing.
476 However previous baseline images were used to minimize this occurrence.
477 Furthermore, there were no significant differences between baseline arterial diameters
478 between conditions and at any measurement time point, suggesting that the same
479 portion of the vessel was assessed throughout. In addition, blood markers of oxidative
480 stress and antioxidant status would have added to determine potential mechanisms.
481 Future work should assess the time course of these parameters before and after
482 exercise and well into recovery (hours) to provide a complete picture of potential
483 mechanisms. Finally, we have not assessed the content of MVs in the current study.
484 Since their content depends the agonist that induces their production (9), future

485 research needs to assess MV protein, microRNA, lipidomic profile and mRNA
486 content to gain a better understanding of their role.

487 **Conclusion**

488 Overall, we have demonstrated that vascular endothelial function is altered
489 with continuous eccentric cycling exercise whilst platelet MVs are shed to a similar
490 extent following aerobic power output matched concentric and eccentric exercise.
491 Acute immune and inflammatory responses did not coincide with alterations in
492 macrovascular function suggesting that other mechanisms independent of the acute
493 oxidative stress induced by the exercise bouts themselves, are likely involved.
494 Furthermore, relationships between platelet MVs and alterations in whole-body shear
495 stress and catecholamine responses were modest but suggest relationships. Finally,
496 the endothelium itself maintained a quiescent, intact state despite changes in function
497 as demonstrated by a lack of any alterations in endothelial derived MVs.

498

499 **ACKNOWLEDGEMENTS**

500 The authors would like to thank the participants involved in this study for their
501 participation, enthusiasm, and cooperation and Davy Laroche and Nicolas Babault for
502 technical assistance.

503

504 **DECLARATION OF INTEREST**

505 None of the authors have a conflict of interest

506

507 **Funding Information**

508 This work was supported by the French Ministry of National Education, of Research
509 and of Technology (EA4267 and EA3920) and a research grant to MR awarded by
510 The Physiological Society.

511

512 **AUTHOR CONTRIBUTION**

513

514 MR, LM and NT designed the experiment and testing procedures. MR, EW, LM, NT,

515 LI, BD, MB and OR performed the experiments and analysed the data. MR

516 interpreted the data and wrote the manuscript. MR, EW, LM, NT, LI, BD, MB and

517 OR reviewed the manuscript. All authors approved the final version of the

518 manuscript.

519 **REFERENCES**

- 520 1. **Barnes JN, Trombold JR, Dhindsa M, Lin H-F, Tanaka H.** Arterial
521 stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol*
522 109: 1102–1108, 2010.
- 523 2. **Beaton LJ, Tarnopolsky MA, Phillips SM.** Contraction-induced muscle
524 damage in humans following calcium channel blocker administration. *J Physiol*
525 544: 849–859, 2002.
- 526 3. **Bergholm R, Mäkimattila S, Valkonen M, Liu ML, Lahdenperä S,**
527 **Taskinen MR, Sovijärvi A, Malmberg P, Yki-Järvinen H.** Intense physical
528 training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent
529 vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 145: 341–349, 1999.
- 530 4. **Bigland-Ritchie B, Woods JJ.** Integrated electromyogram and oxygen uptake
531 during positive and negative work. *J Physiol* 260: 267–277, 1976.
- 532 5. **Bland JM, Altman DG.** Calculating correlation coefficients with repeated
533 observations: Part 1 -correlations within subjects. *Br Med J* 310: 446, 1995.
- 534 6. **Brodsky S V, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS.** Endothelium-derived
535 microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ*
536 *Physiol* 286: H1910–H1915, 2004.
- 537 7. **Casillas J-M, Besson D, Hannequin A, Gremeaux V, Morisset C, Tordi N,**
538 **Laurent Y, Laroche D.** Effects of an eccentric training personalized by a low
539 rate of perceived exertion on the maximal capacities in chronic heart failure: a
540 randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 52: 159–168, 2016.
- 541 8. **Currie KD, McKelvie RS, Macdonald MJ.** Flow-mediated dilation is acutely
542 improved after high-intensity interval exercise. *Med Sci Sports Exerc* 44:

- 543 2057–2064, 2012.
- 544 9. **Dignat-George F, Boulanger CM.** The many faces of endothelial
545 microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 27–33, 2011.
- 546 10. **Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C,**
547 **Piquard F, Lonsdorfer J, Geny B, Mettauer B, Richard R.** Deciphering the
548 metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory
549 response: insights from eccentric cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp*
550 *Physiol* 292: R1641–R1648, 2007.
- 551 11. **Durand MJ, Dharmashankar K, Bian J-T, Das E, Vidovich M, Gutterman**
552 **DD, Phillips SA.** Acute Exertion Elicits a H₂O₂-Dependent Vasodilator
553 Mechanism in the Microvasculature of Exercise-Trained but Not Sedentary
554 Adults. *Hypertension* 65: 140–145, 2014.
- 555 12. **Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith**
556 **RW.** Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary
557 artery disease. *Am J Cardiol* 93: 617–620, 2004.
- 558 13. **Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, Dinarello CA, Frontera WR,**
559 **Hughes VA, Jones BH, Knuttgen HG.** Metabolic changes following eccentric
560 exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 61: 1864–1868, 1986.
- 561 14. **Franklin NC, Ali M, Goslawski M, Wang E, Phillips SA.** Reduced
562 vasodilator function following acute resistance exercise in obese women. *Front*
563 *Physiol* 5: 1–7, 2014.
- 564 15. **Gielen S, Hambrecht R.** Effects of exercise training on vascular function and
565 myocardial perfusion. *Cardiol Clin* 19: 357–368, 2001.

- 566 16. **Green DJ, Cable NT, Fox C, Rankin JM, Taylor RR.** Modification of
 567 forearm resistance vessels by exercise training in young men. *J Appl Physiol*
 568 77: 1829–1833, 1994.
- 569 17. **Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y,**
 570 **Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G, Fiehn E, Weigl C,**
 571 **Hamann C, Kaiser R, Yu J, Niebauer J.** Regular physical activity improves
 572 endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing
 573 phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107: 3152–
 574 3158, 2003.
- 575 18. **Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler**
 576 **G.** Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional
 577 effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll*
 578 *Cardiol* 35: 706–713, 2000.
- 579 19. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N,**
 580 **Schuler G.** Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with
 581 coronary artery disease. *N Engl J Med* 342: 454–460, 2000.
- 582 20. **Haram PM, Adams V, Kemi OJ, Brubakk AO, Hambrecht R, Ellingsen O,**
 583 **Wisløff U.** Time-course of endothelial adaptation following acute and regular
 584 exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 585–591, 2006.
- 585 21. **Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS.** Ultrasound
 586 assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* 55: 1075–1085, 2010.
- 587 22. **Harrison M, Murphy RP, O'Connor PL, O'Gorman DJ, McCaffrey N,**
 588 **Cummins PM, Moyna NM.** The endothelial microparticle response to a high
 589 fat meal is not attenuated by prior exercise. *Eur J Appl Physiol* 106: 555–562,

- 590 2009.
- 591 23. **Headland SE, Jones HR, D'Sa AS V, Perretti M, Norling L V.** Cutting-edge
592 analysis of extracellular microparticles using ImageStream(X) imaging flow
593 cytometry. *Sci Rep* 4: 5237, 2014.
- 594 24. **Heap SJ, Fulgenzi GL, Hudlicka O.** Microcirculation in rat soleus muscle
595 after eccentric exercise: the effect of nifedipine. *Eur J Appl Physiol* 97: 687–
596 694, 2006.
- 597 25. **Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I,**
598 **Kaplanoglou T, Katsimbri P, Skarantavos G, Soucacos PN, Kremastinos**
599 **DT.** Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left
600 ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 117:
601 2662–2669, 2008.
- 602 26. **Isner-Horobeti M-E, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E,**
603 **Richard R.** Eccentric exercise training: modalities, applications and
604 perspectives. *Sports Med* 43: 483–512, 2013.
- 605 27. **Jenkins NT, Padilla J, Boyle LJ, Credeur DP, Laughlin MH, Fadel PJ.**
606 Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human
607 vascular endothelium. *Hypertension* 61: 615–621, 2013.
- 608 28. **Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, Gutterman**
609 **DD.** The Effect of Exertional Hypertension Evoked by Weight Lifting on
610 Vascular Endothelial Function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48: 588–589, 2006.
- 611 29. **Kim HK, Song KS, Chung J-H, Lee KR, Lee S-N.** Platelet microparticles
612 induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol* 124: 376–384, 2004.

- 613 30. **Kojda G, Hambrecht R.** Molecular mechanisms of vascular adaptations to
614 exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*
615 67: 187–197, 2005.
- 616 31. **LaStayo PC, Pierotti DJ, Pifer J, Hoppeler H, Lindstedt SL.** Eccentric
617 ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training
618 intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: R1282–R1288, 2000.
- 619 32. **Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R.**
620 Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects
621 of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 37: 392–397, 2001.
- 622 33. **Maiorana A, O’Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman**
623 **C, Taylor R, Green D.** The effect of combined aerobic and resistance exercise
624 training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 38: 860–
625 866, 2001.
- 626 34. **Maruyama K, Kadono T, Morishita E.** Plasma levels of platelet-derived
627 microparticles are increased after anaerobic exercise in healthy subjects. *J*
628 *Atheroscler Thromb* 19: 585–587, 2012.
- 629 35. **Mezentsev A, Merks RMH, O’Riordan E, Chen J, Mendelev N, Goligorsky**
630 **MS, Brodsky S V.** Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role
631 of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1106–H1114, 2005.
- 632 36. **Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G,**
633 **Adams V.** Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during
634 strenuous exercise in healthy individuals. *J Appl Physiol* 107: 1943–1950,
635 2009.
- 636 37. **Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Gimbrone MA.** Shear stress

- 637 selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured
638 human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 94: 885–891, 1994.
- 639 38. **Naylor LH, Weisbrod CJ, O’Driscoll G, Green DJ.** Measuring peripheral
640 resistance and conduit arterial structure in humans using Doppler ultrasound. *J*
641 *Appl Physiol* 98: 2311–2315, 2005.
- 642 39. **Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V, Fatouros IG, Koutedakis Y,**
643 **Kouretas D.** The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal
644 muscle oxidative stress: Magnitude and time-course considerations. *Sport.*
645 *Med.* 38: 579–606, 2008.
- 646 40. **Peñailillo L, Blazeovich A, Nosaka K.** Energy expenditure and substrate
647 oxidation during and after eccentric cycling. *Eur J Appl Physiol* 114: 805–814,
648 2014.
- 649 41. **Petersen SE, Wiesmann F, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM,**
650 **Selvanayagam JB, Neubauer S, Channon KM.** Functional and structural
651 vascular remodeling in elite rowers assessed by cardiovascular magnetic
652 resonance. *J Am Coll Cardiol* 48: 790–797, 2006.
- 653 42. **Rakobowchuk M, Harris E, Taylor A, Baliga V, Cubbon RM, Rossiter**
654 **HB, Birch KM.** Heavy and moderate interval exercise training alters low-
655 flow-mediated constriction but does not increase circulating progenitor cells in
656 healthy humans. *Exp Physiol* 97: 375–385, 2012.
- 657 43. **Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman JW, Phillips SM,**
658 **Macdonald MJ.** Endothelial function of young healthy males following whole
659 body resistance training. *J Appl Physiol* 98: 2185–2190, 2005.
- 660 44. **Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ,**

- 661 **MacDonald MJ.** Sprint interval and traditional endurance training induce
662 similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation
663 in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R236–R242,
664 2008.
- 665 45. **Rognmo O, Bjørnstad TH, Kahrs C, Tjønnå AE, Bye A, Haram PM,**
666 **Stølen T, Slørdahl SA, Wisløff U, Bjørnstad TH, Tjønnå AE, Stølen T,**
667 **Slørdahl SA, Wisløff U.** Endothelial function in highly endurance-trained
668 men: effects of acute exercise. *J Strength Cond Res* 22: 535–542, 2008.
- 669 46. **Rooyackers JM, Berkeljon D a, Folgering HTM.** Eccentric exercise training
670 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Rehabil Res* 26:
671 47–49, 2003.
- 672 47. **Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT.**
673 Potassium and ventilation during positive and negative work in patients with
674 chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol* 17: 475–485, 1997.
- 675 48. **Rush JW, Laughlin MH, Woodman CR, Price EM.** SOD-1 expression in
676 pig coronary arterioles is increased by exercise training. *Am J Physiol Heart*
677 *Circ Physiol* 279: H2068–H2076, 2000.
- 678 49. **Rush JWE, Turk JR, Laughlin MH.** Exercise training regulates SOD-1 and
679 oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*
680 284: H1378–H1387, 2003.
- 681 50. **Sossdorf M, Otto GP, Claus RA, Gabriel HH, Lösche W.** Release of pro-
682 coagulant microparticles after moderate endurance exercise. *Platelets* 21: 389–
683 391, 2010.
- 684 51. **Sossdorf M, Otto GP, Claus RA, Gabriel HHW, Lösche W.** Cell-derived

- 685 microparticles promote coagulation after moderate exercise. *Med Sci Sports*
686 *Exerc* 43: 1169–1176, 2011.
- 687 52. **Stacy MR, Bladon KJ, Lawrence JL, McGlinchy SA, Scheuermann BW.**
688 Serial assessment of local peripheral vascular function after eccentric exercise.
689 *Appl Physiol Nutr Metab* 38: 1181–1186, 2013.
- 690 53. **Sugawara J, Tanabe T, Miyachi M, Yamamoto K, Takahashi K, Iemitsu**
691 **M, Otsuki T, Homma S, Maeda S, Ajisaka R, Matsuda M.** Non-invasive
692 assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans:
693 Comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography
694 method. *Acta Physiol Scand* 179: 361–366, 2003.
- 695 54. **Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA,**
696 **Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ.** Assessment of
697 flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological
698 guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300: H2–H12, 2011.
- 699 55. **Thijssen DHJ, de Groot PCE, Smits P, Hopman MTE.** Vascular adaptations
700 to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiol (Oxf)* 190: 221–228,
701 2007.
- 702 56. **Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala M V,**
703 **Dhillon B, Weisel RD, Li R-K, Mickle DAG, Stewart DJ.** A self-fulfilling
704 prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits
705 angiogenesis. *Circulation* 106: 913–919, 2002.
- 706 57. **Vion A-C, Ramkhelawon B, Loyer X, Chironi G, Devue C, Loirand G,**
707 **Tedgui A, Lehoux S, Boulanger CM.** Shear stress regulates endothelial
708 microparticle release. *Circ Res* 112: 1323–1333, 2013.

- 709 58. **Vogt M, Hoppeler HH.** Eccentric exercise: mechanisms and effects when
710 used as training regime or training adjunct. *J Appl Physiol* 116: 1446–1454,
711 2014.
- 712 59. **Walsh B, Tonkonogi M, Malm C, Ekblom B, Sahlin K.** Effect of eccentric
713 exercise on muscle oxidative metabolism in humans. *Med Sci Sport Exerc*
714 *Sport Exerc* 33: 436–441, 2001.
- 715 60. **Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O’Driscoll GJ, Taylor**
716 **RR, Green DJ.** Exercise training improves conduit vessel function in patients
717 with coronary artery disease. *J Appl Physiol* 95: 20–25, 2003.
- 718 61. **Zahnd G, Orkisz M, Sérusclat A, Moulin P, Vray D.** Evaluation of a
719 Kalman-based block matching method to assess the bi-dimensional motion of
720 the carotid artery wall in B-mode ultrasound sequences. *Med Image Anal* 17:
721 573–585, 2013.
- 722 62. **Zahnd G, Orkisz M, Sérusclat A, Moulin P, Vray D.** Simultaneous
723 extraction of carotid artery intima-media interfaces in ultrasound images:
724 assessment of wall thickness temporal variation during the cardiac cycle. *Int J*
725 *Comput Assist Radiol Surg* 9: 645–658, 2014.
- 726

727 **Table 1** Haemodynamic and blood biochemical responses to continuous concentric or eccentric exercise in healthy males in recovery

		Time		
		PRE	POST 5 MIN	POST 40 MIN
Heart rate (bpm)	Concentric	58.5 ± 7.6	104.2 ± 9.2	*
	Eccentric	61.7 ± 8.8	117.4 ± 19.0	*
Cardiac Output (L·min⁻¹)	Concentric	7.6 ± 1.2	14.1 ± 1.8	*
	Eccentric	7.9 ± 1.4	14.4 ± 2.7	*
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	Concentric	80 ± 13	93 ± 13	*
	Eccentric	73 ± 10	102 ± 9	*
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	Concentric	118 ± 19	141 ± 21	*
	Eccentric	109 ± 14	145 ± 13	*
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	Concentric	59 ± 9	68 ± 10	*
	Eccentric	54 ± 7	77 ± 8	*
Norepinephrine (pg·ml⁻¹)	Concentric	184.1 ± 61.4	536.5 ± 144.7	*
	Eccentric	217.0 ± 139.5	642.5 ± 301.8	*
C-reactive protein (pg·ml⁻¹)	Concentric	2.1 ± 2.4	2.0 ± 2.5	
	Eccentric	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.9	
Interleukin 1β (pg·ml⁻¹)	Concentric	2.1 ± 3.6	2.2 ± 3.7	
	Eccentric	2.0 ± 3.2	2.0 ± 3.4	

728 Data are mean ± SD. * indicates a significant difference from PRE under the same conditions.

729

730 **Table 2** Vascular endothelial function parameters prior to, at 5 and 40 minutes of recovery from continuous concentric or eccentric cycling exercise.

		Time		
		PRE	POST 5 MIN	POST 40 MIN
Shear Rate AUC_{30s} x 10³ (s⁻¹)	Concentric	54.7 ± 9.9	58.6 ± 17.8	49.7 ± 11.4
	Eccentric	54.4 ± 9.4	56.6 ± 13.6	46.5 ± 13.0
Baseline Diameter (mm)	Concentric	4.6 ± 0.7	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.7
	Eccentric	4.6 ± 0.7	4.7 ± 0.6	4.7 ± 0.7
Absolute change in diameter (mm)	Concentric	0.21 ± 0.14	0.22 ± 0.08	0.27 ± 0.19
	Eccentric	0.23 ± 0.08	0.20 ± 0.16	0.11 ± 0.13 ^{†*}

731 Data are mean ± SD. * indicates a significant difference from PRE under the same conditions and † indicates a significant difference between
 732 conditions at the same time point.

733

734

735 **FIGURE LEGENDS**

736 **Figure 1** Gating strategy to enumerate endothelial and platelet derived microvesicles.

737 A) Calibration beads were used to delineate the upper size limit of events within a
738 forward and side scatter plot. B) After identification of spherical events by assessing
739 their aspect ratio (>0.7 , not shown) microvesicles are gated as events within the MV
740 gate which excludes large particles. C) Microvesicles exhibit low side scatter intensity
741 and moderate fluorescence of the conjugated and are enumerated within this gate.

742

743 **Figure 2** Flow mediated dilation (FMD) of the brachial artery before and at 5 and 40
744 minutes post concentric or eccentric continuous cycling matched for aerobic power
745 output. A) is the relative FMD and B) is the absolute FMD. * indicates a significant
746 difference ($p<0.05$) from baseline within the same condition and † indicates a
747 significant difference between conditions at the same time point ($p<0.05$).

748

749 **Figure 3** A) Average and B) retrograde blood velocities measured in the basal
750 condition at the brachial artery before and at 5 and 40 minutes post concentric or
751 eccentric continuous cycling matched for aerobic power output. C) peak anterograde
752 hyperaemia and D) average 30s hyperaemic response upon cuff release following 5
753 minutes of distal brachial artery occlusion. * indicates a significant main effect for
754 time from baseline ($p<0.05$).

755

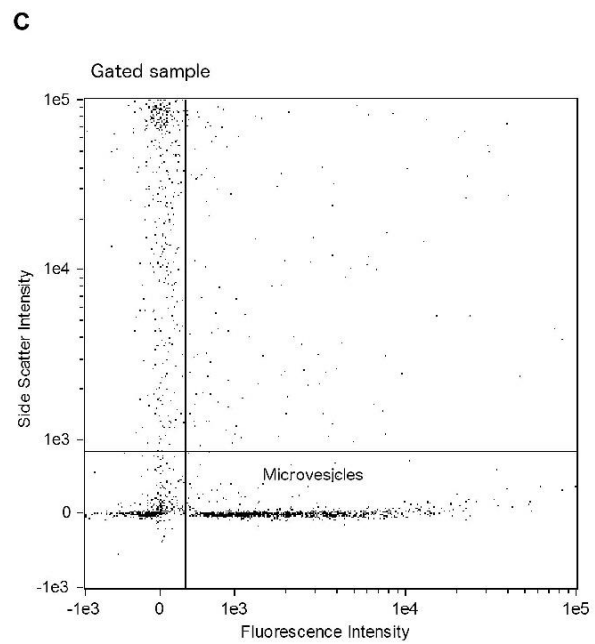
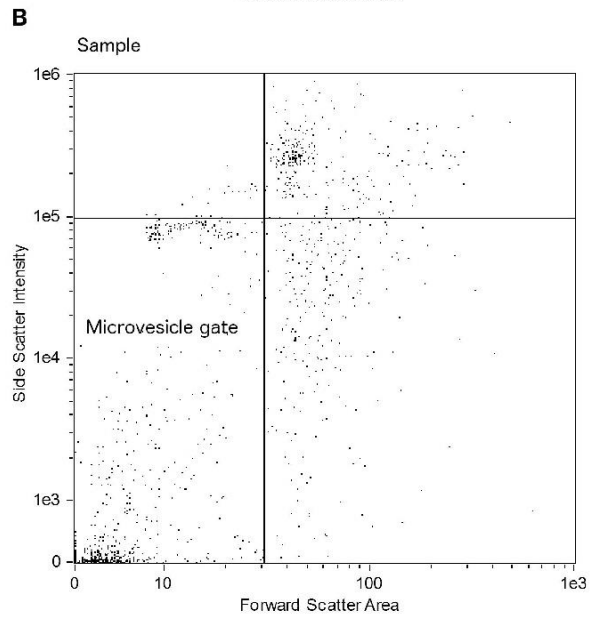
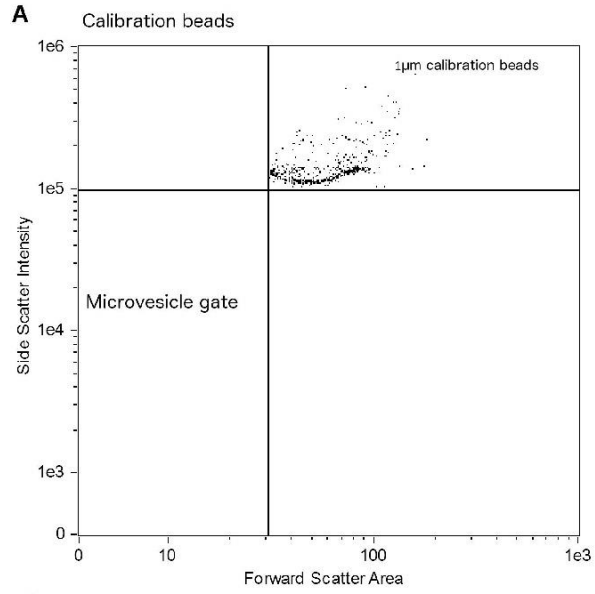
756 **Figure 4** A) platelet and B) endothelial plasma microvesicle (MV) concentrations
757 before and at 5 and 40 minutes post concentric or eccentric continuous cycling
758 matched for aerobic power output. * indicates a significant main effect for time from
759 baseline ($p<0.05$).

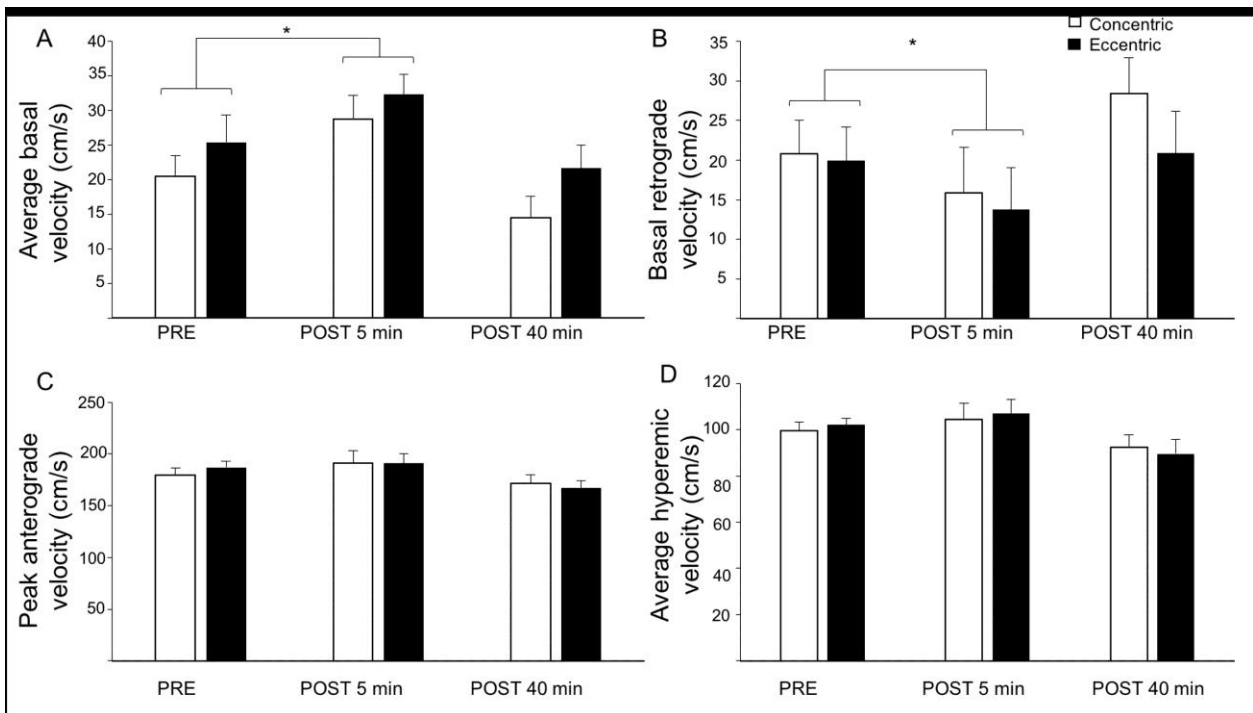
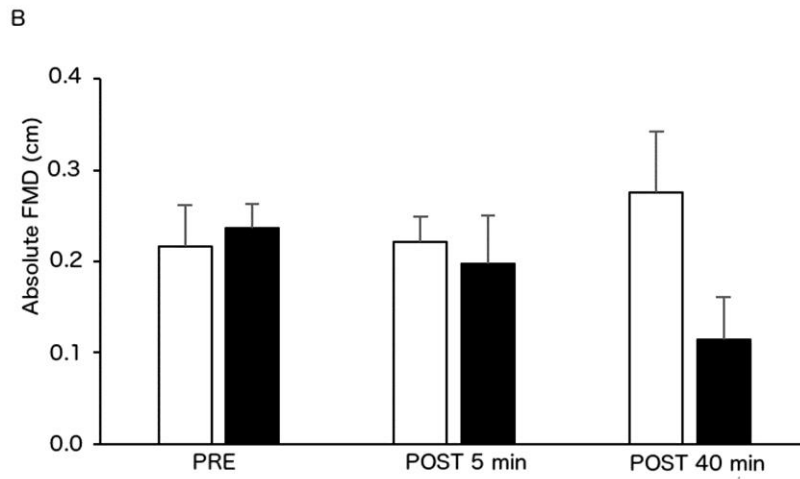
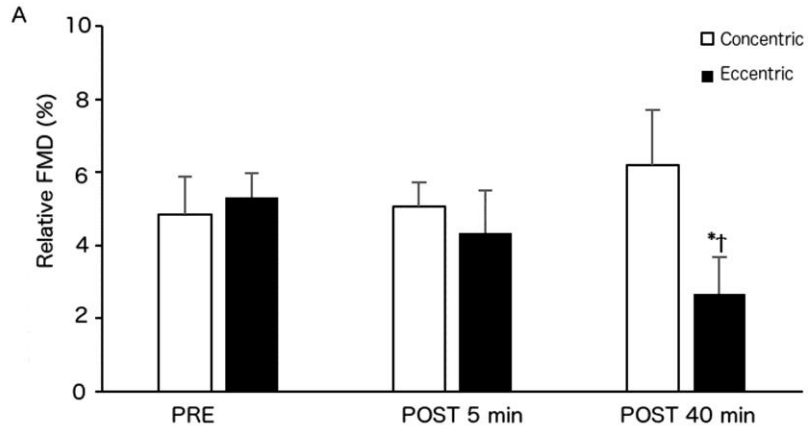
760

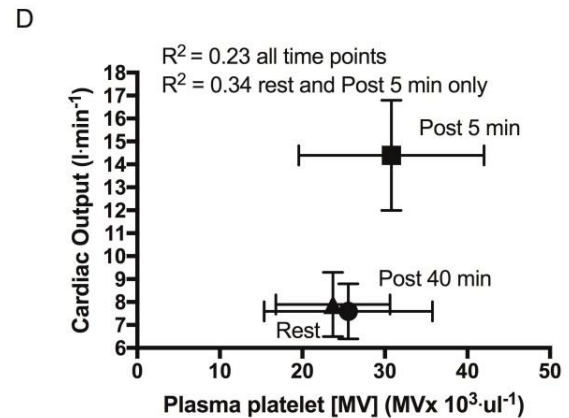
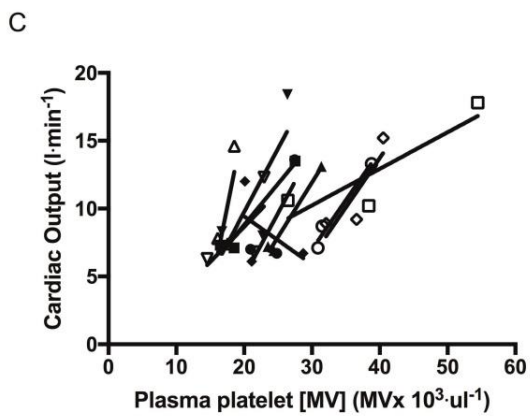
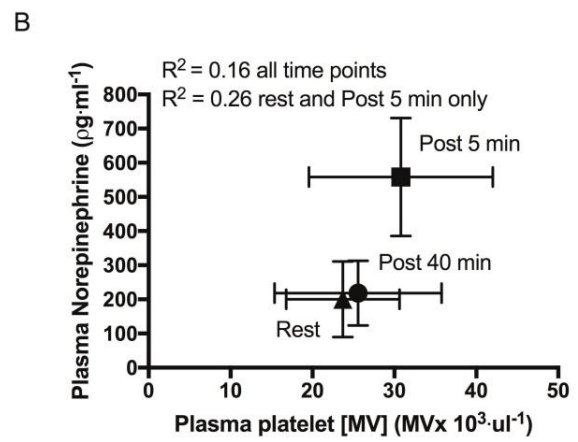
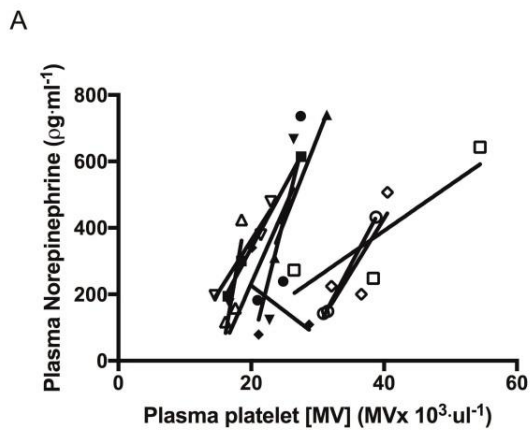
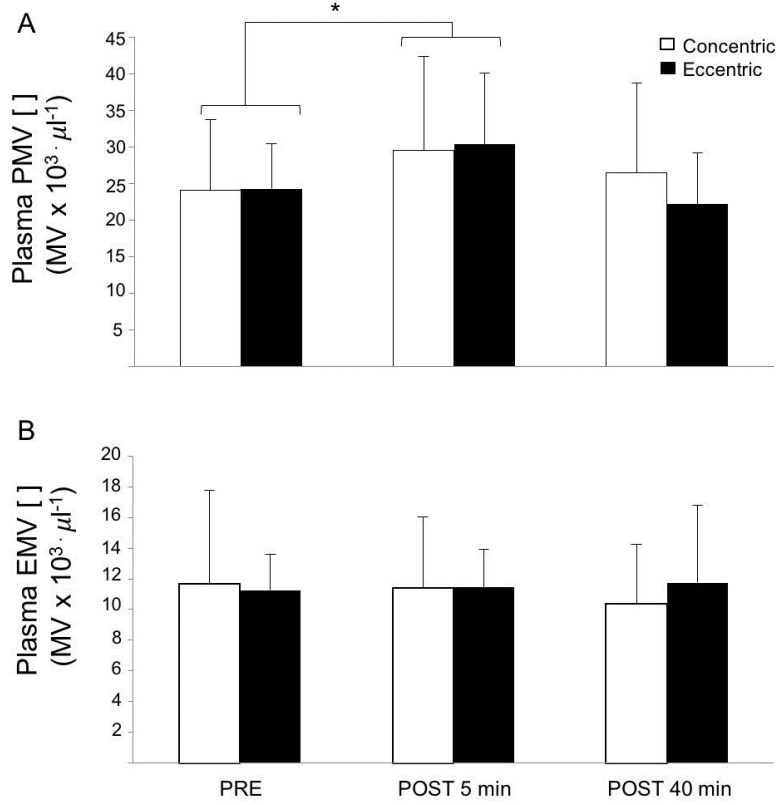
761 **Figure 5** A) Individual participant regressions (different symbols for each participant)
762 of plasma platelet microvesicle (MV) concentrations and circulating norepinephrine
763 and B) time point averages. C) Individual participant regressions (different symbols
764 for each participant) of plasma platelet microvesicles (MV) concentrations and
765 cardiac output and D) time point averages.

766

767







3.4. Étude n°2c : Désoxygénation musculaire similaire malgré une contrainte cardio-vasculaire supérieure durant le pédalage excentrique versus concentrique à faible intensité

Introduction

L'exercice excentrique en endurance suscite un intérêt croissant chez les patients dont la capacité d'exercice est limitée. La désoxygénation musculaire contribue à l'apparition de fatigue musculaire et donc limite la tolérance à l'exercice. Or, l'exercice excentrique nécessite une tension musculaire supérieure à celle requise au cours de l'exercice concentrique pour atteindre un \dot{Q}_c équivalent. Dans ce contexte nous avons souhaité étudier le profil d'oxygénation musculaire durant le pédalage excentrique en endurance en lien avec les réponses cardio-vasculaires et métaboliques.

Méthodes

Douze volontaires sains ont réalisé, dans un ordre randomisé, 2 sessions de pédalage de 45 minutes, concentrique et excentrique. La puissance était ajustée de manière à obtenir la même FC cible entre les 2 sessions durant les 5 premières minutes, puis laissée constante pour le reste de la session. Les variables cardio-vasculaires et métaboliques, et l'oxygénation musculaire (NIRS) ont été mesurées en continu au cours de chaque session.

Principaux résultats

La concentration en lactates, $\dot{V}O_2$, \dot{Q}_c et la PAS sont équivalentes entre les 2 modalités. La FC, similaire en début d'exercice, dérive et devient significativement plus élevée en fin d'exercice excentrique (+10 bpm par rapport au concentrique) alors que le VES tend à être plus faible. Ces observations suggèrent un stress cardiaque plus important, en lien avec l'augmentation des résistances périphériques observées.

Les réponses musculaires en termes d'oxygénation sont similaires entre pédalage excentrique et concentrique de faible intensité aérobie, malgré une tension musculaire plus importante (puissance mécanique 2,5 fois plus élevée) au cours de l'exercice excentrique.

Un article est en préparation à partir des résultats de l'étude n°2c : Challenging cardiac activity but similar muscular deoxygenation during low-intensity eccentric vs. concentric cycling.

Challenging cardiac activity but similar muscular deoxygenation during low-intensity eccentric vs. concentric cycling

Alicia González Represas¹, Laurie Isacco², Mark Rakobowchuk³, Ophélie Ritter^{4,5}, Malika Bouhadd^{2,6}, Bruno Degano^{2,6}, Davy Laroche⁷, Nicolas Tordi⁴, Laurent Mourot⁴

¹ Department Functional Biology and Health Sciences, Univ. of Vigo, Spain.

² EA 3920 Prognostic markers and regulatory factors of cardiovascular diseases and Exercise Performance, Health, Innovation platform, Univ. of Bourgogne Franche-Comté, France

³ Department of Biological Sciences, Faculty of Science, Thompson Rivers University, Canada

⁴ EA 4267 PEPITE and Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. of Bourgogne Franche-Comté, France

⁵ Cardiac and Pulmonary Rehabilitation Centre (CRCP-FC), Franche-Comté, France

⁶ Physiologie- Explorations Fonctionnelles, CHRU de Besançon

⁷ CIC-P Inserm 803, Plateforme d'Investigation Technologique, CHU de Dijon

Short-title: Muscle oxygenation during eccentric cycling

Address for correspondence

MOUROT Laurent

EA3920 Prognostic markers and regulatory factors of cardiovascular diseases and Exercise Performance, Health, Innovation platform

UFR SMP

Bâtiment Socrate - Plateforme EPSI – Bureau 245

19 rue A Paré F-25030 Besançon Cedex FRANCE

Telephone: +33 3. 63 08 23 23

e-mail: laurent.mourot@univ-fcomte.fr

Abstract (235 words)

Aim: To investigate cardiovascular-metabolic responses and muscle oxygenation profile during prolonged low-intensity eccentric exercise on a cycle ergometer.

Methods: Twelve healthy men performed two 45-min exercise sessions of concentric (CON) and eccentric (ECC) cycling in a semi-recumbent position, matched for the same heart rate at the beginning of the exercise on separate days. Oxygen uptake, heart rate, stroke volume, arterial blood pressures, systemic vascular conductance and muscle oxygenation in the right vastus lateralis were measured continuously. Venous blood lactate was determined every 15 min.

Results: Mechanical power output during ECC was ~2.5 times that of CON (210 ± 40 W vs. 82 ± 16 W). Oxygen uptake, blood lactate, cardiac output and systolic arterial pressure responses did not differ between exercises. Heart rate was similar at 5 min of each exercise bout but progressively increased during ECC and was higher at 15, 30 and 45 min of ECC compared to CON (+10 bpm), with a trend for a lower stroke volume. Diastolic and mean blood pressures were higher during ECC. No significant differences were observed in muscle oxygenation profiles.

Conclusions: Muscle oxygenation responses during prolonged low-intensity exercise were not affected by the type of muscle contraction at the same metabolic demand and cardiac output. However, ECC imposed a more prominent cardiac stress since this same cardiac output was achieved with a higher heart rate and lower stroke volume, triggered by increased systemic peripheral vascular resistance.

New & Noteworthy

For the same cardiac output, muscle oxygenation is similar during 45 min eccentric cycling despite 2.5 times higher power output than concentric exercise. As the exercise duration progresses, heart rate do not correspond in the same traditional manner (concentric exercise) to oxygen uptake nor to the same power output.

Keywords

Cardiovascular; muscle oxygenation; oxygen delivery; Near Infra-Red Spectroscopy; negative muscle work

Abbreviations

ANOVA: Analysis of variance

CON: concentric

Deoxy: deoxygenation

ECC: eccentric

NIRS: Near-infrared spectroscopy

Hb: haemoglobin

HR: heart rate

Mb: myoglobin

Oxy: oxygenation

O₂: oxygen

SD: standard deviation

tHb: total haemoglobin

TSI: tissue oxygen saturation index

$\dot{V}O_2$: oxygen uptake

INTRODUCTION

Acute endurance eccentric (ECC) exercise leads to lower metabolic costs and cardiorespiratory requirements than concentric (CON) exercise at a given mechanical power (26, 32). The specific stresses and strains on skeletal muscles, tendons, ligaments and bones due to ECC contractions confer additional benefits leading to rapid and more pronounced physiological adaptations and ultimately improved functional capacity in everyday activities or alternatively, reduced perceptual effort with the same cardiovascular stress (26, 30, 47). Currently, there is a growing interest in endurance ECC exercise training prescription amongst populations with limited exercise capacities to minimize cardiovascular and respiratory stress when exercising and/or to enhance training effects related to lower limb muscle mass and strength (4, 31, 36, 41).

Activities requiring repetitive low-force contractions rely on effective vascular function that ensures an adequate blood and O₂ supply to muscles. Prevention or limitation of the muscle O₂ desaturation that normally occurs during exercise would limit, to a certain extent, the onset of exercise-induced peripheral fatigue and thus favor prolonged exercise time and capacity (14). Using Near-infrared spectroscopy (NIRS), studies have described the impact of CON exercise modalities on muscle oxygenation and blood volume amongst healthy individuals (3, 5, 25, 29, 10, 28). To our knowledge, no study has evaluated muscle oxygenation during low-intensity endurance ECC exercises likely to be used for training purposes amongst patients with cardiovascular or respiratory disease (21). Indeed, previous studies have focused on changes occurring at the beginning of exercise (kinetic of the response), during maximal contractions (15, 18), and when delayed onset muscle soreness occurs (2, 12, 38, 48). Even the central cardiorespiratory responses to ECC exercise have only been studied during exercises of relatively short duration (maximum 20 min; Refs 16, 17, 30). Muscle oxygenation and muscle O₂ extraction are linked with quadriceps muscle fatigue (8). Thus, improved understanding of the changes related to local muscle oxygenation is required to correctly prescribe ECC exercise as cardiorespiratory training.

Therefore, the purpose of this study was to investigate the muscle oxygenation profile during prolonged low-intensity eccentric exercise on a cycle ergometer, and to study the relationship between oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), cardiac output and the NIRS variables. At a similar cardiac output, we anticipated a reduction in muscle oxygen saturation during ECC compared to CON since ECC is usually associated with higher muscle tension (26).

MATERIAL AND METHODS

Participants

Twelve healthy men (Mean \pm SD, age: 29.2 ± 6.6 years, body mass: 76.3 ± 11.3 kg, height 180.0 ± 8.2 cm; $\dot{V}O_2$ max: 50.2 ± 8.9 mL/min/kg) volunteered to participate in the study. Participants were screened prior to testing and the exclusion criteria included: smoking, current medication and presence of apparent cardiovascular or metabolic disease. They were moderately trained in generally aerobic modalities (2 to 4 trainings per week) and did not participate in other activities comprised of a substantial eccentric component for at least 6 months prior to the beginning of the study (running was tolerated except when it involved prolonged downhill running and if lesser than 3h per week). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. All procedures performed in the studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (CPP Est I; RCB number 2014-A00501-46) and with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki.

Procedures

This study took place in the University Hospital of Besançon (CHRU Jean Minjoz, France) in a temperature, pressure and humidity controlled room (20°C , 765 mmHg, 50% of relative humidity). Participants attended the hospital on three different occasions: a baseline visit and two experimental sessions during which an ECC or a CON 45-min cycling exercise was performed. The sessions were separated by a month due to the potential delayed onset muscle soreness and long-term protective repeated bout effect triggered by ECC exercise (26). No familiarization session was performed. Even though this has been done previously (16), the best procedure is not known. However, a control panel screen gave continuous visual feedback of torque developed by each participant and a low cadence (30 rpm) was used since performing high velocity eccentric contractions requires a high degree of coordination. The order of the experimental trials was randomized and each trial took place at the same time of the day. Participants were instructed to abstain from alcoholic beverages and strenuous physical activity 48 hours before their visits and from stimulant (coffee, tea, and energizing drink) beverages and food 4 hours preceding exercises. Prior to the second experimental visit participants ate a standardized meal (55% carbohydrates, 30% lipids and 15% proteins), which was replicated prior to the third visit and consumed at the same standard time (4 hours) prior to testing.

Baseline visit: Incremental maximal cycling exercise test

Body weight was measured with a digital scale (resolution 0.1 kg) and barefoot standing height was assessed to the nearest 0.1 cm with a wall-mounted stadiometer.

Participants exercise cardiopulmonary capacities were first assessed during the inclusion visit using an incremental maximal cycling exercise test performed on an electronically braked ergometer (Excalibur Sport, Lode, Groningen, Netherlands). After a steady-state resting period, a 3-min warm-up was conducted at 50W, and the load was increased by 25W every minute until exhaustion. Pulmonary gas exchanges and heart rate (HR) were continuously monitored (Ultima™ Series and Breeze™ software, Medgraphics, St Paul, Minnesota, USA).

Concentric and eccentric sessions

Both ECC and CON sessions were performed at 30 rpm. ECC and CON session work rates were determined to elicit a similar cardiac output and heart rate at the beginning of exercise (first 5-min) (32), and then power remained stable throughout the remainder of the exercise bout. To be sure subjects were within the low-intensity exercise domain, we chose intensity below the first ventilatory threshold (~ 33% of the maximal oxygen uptake). The anaerobic contribution was evaluated by determining blood lactate concentration at rest and every 15 min during exercise (Lactate Pro, Arkray, Kyoto, Japan).

Material and analysis

Ergometers

The eccentric ergometer was a semi-recumbent prototype (developed by University Hospital Center of Dijon and TMS)⁹ driven by an asynchronous motor which enabled different pedaling frequencies. In order to ensure comparable hemodynamic effects during cycling, we also used a semi-recumbent concentric ergometer (Excite+ - recline, Technogym SpA, Cesena, Italy).

Cardiovascular and respiratory evaluations

Exercise responses were recorded continuously for each exercise modality during rest (baseline) and exercise. $\dot{V}O_2$ was measured using open circuit spirometry (Vmax Encore 29C technology, SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA) calibrated prior to each trial according to

the manufacturer's instructions recommendations using precision calibration gases and a 3-L volume syringe.

HR was measured via a 3 lead electrocardiograph. Signals were digitized and stored via a data acquisition system (PL3008 PowerLab 8/30, ADInstruments, Colorado Springs, CO) and software (LabChart 7, ADInstruments). Cardiac output, stroke volume, mean, systolic, and diastolic blood pressures were estimated non-invasively using the model flow method (Nexfin BMEYE, Amsterdam, The Netherlands). This device used a photoplethysmographic cuff that was placed on the third finger of the right hand. It was validated previously at low exercise intensities similar to those used in the present study (45). Systemic vascular conductance was estimated from the ratio between cardiac output and mean arterial pressure. Based on the Fick equation, arterio-venous difference was calculated from the ratio between pulmonary $\dot{V}O_2$ and cardiac output.

Muscle oxygenation in the right vastus lateralis was continuously monitored using a wireless NIRS apparatus (Portamon, Artinis, Medical System, Zetten, the Netherlands). NIRS is a non-invasive optical technique capable of continuous monitoring of intramuscular oxygenation (29) by monitoring oxygenation and deoxygenation of haemoglobin (Hb) (46). The reproducibility, reliability and sensitivity of NIRS measurements for evaluating muscle oxygenation levels as well as the methodology for its application have previously been documented (35, 40, 42, 49). The NIRS device used here was a two-wavelength, continuous-wave system, which simultaneously used the modified Beer-Lambert and spatially resolved spectroscopy methods. Changes in tissue oxy-Hb/myoglobin (Mb) concentration (oxy-[Hb+Mb]), deoxy-[Hb+Mb], and total Hb (tHb) were measured using the differences in absorption characteristics of light at 750 and 850 nm. The photodiodes detect changes in the transmission of radiation as a function of time, distance, and wavelength. Values for oxy-[Hb+Mb], deoxy-[Hb+Mb], and tHb, reported as a change from baseline (30-s averaging before each test) in micromolar units (μM), are thus considered as "arbitrary units". As the deoxy-[Hb+Mb] signal can be regarded as being essentially blood volume independent during exercise, the method was assumed to be a reliable estimator of changes in intramuscular oxygenation status and O_2 extraction in the area of interrogation. In the Portamon device an absolute measure of tissue oxygen saturation (TSI, %) can be derived according to the equation: $\text{HbO}_2/\text{tHb} \times 100$ (7).

The device was positioned on the belly of the vastus lateralis muscle, midway between the greater trochanter of the femur and the lateral femoral epicondyle. Optodes were taped to the skin using adhesive strapping to avoid any movement during the exercise tests and covered with bandages to avoid light contamination. All subjects reported that the device was comfortable to wear, and did not restrict their movements in any way. It has been recently shown that quadriceps muscle oxygenation is non-uniform during exercise (39), so precise and consistent optode placement was crucial. To optimize standardization of the localization of the NIRS device, the same individual prepared all of the subjects and a mark on the skin allowed accurate repositioning of the sensor.

Statistics and data analyses

Measures were carried out continuously during rest and cycling periods. Data were averaged over 5 min at baseline (rest), 5, 15, 30 and 45 min of both CON and ECC exercises.

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Data analysis was conducted using SigmaStat (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA). A Two Way Repeated Measures ANOVA (Two Factor Repetition, time vs. contraction mode) was applied with equal variance test, to assess differences between (CON vs. ECC) and within (Baseline, 5 min, 15 min, 30 min and 45 min) exercises having first checked using the Shapiro-Wilk test that there was no evidence to suggest that these changes violated normality. The Holm-Sidak procedure was applied to perform post-hoc pair-wise comparisons. Finally, relationships between NIRS variables, pulmonary $\dot{V}O_2$, cardiac output and arterio-venous difference were determined using a within-subject repeated-measures multiple regression (6).

RESULTS

Overall, metabolic responses (see $\dot{V}O_2$ and blood lactate concentrations in Table 1) to the eccentric and concentric exercise bouts were not different (mean $\dot{V}O_2$ of 35.4 ± 1.6 and 32.7 ± 1.9 % of maximal $\dot{V}O_2$). To reach similar $\dot{V}O_2$ values, participants were required to perform the eccentric exercise at ~ 2.5 times the mechanical power output of the concentric exercise (210 ± 40 W vs. 82 ± 16 W).

Cardiac output, arterio-venous O_2 difference, stroke volume and systolic arterial pressure responses did not differ significantly between conditions (Table 1) with substantial increases from rest, but no substantial alterations during the course of the 45 min exercise sessions ($p > 0.05$). HR was similar between CON and ECC at 5 min of exercise (significantly increased

compared with baseline) and yet remained stable throughout CON exercise. Conversely, HR significantly increased after 15 min of ECC exercise and was significantly higher at 15, 30 and 45 min of ECC compared to CON exercise (+10 bpm). The mean and diastolic blood pressure time courses displayed bell-shaped curves, with significant increases at the beginning of exercise and then progressive decreases without reaching baseline values. This trend was observed during both ECC and CON exercises with significantly higher values (+10 mmHg) during ECC compared to CON at all time points during exercise. The systemic vascular conductance increased in both CON and ECC exercises compared to baseline and was higher during CON than ECC at 5, 15, 30, and 45 min.

The peripheral responses (TSI, oxy-[Hb+Mb], deoxy-[Hb+Mb], and tHb) did not significantly differ between the conditions (Figure 1). TSI was significantly lower at 15, 30 and 45 min of exercise than at rest and 5 min of exercise. There was no significant difference between rest and 5 min of exercise. Oxy-[Hb+Mb], deoxy-[Hb+Mb] values were significantly increased at 15, 30 and 45 min compared to rest, without significant difference between 5 min of exercise and rest.

Finally, we did not find any correlation between the NIRS variables and $\dot{V}O_2$ or cardiac output during concentric and eccentric cycling exercise. No significant relationship was found between deoxy-[Hb+Mb] and arterio-venous difference ($r=0.189$).

DISCUSSION

In the present study, we investigated the cardiorespiratory and muscle oxygenation responses during a low-intensity cycling exercise of 45 min performed with eccentric contractions, compared to concentric exercise matched for the same cardiac output at the beginning of the exercise.

In contrast to previous studies comparing acute ECC and CON exercises (17, 16), power output was adjusted to elicit a similar cardiac output and heart rate during the first 5 min of both CON and ECC exercises (32). Since HR is often used as the method to estimate effort, understanding these responses has practical applications in training and/or rehabilitation management amongst healthy subjects as well as patients. During the remaining 40 min, the power output was maintained. ECC exercise required producing ~ 2.5 times the mechanical power output reached during CON exercise (26) to achieve the same cardiac output and metabolic demand, as demonstrated by similar $\dot{V}O_2$ and blood lactate concentrations. These

variables remained stable over the 45 min of exercise (i.e. did not change as long as the power output remained stable).

Conversely, the HR pattern was different. As mentioned, HR was similar at the beginning (5 min) of the two exercises. During the remaining 40 min of the CON exercise, it did not change, in accordance with the similar power output and metabolic demand. But a clear drift in HR occurred during the progression of ECC exercise, leading to a significantly higher HR during ECC compared to CON exercise after 15 min. As the cardiac output did not change, this implies a reduced stroke volume that was not mentioned in previous reports dealing with cardiovascular responses to ECC exercise in healthy subjects (16, 17, 30).

Together with the higher HR and power output, we observed significantly higher mean and diastolic blood pressures during ECC. This suggested increased systemic peripheral vascular resistances compared to CON and likely explain why stroke volume was reduced as the exercise was prolonged (increased afterload). This is also in accordance with the low pedalling velocity used in this study (30 rpm) which implies higher muscular forces for a given power output than when higher pedalling frequencies are used. The short duration of the exercises performed in previous studies (6 to 20 min; Refs 16, 17, 30) might not have been long enough to impede stroke volume as our longer exercise did in healthy subjects.

This observation has important repercussions for the management of exercise intensity for training purposes because a given HR will not correspond in the same traditional manner to $\dot{V}O_2$ in ECC and CON exercises nor to the same power output as the exercise duration progresses. Indeed, exercising at a similar HR actually leads to lower $\dot{V}O_2$ in ECC than in CON exercises and for the same power output ECC exercise durations longer than 15 min triggered an upward drift in HR. It is not clear why HR was higher during ECC exercise, but this might be associated with the reduced stroke volume and associated increased sympathetic tone observed during ECC exercise (16).

An enhanced sympathetic drive is mainly vasoconstrictive within the working muscles, theoretically impairing muscle blood flow. However, at submaximal exercise such as in the present study, this vasoconstrictive influence is counteracted by the release of local factors (i.e., H^+ , P_i , K^+ , prostaglandins, adenosine, nitric oxide, ATP), inducing functional sympatholysis (43). Accordingly, we observed elevated systemic vascular conductance during both CON and ECC compared to rest. However, we also observed that systemic vascular conductance was significantly lower during ECC compared to CON exercise suggesting greater sympathetic activity or a reduced functional sympatholysis.

Based on similar $\dot{V}O_2$ and blood lactate values, CON and ECC exercises were performed at near-identical metabolic demands. Therefore differences in systemic vascular conductance responses likely arise from the large difference in power output and therefore in mechanical torque and muscle tension. Large muscle tensions are thought to activate peripheral mechanoreceptors leading to sympathetic activation (23). Thus, a higher sympathetic activity with comparable metabolic activity could lead to an attenuated increase in systemic vascular conductance during ECC. This is in accordance with previous research during which blood flow was reduced with increasing contraction force (27), but this needs to be confirmed.

A reduction in systemic vascular conductance at a similar metabolic demand has been associated with reduced muscle oxygen saturation (19, 44). Thus, a reduction in muscle oxygen saturation would have been hypothesised during ECC compared to CON. However, our results showed similar NIRS responses throughout CON and ECC exercises.

Decreases in oxygen saturation occur gradually in proportion to increases in work rate and is a rapid phenomenon as the kinetics of tissue deoxygenation are completed by ~60 s for CON exercise below the lactate threshold (10). In the present study, we did not observe a significant decrease in oxygen saturation (TSI) at 5 min, while it was observed after 15 min of exercise. One explanation for this late desaturation could be a rightward shift of the oxy-haemoglobin dissociation curve as a consequence of acidosis (25). However, this is unlikely based on the low and unchanged $\dot{V}O_2$ and blood lactate concentrations throughout the two exercise modes. A likely explanation is a rightward shift of the oxy-haemoglobin dissociation curve derived from increased muscle temperature (22). Although we did not measure central or peripheral temperature, the similar energy expenditure between exercises and the finely controlled environment suggests body temperature would rise at a similar rate under both conditions. An indirect estimate could be obtained with the tHb index. Indeed, tHb increased during exercise indicating a gradual increase in blood volume in the active muscles. But this muscle oxygenation signal could be “contaminated” by an increased volume of oxygenated blood in the skin, a consequence of cutaneous vasodilation for thermoregulatory purposes (10, 34). Even with this possible error in the tHb signal, the tHb responses in the present study were identical across both ECC and CON suggesting that muscle temperature likely increased similarly and the de-oxygenation was also similar when exercise was matched for metabolic rate.

Deoxy-[Hb+Mb] is believed to be a reflection of microvascular O₂ extraction and therefore is proportional to arterio-venous O₂ difference (13, 20, 24). In the present study, no significant correlation was found between arterio-venous O₂ difference calculated from pulmonary $\dot{V}O_2$ and cardiac output and deoxy-[Hb+Mb]. This absence of correlation can be explained by the fact that a mismatch exists between what is calculated from systemic measurements (i.e., pulmonary $\dot{V}O_2$, cardiac output and blood pressure) and the peripheral evaluation with NIRS data that are known to reflect changes in oxygenation at the level of small blood vessels, capillaries, and intracellular sites of O₂ transport and uptake (35). Indeed, it is possible that the adjustment of muscle blood flow in the microcirculation of active skeletal muscles may differ from that measured in systemic conduit arteries (33).

Deoxy-[Hb+Mb] reflects the balance between O₂ delivery and O₂ consumption. In the same way, during CON and ECC we observed a significant increase in deoxy-[Hb+Mb] after 15 min of exercise until its termination. It suggests that the O₂ consumption increased more than O₂ delivery (1, 20), yet was similar across exercise modes. Since the mechanical power output was greater during ECC than CON, it implies the muscles used relatively less oxygen with eccentric contractions than with concentric contractions. Thus, these results support previous work showing that muscle metabolic efficiency is greater during ECC than CON contractions (37).

We already mentioned that a given HR will not correspond to the same $\dot{V}O_2$ in ECC and CON exercises. We can further elaborate from the present study that the metabolic energy used per unit of mechanical energy output is also different. Again, this has important repercussions for the management of exercise intensity for training purpose, also because the greater force per activated cross bridge during ECC than CON contractions may well be the cause of damage to the muscle fibres and/or extracellular matrix (11).

In the present study, no habituation phase was conducted before the ECC exercise, contrary to what has been done previously (16, 17). ECC cycling is unusual, and a low level of coordination could lead to inappropriate power production and hence inappropriate cardiovascular responses. However, we believe this may be limited here as both a low pedalling frequency and continuous feedback of the actual power to the participant were used. Also, the use of the Nexfin with a cuff placed around a finger could have biased our evaluation of cardiac output and blood pressure, as a higher hand grip could be hypothesized during ECC exercise. This may have been limited due to the low power output used in this study and special

attention to the hand activity. However, additional studies are required to confirm the results obtained with other methods (impedance or CO₂ rebreathing for CO, brachial measurement for BP) and with an extended habituation phase. Moreover, a wider range of pedalling velocity and power output should also be evaluated.

In the present study we have matched the heart rate as heart rate is used to set exercise intensities in the applied setting. In addition, this type of matching was used by LaStayo et al. (2000) when they compared CON and ECC exercise training. This matching took place at the beginning of the exercise and two clear different heart rate trends were observed thereafter. Additional studies are also required to compare ECC and CON exercise when match for an overall similar cardiac work.

Perspectives

The acute responses to eccentric exercise of similar duration to those used in training program have not been well defined. The present study is one of the first to show that ECC cycling of a low-intensity challenges the cardiovascular system. Further training studies will be required to determine whether potential deleterious aspects would be overcome by positive effects of training. Also, patients often have different responses than healthy participants to training suggesting that both the acute and chronic effects of exercise should be evaluated in specific patients with cardiovascular diseases. Finally, since ECC cycling is a unique movement, it will be important to determine an appropriate familiarisation procedure to limit potential muscle soreness during initial training sessions.

CONCLUSIONS

The main finding of the present study was that the muscle oxygenation responses during prolonged low-intensity exercise were not affected by the type of muscle contraction (i.e. that muscle oxygenation responses were similar during ECC and CON cycling exercises).

As well there was a discrepancy between indexes of circulation calculated from systemic measurements (i.e., from pulmonary $\dot{V}O_2$, cardiac output and blood pressure) and NIRS-derived indexes of blood flow (through tHB) and arterio-venous O₂ difference (through deoxy-[Hb+Mb]). Thus care should be taken when interpreting the NIRS variables. Finally, since the pattern of HR and muscle metabolic efficiency appeared different between ECC and CON, we stress the importance of a thorough evaluation of the cardiovascular effects of ECC

exercise and of the management of exercise intensity before using this modality for training purpose with patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Exercise Performance Health Innovation platform (Franche-Comté University, Besançon, France) and the Physiology – Functional explorations unit of Besançon teaching hospital (CHRU Jean Minjoz, Besançon, France). The authors wish to thank participants for their time and cooperation and the Physiology – Functional explorations unit staff for their valuable help in this study.

The authors would like to thank the participants involved in this study for their participation, enthusiasm, and cooperation and Davy Laroche and Nicolas Babault for technical assistance. This work was supported by the French Ministry of National Education, of Research and of Technology (EA3920 and EA4267) and a research grant to MR awarded by The Physiological Society.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. **Adami A, Pogliaghi S, De Roia G, Capelli C.** Oxygen uptake, cardiac output and muscle deoxygenation at the onset of moderate and supramaximal exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 111: 1517–1527, 2011.
2. **Ahmadi S, Sinclair PJ, Foroughi N, Davis GM.** Monitoring muscle oxygenation after eccentric exercise-induced muscle damage using near-infrared spectroscopy. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme* 33: 743–752, 2008.
3. **Belardinelli R, Barstow TJ, Porszasz J, Wasserman K.** Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 27: 512–519, 1995.
4. **Besson D, Joussain C, Gremeaux V, Morisset C, Laurent Y, Casillas J-M, Laroche D.** Eccentric training in chronic heart failure: feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann Phys Rehabil Med* 56: 30–40, 2013.
5. **Bhambhani Y, Buckley S, Susaki T.** Muscle oxygenation trends during constant work rate cycle exercise in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 31: 90–98, 1999.
6. **Bland JM, Altman DG.** Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects. *BMJ* 310: 446, 1995.
7. **Buchheit M, Laursen PB, Ahmadi S.** Effect of prior exercise on pulmonary O₂ uptake and estimated muscle capillary blood flow kinetics during moderate-intensity field running in men. *J Appl Physiol* 107: 460–470, 2009.
8. **Callewaert M, Boone J, Celie B, De Clercq D, Bourgois J.** Quadriceps muscle fatigue in trained and untrained boys. *Int J Sports Med* 34: 14–20, 2013.
9. **Casillas JM, Besson D, Hannequin A, Gremeaux V, Morisset C, Tordi N, Laurent Y, Laroche D.** Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion on the maximal capacities in chronic heart failure. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* .
10. **Chuang M-L, Ting H, Otsuka T, Sun X-G, Chiu FY, Hansen JE, Wasserman K.** Muscle deoxygenation as related to work rate. *Med Sci Sports Exerc* 34: 1614–1623, 2002.
11. **Clarkson PM, Hubal MJ.** Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr* 81: S52-69, 2002.
12. **Davies RC, Eston RG, Poole DC, Rowlands AV, DiMenna F, Wilkerson DP, Twist C, Jones AM.** Effect of eccentric exercise-induced muscle damage on the dynamics of muscle oxygenation and pulmonary oxygen uptake. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 105: 1413–1421, 2008.
13. **DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH.** Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 95: 113–120, 2003.

14. **Dempsey JA, Amann M, Romer LM, Miller JD.** Respiratory system determinants of peripheral fatigue and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 40: 457–461, 2008.
15. **Denis R, Bringard A, Perrey S.** Vastus lateralis oxygenation dynamics during maximal fatiguing concentric and eccentric isokinetic muscle actions. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol* 21: 276–282, 2011.
16. **Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C, Piquard F, Lonsdorfer J, Geny B, Mettauer B, Richard R.** Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1641-1648, 2007.
17. **Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F, Richard R.** Eccentric Cycle Exercise: Training Application of Specific Circulatory Adjustments: *Med Sci Sports Exerc* 36: 1900–1906, 2004.
18. **duManoir GR, DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH.** Kinetics of VO₂ limb blood flow and regional muscle deoxygenation in young adults during moderate intensity, knee-extension exercise. *Eur J Appl Physiol* 108: 607–617, 2010.
19. **Fadel PJ.** Noninvasive assessment of sympathetic vasoconstriction in human and rodent skeletal muscle using near-infrared spectroscopy and Doppler ultrasound. *J Appl Physiol* 96: 1323–1330, 2004.
20. **Ferreira LF, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ.** Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary O₂ uptake and near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 98: 1820–1828, 2005.
21. **Gielen S, Laughlin MH, O’Conner C, Duncker DJ.** Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis* 57: 347–355, 2015.
22. **Gilbert RD, Lis L, Longo LD.** Temperature effects on oxygen affinity of human fetal blood. *J Dev Physiol* 7: 299–304, 1985.
23. **Gladwell VF, Coote JH.** Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *J Physiol* 540: 1095–1102, 2002.
24. **Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, Quaresima V, Ferrari M, Marconi C, Cerretelli P.** Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 95: 149–158, 2003.
25. **Grassi B, Quaresima V, Marconi C, Ferrari M, Cerretelli P.** Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 87: 348–355, 1999.
26. **Isner-Horobeti M-E, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E, Richard R.** Eccentric Exercise Training: Modalities, Applications and Perspectives. *Sports Med* 43: 483–512, 2013.

27. **Kagaya A, Ogita F.** Blood flow during muscle contraction and relaxation in rhythmic exercise at different intensities. *Ann Physiol Anthropol Seiri Jinruigaku Kenkyūkai Kaishi* 11: 251–256, 1992.
28. **Kawaguchi K, Hayashi Y, Sekikawa K, Tabusadani M, Inamizu T, Onari K, Bhambhani Y.** Vastus lateralis oxygenation during prolonged cycling in healthy males. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme* 31: 48–55, 2006.
29. **Kawaguchi K, Tabusadani M, Sekikawa K, Hayashi Y, Onari K.** Do the kinetics of peripheral muscle oxygenation reflect systemic oxygen intake? *Eur J Appl Physiol* 84: 158–161, 2001.
30. **Laroche D, Joussain C, Espagnac C, Morisset C, Tordi N, Gremeaux V, Casillas J-M.** Is it possible to individualize intensity of eccentric cycling exercise from perceived exertion on concentric test? *Arch Phys Med Rehabil* 94: 1621–1627.e1, 2013.
31. **LaStayo PC, Larsen S, Smith S, Dibble L, Marcus R.** The feasibility and efficacy of eccentric exercise with older cancer survivors: a preliminary study. *J Geriatr Phys Ther* 2001 33: 135, 2010.
32. **LaStayo PC, Pierotti DJ, Pifer J, Hoppeler H, Lindstedt SL.** Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: R1282-1288, 2000.
33. **Laughlin MH, Korzick DH.** Vascular smooth muscle: integrator of vasoactive signals during exercise hyperemia. *Med Sci Sports Exerc* 33: 81–91, 2001.
34. **Maehara K, Riley M, Galassetti P, Barstow TJ, Wasserman K.** Effect of hypoxia and carbon monoxide on muscle oxygenation during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 229–235, 1997.
35. **Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR.** Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 77: 2740–2747, 1994.
36. **Meyer K, Steiner R, Lastayo P, Lippuner K, Allemann Y, Eberli F, Schmid J, Saner H, Hoppeler H.** Eccentric exercise in coronary patients: central hemodynamic and metabolic responses. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1076–1082, 2003.
37. **Muthalib M, Lee H, Millet GY, Ferrari M, Nosaka K.** Comparison between maximal lengthening and shortening contractions for biceps brachii muscle oxygenation and hemodynamics. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 109: 710–720, 2010.
38. **Nederveen JP, Major B, Paterson DH, Murias JM.** Faster VO₂ kinetics after eccentric contractions is explained by better matching of O₂ delivery to O₂ utilization. *Eur J Appl Physiol* 114: 2169–2181, 2014.
39. **Okushima D, Poole DC, Rossiter HB, Barstow TJ, Kondo N, Ohmae E, Koga S.** Muscle deoxygenation in the quadriceps during ramp incremental cycling: deep versus superficial heterogeneity. *J. Appl. Physiol.* (September 24, 2015). doi: 10.1152/jappphysiol.00574.2015.

40. **Ozyener F.** Evaluation of intra-muscular oxygenation during exercise in humans. *J Sports Sci Med* 1: 15–19, 2002.
41. **Roig M, Shadgan B, Reid WD.** Eccentric exercise in patients with chronic health conditions: a systematic review. *Physiother Can Physiothérapie Can* 60: 146–160, 2008.
42. **Sako T, Hamaoka T, Higuchi H, Kurosawa Y, Katsumura T.** Validity of NIR spectroscopy for quantitatively measuring muscle oxidative metabolic rate in exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 90: 338–344, 2001.
43. **Saltin B.** Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans: Exercise hyperaemia; magnitude and aspects on regulation. *J Physiol* 583: 819–823, 2007.
44. **Soller BR, Yang Y, Soyemi OO, Ryan KL, Rickards CA, Walz JM, Heard SO, Convertino VA.** Noninvasively determined muscle oxygen saturation is an early indicator of central hypovolemia in humans. *J Appl Physiol* 104: 475–481, 2007.
45. **Sugawara J, Tanabe T, Miyachi M, Yamamoto K, Takahashi K, Iemitsu M, Otsuki T, Homma S, Maeda S, Ajisaka R, others.** Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method. *Acta Physiol Scand* 179: 361–366, 2003.
46. **Tamura M, Oshino N, Chance B, Silver IA.** Optical measurements of intracellular oxygen concentration of rat heart in vitro. *Arch Biochem Biophys* 191: 8–22, 1978.
47. **Vogt M, Hoppeler HH.** Eccentric exercise: mechanisms and effects when used as training regime or training adjunct. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 116: 1446–1454, 2014.
48. **Walsh B, Tonkonogi M, Malm C, Ekblom B, Sahlin K.** Effect of eccentric exercise on muscle oxidative metabolism in humans. *Med Sci Sports Exerc* 33: 436–441, 2001.
49. **Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanocce V, Chance B.** Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 80: 1668–1674, 1989.

Table 1. Cardiorespiratory responses to 45 min of continuous concentric or eccentric exercise in healthy males

		Baseline	5 min	15 min	30 min	45 min
VO₂	CON	4.1 ± 1.0	16.4 ± 2.2 *	17.6 ± 2.5 *	18.0 ± 2.3 *	17.8 ± 2.6 *
(mL.min⁻¹.kg⁻¹)	ECC	4.0 ± 0.4	13.0 ± 3.5 *	18.2 ± 7.4 *§	17.0 ± 4.1 *§	16.7 ± 3.9 *§
VO₂	CON	0.32 ± 0.10	1.3 ± 0.2 *	1.3 ± 0.2 *	1.4 ± 0.2 *	1.3 ± 0.2 *
(L.min⁻¹)	ECC	0.31 ± 0.05	1.0 ± 0.3 *	1.4 ± 0.6 *§	1.3 ± 0.3 *§	1.3 ± 0.4 *§
Arterio-veinous O₂ difference	CON	4.2 ± 1.5	9.7 ± 1.7 *	9.6 ± 2.0 *	9.5 ± 2.0 *	8.7 ± 1.6 *
(mL.100 mL⁻¹)	ECC	3.9 ± 0.7	7.9 ± 2.1 *	9.4 ± 2.4 *	9.0 ± 1.7 *	9.6 ± 2.1 *
La	CON	1.9 ± 0.3	-	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.3	8.7 ± 1.6
(mmol.L⁻¹)	ECC	1.8 ± 0.6	-	2.1 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4
CO	CON	7.7 ± 1.3	13.3 ± 2.1 *	14.1 ± 1.5 *	14.6 ± 1.9 *§	14.2 ± 1.9 *
(L.min⁻¹)	ECC	8.0 ± 1.5	12.7 ± 2.5 *	14.5 ± 3.1 *§	14.3 ± 2.5 *§	14.6 ± 2.9 *§

HR	CON	58.7 ± 8.1	97.3 ± 8.8 *	103.3 ± 10.4 *	104.1 ± 11.7 *	103.4 ± 10.0 *
(bpm)	ECC	62.9 ± 8.8	100.4 ± 10.2 *	114.6 ± 18.3 *§£	115.8 ± 16.1 *§£	118.1 ± 20.8 *§£
Stroke volume	CON	132.2 ± 16.0	136.3 ± 18.1	137.4 ± 14.1	140.7 ± 18.2	138.5 ± 17.5
(mL)	ECC	128.2 ± 15.2	125.8 ± 17.9 £	126.3 ± 14.5 £	123.7 ± 13.7 £	124.1 ± 14.4 £
SAP	CON	117.2 ± 18.1	153.9 ± 27.7 *	149.6 ± 23.5 *	145.6 ± 21.2 *	140.2 ± 22.6 *§
(mmHg)	ECC	111.0 ± 14.6	161.0 ± 18.4 *	153.2 ± 17.5 *	147.5 ± 21.3 *§	143.7 ± 14.0 *§
DAP	CON	58.3 ± 8.2	76.0 ± 9.1 *	72.5 ± 10.9 *	69.0 ± 9.0 *	66.6 ± 9.2 *§
(mmHg)	ECC	54.5 ± 6.9	86.8 ± 9.5 *£	82.2 ± 9.7 *£	78.9 ± 9.6 *§£	76.5 ± 8.7 *§£
MAP	CON	79.1 ± 12.6	104.3 ± 15.5 *	98.2 ± 14.9 *§	94.7 ± 13.2 *§	91.0 ± 13.5 *§
(mmHg)	ECC	74.1 ± 9.8	115.0 ± 14.9 *	108.3 ± 13.1 *§£	103.9 ± 14.6 *§£	100.7 ± 10.0 *§£
Vascular conductance	CON	98.7 ± 18.2	129.2 ± 23.9 *	147.0 ± 31.4 *§	156.7 ± 31.6 *§	159.2 ± 29.3 *§
(mL.min⁻¹.mmHg⁻¹)	ECC	109.1 ± 20.0	111.6 ± 24.0 *	135.8 ± 37.1 *§£	141.1 ± 35.3 *§£	147.7 ± 39.9 *§£

*Significant differences compared with values at rest ($p < 0.05$); §differences compared with values at 5 min ($p < 0.05$); £ Significant differences compared with values during CON exercise ($p < 0.05$).

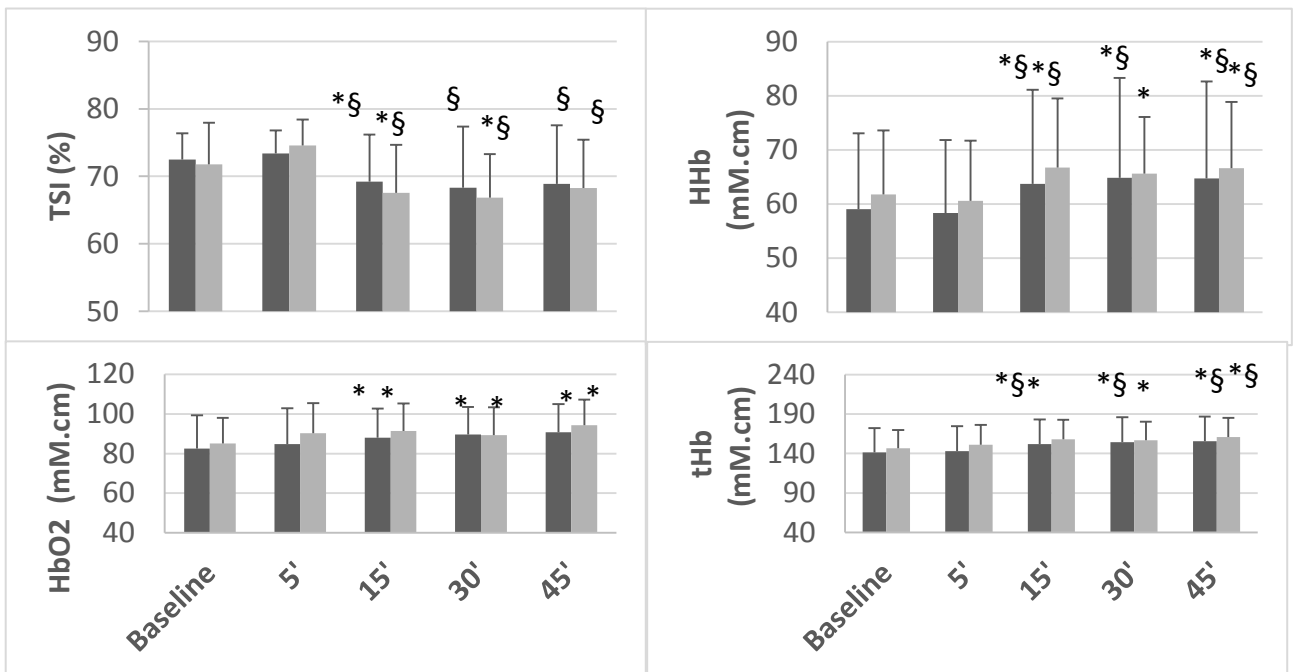
Legends

Figure 1. NIRS responses to 45 min of continuous concentric or eccentric exercise in healthy males

Black bars = Concentric exercise; Grey bars = eccentric exercise.

* Significant differences compared with values at rest (p<0.05).

§ Significant differences compared with values at 5 min (p<0.05)



3.5. Étude n°3 : Réponses ventilatoires au pédalage excentrique chez le patient souffrant de BPCO sévère

Introduction

En raison de leur limitation ventilatoire, certains patients souffrant de BPCO n'atteignent pas des intensités de travail suffisantes au cours d'un réentraînement pour améliorer leurs capacités fonctionnelles. Chez ces patients, l'exercice excentrique en endurance pourrait être une alternative intéressante à l'exercice concentrique pour son faible coût cardio-respiratoire. Une étude récente comparant les 2 modalités chez le sujet sain a mis en évidence un V_t plus faible et une FR plus élevée au cours du pédalage excentrique. Cet effet à priori indésirable, car source potentielle d'hyperinflation dynamique, mérite d'être étudié chez le patient souffrant de BPCO sévère.

Méthodes

Treize patients présentant une BPCO sévère (VEMS : $42 \pm 9\%$ préd) ont réalisé 1 épreuve d'effort incrémentale sur ergocycle concentrique, suivie de 4 sessions de pédalage excentrique continu dont la charge était augmentée de 50% entre chaque session. Les paramètres cardio-respiratoires et la perception de l'effort ont été comparés entre les 2 modalités à même puissance mécanique (puissance à SV1 en concentrique) et à même niveau de $\dot{V}E$ (correspondant à une intensité $\sim 60\%$ de $\dot{V}O_{2pic}$ concentrique).

Principaux résultats

Comme chez le sujet sain, on observe pour une $\dot{V}E$ donnée un V_t plus faible ($\sim 18\%$) et une FR plus élevée ($\sim 24\%$) en pédalage excentrique comparé au concentrique. Nous n'avons pas mesuré l'hyperinflation dynamique mais cette ventilation plus tachypnéique en excentrique ne s'accompagne pas d'une augmentation significative de la dyspnée (échelle de Borg modifiée) et la tolérance des patients à la modalité excentrique était bonne. A même puissance mécanique cette fois, $\dot{V}O_2$ est $\sim 40\%$ plus faible et FC $\sim 20\%$ plus faible au cours de l'exercice excentrique, données similaires à celles décrites dans la littérature.

Ces résultats renforcent le postulat que l'exercice excentrique en endurance permettrait aux patients présentant une BPCO d'effectuer un réentraînement efficace et bien toléré sur le plan cardio-vasculaire et respiratoire. L'effet potentiel de l'exercice excentrique sur l'hyperinflation dynamique demeure toutefois à déterminer pour une prescription optimale.

Un article est en préparation à partir des résultats de l'étude n°3 : Ventilatory adaptation to eccentric cycling in patients with severe COPD.

Ventilatory adaptation to eccentric cycling in patients with severe COPD

Ophélie Ritter^{1,2}, Alicia Guillien^{3,4}, Laurent Mourot³, Nicolas Tordi¹, Thibaud Soumagne^{4,5}, Vincent Gremeaux^{7,8}, Malika Bouhaddi^{3,4}, Delphine Besson⁶, Jean-Marie Casillas^{6,7}, Bruno Degano^{3,4}

¹EA 4267 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

²Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche-Comté, Franois, France ³EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

⁴Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHRU, Besançon, France

⁵Service de Pneumologie, CHRU, Besançon, France

⁶Soins de suite et rééducation, CHU, Dijon, France

⁷Inserm U1093, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

Corresponding Author: Bruno Degano, CHU Jean Minjoz, 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France; tel: +33 3 81 21 18 07; fax: +33 3 81 66 85 32; e-mail: bruno.degano@univ-fcomte.fr

ABSTRACT

In patients with severe COPD, ventilatory adaptation to metabolic demand during concentric exercise is often limited by dynamic constraint on tidal volume (V_T) expansion. In view of its low metabolic cost, eccentric exercise could be an alternative to concentric exercise for these patients.

We compared ventilatory adaptation during concentric and eccentric cycling in 13 patients with severe COPD (FEV_1 : $42 \pm 9\%$ predicted). V_T , breathing frequency (Fb) and several physiological parameters were compared at the maximal common minute ventilation ($V'E$) observed during concentric and eccentric exercise (iso- $V'E$).

At iso- $V'E$ (24.9 ± 7.8 L.min⁻¹; $61 \pm 21\%$ of estimated maximal voluntary ventilation), V_T was 18% lower in eccentric than in concentric exercise (891 ± 221 vs. 1081 ± 318 mL; $p < 0.001$) and Fb was 24% higher (28.3 ± 5.6 vs. 22.8 ± 3.1 min⁻¹, respectively; $p < 0.001$). However, oxygen uptake ($V'O_2$) and Borg dyspnoea score were similar at iso- $V'E$ in both conditions ($V'O_2$: 0.74 ± 0.23 vs. 0.77 ± 0.26 L.min⁻¹; Borg: 2.4 ± 2.3 vs. 1.7 ± 0.9 in eccentric and concentric, respectively; $p > 0.05$).

The mechanisms and consequences of this hyperpnoea deserve further investigation.

Pulmonary rehabilitation has become an integral component in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Ribeiro et al., 2013; Rochester et al., 2015). Endurance exercise training is considered the cornerstone of pulmonary rehabilitation. It is traditionally performed on a cycle ergometer or on a treadmill, both involving concentric (CONC) muscle contractions (Troosters et al., 2007). However, the response to CONC exercise training in terms of exercise capacity and quality of life is heterogeneous from one COPD patient to another (Spruit et al., 2015; Troosters et al., 2001). Baseline skeletal muscle properties are important factors of training effectiveness, and patients who develop significant quadriceps contractile fatigue due to altered oxidative metabolism during endurance exercise training have a favourable response in terms of functional exercise capacity compared to those who do not (Burtin et al., 2012). The inability of some COPD patients to achieve the exercise intensities required to stress limb muscles to the point of fatigue is merely due to the inability of the ventilatory system to meet the ventilatory requirements during traditional CONC endurance exercise (Butcher et al., 2009). This ventilatory limitation is mainly secondary to the curtailment of tidal volume expansion in response to exercise, due to dynamic lung hyperinflation and consequent dyspnoea (O'Donnell and Laveneziana, 2006). Thus, there is

clearly a need to develop more tailored exercise approaches for patients with COPD who develop dynamic lung hyperinflation and severe dyspnoea.

Endurance exercise with eccentric (ECC) muscle contractions could be one such alternative. During CONC exercise (e.g. cycling, walking upstairs), the muscle shortens, whereas during ECC exercise (e.g., walking downstairs) the contracting muscle lengthens in a controlled manner (Rocha Vieira et al., 2011). Although ECC exercise induces more damage to the muscles when performed at high level of intensity and/or velocity, it also produces greater muscle force compared to CONC exercise through its lower metabolic cost (Isner-Horobeti et al., 2013; Westing et al., 1991). Endurance ECC exercise training is an efficient method for muscle strengthening and for improving functional capacity, not only in healthy subjects, but also in patients (Besson et al., 2013; LaStayo et al., 2014; LaStayo et al., 2010; LaStayo et al., 2000; Meyer et al., 2003; Roig et al., 2010). One theoretical advantage of ECC exercise for COPD patients is that it induces a lower ventilatory demand than CONC exercise at a given workload (Lechauve et al., 2014; Rocha Vieira et al., 2011). It should therefore induce less dynamic hyperinflation, thereby allowing tidal volume to increase more adequately than during CONC exercise and thus should be better tolerated.

A recent study performed in healthy young subjects reported that ECC exercise induced a more hyperpneic breathing pattern (i.e., lower tidal volume and higher breathing frequency) than CONC exercise for given minute ventilation ($\dot{V}'E$) (Lechauve et al., 2014). However, breathing patterns during ECC cycling exercise are unknown in patients with severe COPD. We therefore aimed to compare ventilatory adaptations to ECC and CONC exercises in a group of patients with severe COPD.

METHODS

Fourteen (14) COPD patients were included between December 2014 and April 2015, and 13 (3 women and 10 men) completed the study protocol (one patient withdrew consent before the end of the procedure). The inclusion criteria were: cumulative tobacco smoking history >15 pack-years, persistent airway obstruction defined according the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV1] / forced expiratory capacity [FVC]<0.7) and a post-bronchodilator FEV1<50% of the predicted value.

Study design

The results presented here were obtained from a substudy of the Energetic study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02156245), which was designed to investigate ECC endurance exercise tolerance in patients with severe COPD. Lung function tests and symptom-limited incremental cardiopulmonary cycle exercise test (CPET) on a CONC cycle ergometer were carried out during a first visit. The protocol was designed to have patients achieve a target intensity of 60% CONC peak $\dot{V}O_2$ within 4 sessions, with gradual and progressive increases in ECC workload at each session (see below). The protocol was approved by the regional ethics committee (CPP Dijon; RCB number 2009-A01265-52). All patients provided written informed consent.

Pulmonary function tests and CONC symptom-limited incremental exercise test

On their first visit, routine spirometry, constant-volume body plethysmography and single breath lung transfer for carbon monoxide were performed in accordance with recommended techniques (Platinum Elite; MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, USA) (Macintyre et al., 2005; Wanger et al., 2005). Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale was used to assess the degree of disability induced by breathlessness on day-to-day activities (Kim et al., 2013). Thereafter, CONC CPET was performed on an electronically braked cycle ergometer (Ergometrics 900; Ergoline; Bitz, Germany) at 50 to 70 rotations per minute (rpm). After a steady-state resting period, a 3-min warm-up was conducted at about 20% of individually estimated maximal workload, and the load was increased every minute so that the CPET duration was between 8 and 12 min (ERS Task Force, 2007). Changes in end-expiratory lung volumes were estimated from inspiratory capacity measurements at rest, at the end of each 1-min increment of exercise, and at peak exercise, as described previously (Soumagne et al., 2016). Dynamic hyperinflation was defined as a decrease of >150 mL in inspiratory capacity compared to resting levels at any time point during exercise (O'Donnell et al., 2001). Physiological variables (see below) were compared with the predicted (pred) normal values (Jones et al., 1985; Tanaka et al., 2001).

Arterial blood gases were determined from arterialized ear lobe blood sampling at baseline and at maximal exercise during CONC cycling. PaO_2 values were corrected for the bias between arterial and arterialized blood gas (Aguilaniu et al., 2011).

ECC exercises

ECC exercise sessions were conducted on a custom-made ECC cycle ergometer (co-developed by INSERM U1093 and TechMed, Champs-sur-Yonne, France). Patients were asked to pedal at a cadence of 15 rpm (Laroche et al., 2013). The first ECC session was performed within 2 weeks after CPET and the second one was performed 5 days later. The other ECC sessions were separated by 2 days.

For each patient, the workload during the first ECC session was equal to the workload performed at first ventilatory threshold identified during CONC CPET (Beaver et al., 1986). For each of the following ECC sessions, the workload was increased by 50% with respect to the previous session. Each ECC session lasted 30 minutes including a 5-minute warm-up period at 50% of targeted workload.

Physiological measurements

During both CONC and ECC exercises, the following respiratory data were obtained breath by breath (MGC-CPX System Medical Graphics Corporation): oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$); minute ventilation ($\dot{V}E$); tidal volume (V_T); breathing frequency (Fb); ventilatory equivalents for oxygen and carbon dioxide ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$); end-tidal CO_2 (Pet CO_2) according to recommended guidelines (ERS Task Force, 2007). Estimated maximal voluntary ventilation (MVV_{est}) was equal to FEV1 x 35 (Neder et al., 2015). Physiological dead space (VD/V_T) ratio was calculated using the Bohr equation [$VD/V_T = (PaCO_2 - PetCO_2)/PaCO_2$].

Beat by beat heart rate was recorded (CASE P2, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK). Blood pressure was measured every minute by an automatic sphygmomanometer (Tango+, SunTech Medical, Morrisville, USA).

Subjects rated the magnitude of their perceived breathing and leg discomfort every minute during CONC and ECC exercises by pointing to a number on the 10-point Borg scale (Borg, 1982).

Data processing and statistical analysis

Firstly, we compared the ventilation adaptation at the same workload during CONC and ECC. The chosen workload corresponded to the first ventilatory threshold, i.e., an intensity

associated with a moderate but increased perception of dyspnoea during CONC exercise (Crisafulli and Clini, 2010; Kendrick et al., 2000). Data were averaged over 30 sec during the incremental CONC CPET test and over 5 min during the first constant load ECC exercise (the period of 5 min was visually chosen during the exercise, and had to be stable with no artefacts, i.e., no major changes compared to the mean level).

Secondly, we compared the ventilation adaptation at the level of ventilation usually triggered by a typical session of ECC training session with COPD patients, the aim being to investigate ventilation adaptation at a same level of $\dot{V}'E$ during CONC and ECC cycling. During the fourth session of ECC exercise of the current study, the COPD patients achieved a heart rate of $\sim 60\%$ of peak $\dot{V}'O_2$ as recommended for aerobic training in this population (Garber et al., 2011). The ventilation observed during this ECC session (mean over 5 min) was compared to the same ventilation (iso- $\dot{V}'E$) obtained during the CONC exercise (mean over 30 sec).

For both exercise modalities, workload, $\dot{V}'O_2$, V_T , F_b , $P_{et}CO_2$, HR and blood pressure were collected.

After testing for normality of data distribution and homogeneity of the variances, the paired t-test was used to compare values obtained during CONC and ECC exercises. All analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Data are presented as mean \pm SD.

RESULTS

Physiological characteristics at rest and during exercise

The main characteristics of the patients are given in Table 1. Eleven of the 13 patients had lung hyperinflation at rest (functional residual capacity above the upper limit of normal). During CONC exercise, 11/13 patients developed dynamic hyperinflation, with a mean decrease in inspiratory capacity of 525 ± 133 mL.

The workload and $\dot{V}'O_2$ at peak exercise during CONC cycling were 96 ± 32 watts ($81 \pm 1\%$ pred) and 1.44 ± 0.48 L.min⁻¹ ($80 \pm 15\%$ pred), respectively. At first ventilatory threshold during CONC exercise, mean workload was 62 ± 25 W and mean dyspnoea rating (Borg scale) was 3.2 ± 1.4 (Table 2).

During ECC exercise, the mean maximal workload and the corresponding $\dot{V}'O_2$ were 104 ± 18 watts and 0.74 ± 0.23 L.min⁻¹, respectively (Table 3). As expected, most physiological

parameters (i.e. $\dot{V}'O_2$, $\dot{V}'E$, V_T , Fb and HR) measured during ECC at a mechanical power equal to the workload measured at first ventilatory threshold during CONC (called iso-workload) were significantly lower during ECC than during CONC (Table 2). Nevertheless, $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'O_2$ plots were comparable during ECC and CONC (Figure 1A).

Iso- $\dot{V}'E$ breathing patterns

The maximal value of minute ventilation measured during ECC exercise was 24.9 ± 7.8 L.min⁻¹ (60.8 ± 20.6 % of the estimated maximal voluntary ventilation), a value that was about half the maximal value of minute ventilation measured during CONC exercise. Physiological parameters obtained during the CONC exercise at iso- $\dot{V}'E$ are shown in Table 3. At this highest common minute ventilation, the tidal volume was 18 % lower during ECC exercise than during CONC exercise ($p < 0.001$) (figure 1B). Conversely, breathing frequency at this highest common minute ventilation was 24% higher during ECC exercise than during CONC exercise ($p < 0.001$) (figure 1C). Nevertheless, at iso- $\dot{V}'E$, dyspnoea Borg scales were similar in the two exercise conditions (Table 3).

DISCUSSION

The main finding of this study is that in patients with severe COPD, ventilatory patterns were different during ECC compared with CONC cycling: for a given $\dot{V}'E$ (and $\dot{V}'O_2$) corresponding to the highest common $\dot{V}'E$ between the two modalities, higher breathing frequency and lower tidal volume were observed during ECC exercise. Nonetheless, at this $\dot{V}'E$, the tolerance of the two cycling modalities was similar in term of dyspnoea rating.

One of the main theoretical advantages of ECC cycling applied in COPD patients is that it induces a lower ventilatory demand than CONC exercise for a given exercise intensity. In healthy humans who perform incremental CONC cycling exercise, the increase in $\dot{V}'E$ is accomplished mostly by increase in tidal volume (V_T) only up to about 50% of vital capacity, after which increase in breathing frequency (Fb) is predominant (Hey et al., 1966). For a given $\dot{V}'E$ in a given subject, any increase in Fb leads to an increase in the ratio of dead volume to tidal volume (VD/V_T) and thus to a decrease in ventilatory efficiency (Gagnon et al., 2012). In line with this, it has been reported that healthy subjects who had higher Fb for a given iso- $\dot{V}'E$ during ECC than during CONC cycling also had a significantly higher VD/V_T (Lechauve et al., 2014). By contrast, we found here that in patients with severe COPD,

VD/V_T , $P_{et}CO_2$ and $V'E/V'CO_2$ were similar at iso- $V'E$ during the two cycling conditions, although F_b was higher during ECC cycling. This might be related to the fact that the value of iso- $V'E$ in our patients with severe COPD was much lower than the value of iso- $V'E$ in healthy subjects (Lechauve et al., 2014).

The problem of the relationship between $V'E$ and F_b in patients with severe COPD is that these patients, by definition, have reduced expiratory airflow and thus, higher exhalation duration. When F_b increases, the time for exhalation is progressively reduced, and in most patients with severe COPD, there is a point when the exhalation cannot be completed and end-expiratory lung volume rises (Laveneziana et al., 2011). This dynamic gas trapping (termed “dynamic hyperinflation”) consists in a dynamic increase in functional residual capacity that causes a mechanical constraint on V_T expansion, which in turn contributes to increasing dyspnoea and reducing exercise capacity (Chin et al., 2013). The fact that breathing frequency was higher by about 25 % in patients with severe COPD during ECC cycling compared to CONC cycling might in theory carry a risk of earlier and/or more severe dynamic hyperinflation during ECC cycling. However, we believe that the evaluation of dynamic hyperinflation through sequential measurements of inspiratory capacity might be problematic during ECC cycling. It is established that total lung capacity remains constant in a given subject (even COPD patients) at rest and during CONC exercise (Laveneziana et al., 2011). It is therefore known that sequential measurements of inspiratory capacity allow sequential estimations of functional residual capacity, a decrease in inspiratory capacity during exercise being interpreted as an increase in functional residual capacity (Laveneziana et al., 2011). This paradigm may not apply to ECC cycling for the following reason. In their recent paper, Lechauve et al. (2014) demonstrated in normal subjects that ECC cycling results in arm bracing and restricted chest expansion. Therefore, a decrease of inspiratory capacity during ECC cycling compared with the resting value could be secondary to a decrease in total lung capacity, due to the restriction of chest expansion (i.e., decrease in end-inspiratory lung volume), and could be misinterpreted as an increase in end-expiratory lung volume.

In healthy subjects, Lechauve et al. (2014) did not find any change in end-expiratory lung volume during ECC cycling compared with CONC cycling. Unfortunately, we did not measure sequential inspiratory capacity during ECC cycling in our current study, and therefore, we do not know whether or not end-expiratory lung volumes were comparable during the 2 cycling conditions in our patients with severe COPD. Nevertheless, it is likely that other techniques for measuring lung volume, such as opto-electronic plethysmography (Priori et al., 2013), would be more appropriate than sequential IC measurements in order to

evaluate operating lung volumes during ECC exercise.

By contrast with our results, a previous study involving 6 patients with severe COPD did not report any significant difference in breathing patterns between ECC and CONC cycling at an iso- $\dot{V}'O_2$ of 0.63 L.min⁻¹ (corresponding to an iso- $\dot{V}'E$ of about 28 L.min⁻¹) (Rocha Vieira et al., 2011). The reasons for this discrepancy are not clear; it is plausible that the two different pedalling frequencies used in these studies (namely, 15 rotations per minute [rpm] in our study, and 60 rpm in the study by Rocha Vieira et al.(2011) may have had an effect on the breathing patterns. Moreover, in our study, patients were pedalling in a supine position during CONC exercise and in a semi-recumbent position during ECC sessions. These differences could also affect respiratory responses and explain why our results differ from those of Rocha Vieira et al. (2011).

As expected, we observed a ~ 40 % reduction in oxygen cost during ECC exercise compared to CONC cycling at the same workload; this difference was of the same magnitude as that in previous reports in patients with COPD (Rocha Vieira et al., 2011; Rooyackers et al., 1997). As stated by others, the fact that $\dot{V}'O_2$ is lower at a given workload in ECC compared to CONC cycling may be explained by the stretch-induced force enhancement during ECC exercise in comparison to CONC cycling, thus enabling full movement completion with a relatively lower muscle recruitment requirement (Rooyackers et al., 1997). This lower $\dot{V}'O_2$ was accompanied by a ~ 20 % lower HR and similar perceived dyspnoea on the Borg scale. Taken together, these results reinforce the idea that ECC allows patients to perform useful muscle work (i.e., workload corresponding to first ventilatory threshold power) with less cardiorespiratory stress than CONC.

We also found that the $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'O_2$ relationships were similar during CONC and ECC exercise modalities in patients with severe COPD. The respective consequences on the $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'O_2$ relationship of ECC and CONC cycling have previously been debated. There are very few studies reporting a higher ventilatory equivalent for oxygen ($\dot{V}'E$ - $\dot{V}'O_2$ ratio) during ECC than during CONC cycling exercise at a given workload (Knuttgen and Klausen, 1971). Most studies performed either in healthy subjects or in COPD patients report $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'O_2$ plots that are similar during CONC and ECC exercise modalities (Lechauve et al., 2014; Rocha Vieira et al., 2011; Rooyackers et al., 1997). This presumably reflects an identical muscle-related physiological regulation of $\dot{V}'E$ during the two exercise modalities (Lechauve et al., 2014).

In conclusion, we observed that, as in healthy subjects, ECC cycling induces a more hyperpnoeic breathing pattern than CONC cycling in patients with severe COPD for a given

level of V'E, corresponding to a workload almost 3 times greater during ECC than during CONC cycling. However, ventilatory efficiency and dyspnoea rating at given minute ventilation were not different between the 2 cycling modalities, and tolerance of ECC cycling was good. Whether or not hyperpnoea triggers exaggerated dynamic hyperinflation in patients with severe COPD remains to be determined.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Physiology – Functional explorations unit of Besançon teaching hospital (CHRU Jean Minjoz, Besançon, France) and the Exercise Performance Health Innovation platform (Univ. Bourgogne-Franche-Comté, Besançon, France). The authors wish to thank TechMed for their materiel and technical support with the ECC cycle ergometer. The authors also thank patients for their time and cooperation, and the Physiology – Functional explorations unit staff for their valuable help in this study. Finally, the authors thank Fiona Ecarnot (EA3920, University Hospital Besancon, France) for editorial assistance.

FUNDING SOURCES

The Energetic study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02156245) received financial support from the CHRU of Besançon (APICHU 2011).

REFERENCES

- Aguilaniu, B., Maitre, J., Diab, S., Perrault, H., Péronnet, F., 2011. Detection of disturbances in pulmonary gas exchanges during exercise from arterialized earlobe PO₂. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 177, 30–35. doi:10.1016/j.resp.2011.03.005
- Beaver, W.L., Wasserman, K., Whipp, B.J., 1986. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 60, 2020–2027.
- Besson, D., Jousain, C., Gremeaux, V., Morisset, C., Laurent, Y., Casillas, J.-M., Laroche, D., 2013. Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 56, 30–40. doi:10.1016/j.rehab.2013.01.003
- Borg, G.A., 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, 377–381.
- Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., Decramer, M.,

- Maltais, F., Troosters, T., 2012. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur. Respir. J.* 40, 338–344. doi:10.1183/09031936.00111811
- Butcher, S.J., Lagerquist, O., Marciniuk, D.D., Petersen, S.R., Collins, D.F., Jones, R.L., 2009. Relationship between ventilatory constraint and muscle fatigue during exercise in COPD. *Eur. Respir. J.* 33, 763–770. doi:10.1183/09031936.00014708
- Chin, R.C., Guenette, J.A., Cheng, S., Raghavan, N., Amornputtisathaporn, N., Cortés-Télles, A., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2013. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, 1315–1323. doi:10.1164/rccm.201211-1970OC
- Crisafulli, E., Clini, E.M., 2010. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip. Respir. Med.* 5, 202–210. doi:10.1186/2049-6958-5-3-202
- ERS Task Force, Palange, P., Ward, S.A., Carlsen, K.-H., Casaburi, R., Gallagher, C.G., Gosselink, R., O'Donnell, D.E., Puente-Maestu, L., Schols, A.M., Singh, S., Whipp, B.J., 2007. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur. Respir. J.* 29, 185–209. doi:10.1183/09031936.00046906
- Gagnon, P., Bussi eres, J.S., Ribeiro, F., Gagnon, S.L., Saey, D., Gagn e, N., Provencher, S., Maltais, F., 2012. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 606–615. doi:10.1164/rccm.201203-0404OC
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.-M., Nieman, D.C., Swain, D.P., 2011. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1334–1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
- Hey, E.N., Lloyd, B.B., Cunningham, D.J., Jukes, M.G., Bolton, D.P., 1966. Effects of various respiratory stimuli on the depth and frequency of breathing in man. *Respir. Physiol.* 1, 193–205.
- Isner-Horobeti, M.-E., Dufour, S.P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E., Richard, R., 2013. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med. Auckl. NZ* 43, 483–512. doi:10.1007/s40279-013-0052-y
- Jones, N.L., Makrides, L., Hitchcock, C., Chypchar, T., McCartney, N., 1985. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131, 700–708. doi:10.1164/arrd.1985.131.5.700
- Kendrick, K.R., Baxi, S.C., Smith, R.M., 2000. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J. Emerg. Nurs. JEN Off. Publ. Emerg. Dep. Nurses Assoc.* 26, 216–222.
- Kim, S., Oh, J., Kim, Y.-I., Ban, H.-J., Kwon, Y.-S., Oh, I.-J., Kim, K.-S., Kim, Y.-C., Lim,

- S.-C., 2013. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm. Med.* 13, 35. doi:10.1186/1471-2466-13-35
- Knuttgén, H.G., Klausén, K., 1971. Oxygen debt in short-term exercise with concentric and eccentric muscle contractions. *J. Appl. Physiol.* 30, 632–635.
- Laroche, D., Joussain, C., Espagnac, C., Morisset, C., Tordi, N., Gremeaux, V., Casillas, J.-M., 2013. Is It Possible to Individualize Intensity of Eccentric Cycling Exercise From Perceived Exertion on Concentric Test? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1621–1627.e1. doi:10.1016/j.apmr.2012.12.012
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacomó, F., Lindstedt, S., 2014. Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 116, 1426–1434. doi:10.1152/jappphysiol.00008.2013
- LaStayo, P., Larsen, S., Smith, S., Dibble, L., Marcus, R., 2010. The feasibility and efficacy of eccentric exercise with older cancer survivors: a preliminary study. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 2001 33, 135–140.
- LaStayo, P., Pierotti, D.J., Pifer, J., Hoppeler, H., Lindstedt, S.L., 2000. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278, R1282–R1288.
- Laveneziana, P., Webb, K.A., Ora, J., Wadell, K., O'Donnell, D.E., 2011. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 1367–1373. doi:10.1164/rccm.201106-1128OC
- Lechauve, J.B., Perrault, H., Aguilaniu, B., Isner-Horobeti, M.E., Martin, V., Coudeyre, E., Richard, R., 2014. Breathing patterns during eccentric exercise. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 202, 53–58. doi:10.1016/j.resp.2014.07.007
- Macintyre, N., Crapo, R.O., Viegi, G., Johnson, D.C., van der Grinten, C.P.M., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Wanger, J., 2005. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 26, 720–735. doi:10.1183/09031936.05.00034905
- Meyer, K., Steiner, R., LaStayo, P., Lippuner, K., Allemann, Y., Eberli, F., Schmid, J., Saner, H., Hoppeler, H., 2003. Eccentric exercise in coronary patients: central hemodynamic and metabolic responses. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 1076–1082. doi:10.1249/01.MSS.0000074580.79648.9D
- Neder, J.A., Arbex, F.F., Alencar, M.C.N., O'Donnell, C.D.J., Cory, J., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2015. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur. Respir. J.* 45, 377–387. doi:10.1183/09031936.00135514

- O'Donnell, D.E., Laveneziana, P., 2006. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 3, 219–232.
- O'Donnell, D.E., Revill, S.M., Webb, K.A., 2001. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164, 770–777. doi:10.1164/ajrccm.164.5.2012122
- Priori, R., Aliverti, A., Albuquerque, A.L., Quaranta, M., Albert, P., Calverley, P.M.A., 2013. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 114, 1066–1075. doi:10.1152/jappphysiol.00414.2012
- Ribeiro, F., Thériault, M.-E., Debigaré, R., Maltais, F., 2013. Should all patients with COPD be exercise trained? *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 114, 1300–1308. doi:10.1152/jappphysiol.01124.2012
- Rocha Vieira, D.S., Baril, J., Richard, R., Perrault, H., Bourbeau, J., Taivassalo, T., 2011. Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD* 8, 270–274. doi:10.3109/15412555.2011.579926
- Rochester, C.L., Vogiatzis, I., Holland, A.E., Lareau, S.C., Marciniuk, D.D., Puhan, M.A., Spruit, M.A., Masefield, S., Casaburi, R., Clini, E.M., Crouch, R., Garcia-Aymerich, J., Garvey, C., Goldstein, R.S., Hill, K., Morgan, M., Nici, L., Pitta, F., Ries, A.L., Singh, S.J., Troosters, T., Wijkstra, P.J., Yawn, B.P., ZuWallack, R.L., ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation, 2015. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192, 1373–1386. doi:10.1164/rccm.201510-1966ST
- Roig, M., MacIntyre, D.L., Eng, J.J., Narici, M.V., Maganaris, C.N., Reid, W.D., 2010. Preservation of eccentric strength in older adults: Evidence, mechanisms and implications for training and rehabilitation. *Exp. Gerontol.* 45, 400–409. doi:10.1016/j.exger.2010.03.008
- Rooyackers, J.M., Dekhuijzen, P.N.R., van Herwaarden, C.L.A., Folgering, H.T.M., 1997. Ventilatory response to positive and negative work in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 91, 143–149. doi:10.1016/S0954-6111(97)90050-0
- Soumagne, T., Laveneziana, P., Veil-Picard, M., Guillien, A., Claudé, F., Puyraveau, M., Annesi-Maesano, I., Roche, N., Dalphin, J.-C., Degano, B., 2016. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax*. 71, 804–811. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207953
- Spruit, M.A., Augustin, I.M.L., Vanfleteren, L.E., Janssen, D.J.A., Gaffron, S., Pennings, H.-J., Smeenk, F., Pieters, W., van den Bergh, J.J.A.M., Michels, A.-J., Groenen, M.T.J., Rutten, E.P.A., Wouters, E.F.M., Franssen, F.M.E., CIRO+ Rehabilitation Network, 2015. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur. Respir. J.* 46, 1625–1635. doi:10.1183/13993003.00350-2015
- Tanaka, H., Monahan, K.D., Seals, D.R., 2001. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J.*

Am. Coll. Cardiol. 37, 153–156.

Troosters, T., Gosselink, R., Decramer, M., 2001. Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *J. Cardpulm. Rehabil.* 21, 10–17.

Troosters, T., Gosselink, R., Langer, D., Decramer, M., 2007. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med. COPD Update* 3, 57–64. doi:10.1016/j.rmedu.2007.02.003

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

Westing, S.H., Cresswell, A.G., Thorstensson, A., 1991. Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur. J. Appl. Physiol.* 62, 104–108.

Table 1. Characteristics of the study population

Age, years	63.5 ± 7.3
Body mass index, kg.m ⁻²	25.8 ± 6.0
Tobacco, pack years	49.8 ± 15.6
mMRC dyspnoea scale (0–4)	2.0 ± 1.0
Post bronchodilator pulmonary function	
FEV ₁ , L (% pred)	1.21 ± 0.32 (41.9 ± 9.1)
FVC, L (% pred)	3.46 ± 0.72 (95.2 ± 11.1)
FEV ₁ /FVC, %	35.5 ± 8.6
IC, L (% pred)	2.79 ± 0.67 (96.4 ± 20.5)
FRC, L (% pred)	4.46 ± 0.84 (152.0 ± 26.5)
RV, L (% pred)	3.56 ± 0.66 (156.0 ± 33.9)
TLC, L (% predicted)	7.26 ± 0.93 (117.9 ± 14.5)
RV/TLC, %	49.1 ± 6.7
VA/TLC, %	70.2 ± 5.2
TLCO, mL/min/mmHg (% pred)	14.9 ± 4.4 (59.5 ± 19.0)
KCO, mL/min/mmHg/L (% pred)	2.95 ± 0.89 (75.6 ± 24.5)
PaO ₂ , mmHg	68.0 ± 4.7
PaCO ₂ , mmHg	38.7 ± 3.3

FEV₁: forced expiratory volume in 1 sec; FVC: forced vital capacity; IC: inspiratory capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume, TLC: total lung capacity; TLCO: single breath lung transfer for carbon monoxide factor; KCO: carbon monoxide transfer coefficient; PaO₂: partial pressure of oxygen in arterial blood; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide in arterial blood.

Data are presented as mean ± SD

Table 2. Comparison of physiologic parameters measured at first ventilatory threshold during concentric (CONC) cycling and at the corresponding workload during the first session of eccentric (ECC) cycling (iso-workload)

	CONC	ECC	<i>p</i> value
Workload, watt	62 ± 25	59 ± 12	0.469
V [̇] O ₂ , L.min ⁻¹	1.10 ± 0.36	0.63 ± 0.28	<0.001
V [̇] E, L.min ⁻¹	36.0 ± 9.5	20.3 ± 9.2	<0.001
V [̇] E, %MVV _{est}	87.9 ± 26.8	49.8 ± 24.5	<0.001
V _T , L	1.36 ± 0.32	0.82 ± 0.26	<0.001
Fb, min ⁻¹	26.7 ± 5.4	24.5 ± 5.5	0.204
PetCO ₂ , mmHg	35.7 ± 3.8	33.9 ± 3.0	0.096
V [̇] E/V [̇] CO ₂	37.6 ± 5.0	42.3 ± 6.0	0.013
VD/V _T	0.27 ± 0.04	0.28 ± 0.04	0.361
Dyspnoea, Borg scale	3.2 ± 1.4	2.5 ± 2.4	0.240
Heart rate, min ⁻¹	109.3 ± 18.6	85.4 ± 9.3	<0.001
Heart rate, % pred maximum	69.6 ± 10.0	54.6 ± 5.5	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	157 ± 20	148 ± 28	0.190
Diastolic blood pressure, mmHg	81 ± 10	72 ± 12	0.010

V[̇]O₂: oxygen uptake; V[̇]E: minute ventilation; MVV_{est}:estimated maximal voluntary ventilation; V_T: tidal volume; Fb: breathing frequency; PetCO₂: end-tidal carbon dioxide pressure; V[̇]E/V[̇]CO₂: ventilatory equivalents for carbon dioxide VD/V_T: physiological dead space ratio

Data are presented as mean ± SD.

Table 3. Comparison of physiologic parameters measured at maximal V'E during the last session of eccentric (ECC) and at the corresponding V'E during concentric (CONC) incremental cardiopulmonary cycle exercise test(iso-V'E)

	CONC	ECC	<i>p</i> value
Workload, watt	37 ± 16	104 ± 18	<0.001
V'O ₂ , L.min ⁻¹	0.77 ± 0.26	0.74 ± 0.23	0.078
V'E, L.min ⁻¹	24.9 ± 7.9	24.9 ± 7.8	0.95
V'E, %MVV _{est}	60.8 ± 20.6	60.8 ± 20.6	0.96
V _T , L	1.08 ± 0.32	0.89 ± 0.22	0.005
Fb, min ⁻¹	22.8 ± 3.1	28.3 ± 5.6	<0.001
PetCO ₂ , mmHg	33.1 ± 2.6	33.6 ± 2.6	0.519
V'E/V'CO ₂	40.8 ± 3.7	41.1 ± 4.1	0.769
VD/V _T	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.155
Dyspnoea, Borg scale	1.7 ± 0.9	2.4 ± 2.3	0.265
Heart rate, min ⁻¹	95.4 ± 12.5	95.4 ± 13.1	0.983
Heart rate, % pred maximum	60.8 ± 6.5	60.9 ± 7.1	0.979
Systolic blood pressure, mmHg	153 ± 22	140 ± 25	0.066
Diastolic blood pressure, mmHg	80 ± 11	70 ± 10	0.007

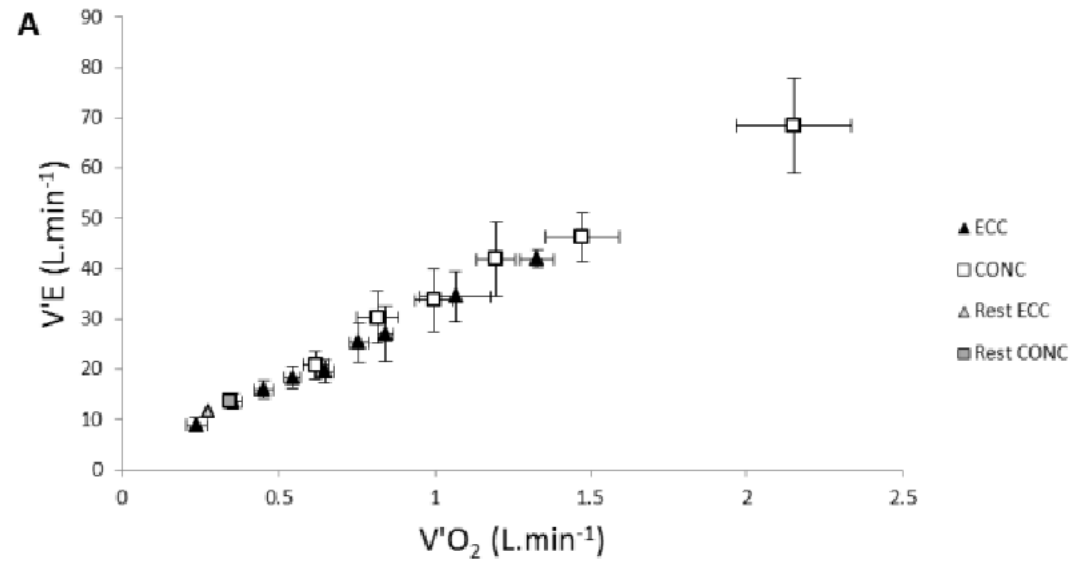
V'O₂: oxygen uptake; V'E: minute ventilation; MVV_{est}:estimated maximal voluntary ventilation; V_T: tidal volume; Fb: breathing frequency; PetCO₂: end-tidal carbon dioxide pressure; V'E/V'CO₂: ventilatory equivalents for carbon dioxide VD/V_T: physiological dead space ratio.

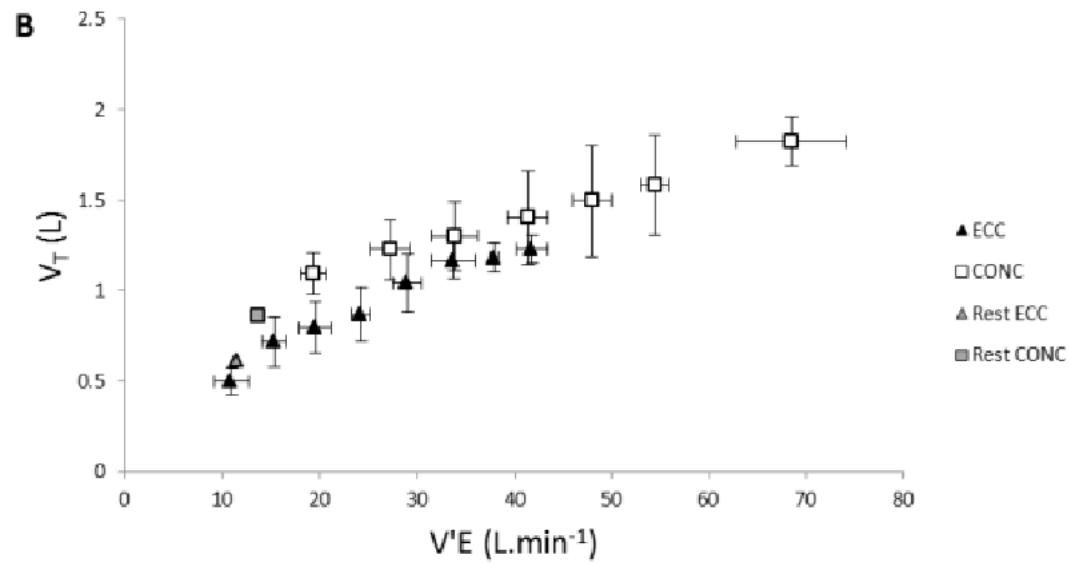
Data are presented as mean ± SD.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Breathing responses at rest and during eccentric (ECC) and concentric (CONC) cycling in patients with severe COPD. The slopes of the relationships of minute ventilation ($V'E$) as a function of oxygen uptake ($V'O_2$) were similar during CONC and ECC exercise cycling (Panel A). Nevertheless, the relationships of tidal volume (V_T) and breathing frequency (Fb) as a function of $V'E$ showed lower V_T (Panel B) and Fb higher (Panel C) during ECC than during CON cycling exercise.

Data are presented as mean \pm SD.





Partie IV : Discussion générale

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'exercice excentrique, et en particulier au pédalage excentrique chez le sujet sain et le patient porteur d'une BPCO. La mise en place de cette nouvelle modalité de réentraînement en réhabilitation respiratoire suppose de la tester de manière chronique chez les patients (perspectives de travail dans le cadre de l'étude ENERGETIC). Il est également nécessaire de comprendre son fonctionnement, d'abord chez les sujets sains puis chez les malades.

Les résultats des travaux réalisés au cours de cette thèse sont résumés ci-dessous et seront ensuite discutés par thématique.

Résumé

Partie III : Principaux résultats observés au cours de ce travail

- À puissance mécanique équivalente pour l'exercice de courte durée (6 minutes) :
 - ⇒ une sollicitation cardio-respiratoire plus faible au cours de l'exercice excentrique (FC , $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}CO_2$) accompagnée d'un retard de récupération parasympathique post-exercice comparé à l'exercice concentrique.
 - ⇒ la modification de la fréquence de pédalage en excentrique influence significativement les réponses cardio-respiratoires (diminuent à mesure que la fréquence augmente) et il semble que plus elle augmente, plus la récupération parasympathique post-exercice est retardée.
- À $\dot{V}O_2$ équivalente, durant l'exercice prolongé (45 minutes) :
 - ⇒ $\dot{Q}c$ et la PAS sont similaires entre le pédalage concentrique et excentrique. Mais la FC, la pression diastolique et les résistances vasculaires systémiques sont plus élevées et le VES plus faible au cours de l'exercice excentrique. Au niveau respiratoire, on note un V_t plus faible et une FR plus élevée.
 - ⇒ Au niveau neuro-végétatif, l'activité baroréflexe est altérée et la concentration en noradrénaline augmentée.
 - ⇒ Les réponses musculaires en termes d'oxygénation sont similaires entre les 2 modalités malgré une tension musculaire plus importante (puissance mécanique 2,5 fois plus élevée) au cours de l'exercice excentrique.
 - ⇒ Durant la récupération, le tonus vasomoteur ne diminue pas après l'exercice excentrique, comme observé après le pédalage concentrique. La FMD est altérée à l'issue du pédalage excentrique, suggérant une atteinte de la fonction macrovasculaire et il semble que la concentration en noradrénaline demeure plus élevée.

- À $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}E$ équivalente, chez le patient porteur d'une BPCO :
 - ⇒ Comme chez le sujet sain, V_t est plus faible et FR plus élevée en pédalage excentrique. La tolérance des patients à la modalité excentrique semble toutefois bonne et cette FR plus élevée ne s'accompagne pas d'une augmentation significative de la dyspnée (échelle de Borg modifiée).

1. Faible coût métabolique au cours du pédalage excentrique

Conformément à ce qui a été largement rapporté dans la littérature (Isner-Horobeti et al., 2013), nous avons observé (étude n°1) une demande métabolique ($\dot{V}O_2$) 1,5 à 1,8 plus faible environ au cours du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique quand ceux-ci sont réalisés à même puissance mécanique (~100 W) (Ritter et al., 2016). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans d'autres travaux (Peñailillo et al., 2013) pour des puissances mécaniques plus élevées (~170 W). Seule une étude (Lechauve et al., 2014) apporte des résultats discordants : le ratio $\dot{V}O_2/ W$ en pédalage excentrique est environ 2 à 3 fois plus faible que dans les autres travaux ; mais ceci pourrait être expliqué par la différence de puissance, sensiblement plus élevée (~1,5 à 4 fois) dans l'article de Lechauve et al. par rapport aux autres articles de la littérature.

Lorsque les 2 modalités sont comparées cette fois à $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}E$ similaires, la puissance mécanique développée est environ 2,5 à 3 fois plus élevée au cours du pédalage excentrique (étude n°2a,b,c et n°3) (Isacco et al., 2016 [Annexe I]; Rakobowchuk et al., 2017). Ces données sont également cohérentes avec celles de la littérature (Lechauve et al., 2014), avec là encore une différence de ratio selon les études. En effet, pour atteindre une $\dot{V}O_2$ équivalente, certains travaux ont rapporté une puissance mécanique presque 4 à 5 fois plus élevée (Dufour et al., 2004, 2007) en excentrique qu'en concentrique. Ces différences ne semblent pas dues à la position (ergocycles concentriques et excentriques en position semi-allongée dans tous les cas).

Nous pensons que les différences de ratio $\dot{V}O_2/ W$ sont en grande partie dues à la variété de puissances mécaniques utilisées. En effet, d'une manière générale, le ratio diminue à mesure que la puissance augmente, allant de 10 à 4 mL.W⁻¹ dans les études utilisant les puissances les plus élevées (Dufour et al., 2004, 2007; Isacco et al., 2016; Lechauve et al., 2014; Peñailillo et al., 2013; Rakobowchuk et al., 2017; Ritter et al., 2016). On peut ainsi

imaginer qu'au fur et à mesure d'un entraînement dont la charge (puissance mécanique) augmente, le ratio devrait être plus faible, rendant le réentraînement de plus en plus efficient.

Chez le patient souffrant de BPCO, nous avons observé des différences de coût métabolique entre excentrique et concentrique du même ordre que chez le sujet sain, avec un ratio $\dot{V}O_2/W$ de 10 et 7 mL.W⁻¹ (selon la puissance utilisée 60 et 104 W, respectivement), soit environ 2 fois plus faible qu'au cours du pédalage concentrique. Ces observations sont comparables à celles des autres études chez le patient BPCO (Rocha Vieira et al., 2011).

Rappelons que cette faible demande métabolique est l'un des principaux atouts de l'exercice excentrique, car il est la clé pour stresser le muscle en limitant la contrainte sur l'appareil cardio-respiratoire (on recherche un ratio $\dot{V}O_2/W$ le plus faible possible). Dans ce cadre, l'objectif du pédalage excentrique pourrait être de rendre l'exercice tolérable, ou même simplement faisable.

2. Régime ventilatoire différent au cours du pédalage excentrique

Le régime ventilatoire a été comparé à même $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}E$ durant le pédalage excentrique et concentrique incrémental chez le sujet sain. Les résultats ont montré une ventilation tachypnéique (augmentation de FR) en pédalage excentrique, et donc un moindre V_t durant le pédalage excentrique comparé au concentrique (Lechauve et al., 2014). Ces résultats sont confirmés par nos observations chez le sujet sain au cours du pédalage excentrique prolongé (45 minutes) à charge constante (étude n°2a). De plus, nous avons également observé une FR plus élevée (~24%) et un V_t plus faible (~18%) chez le patient atteint de BPCO sévère au cours du pédalage excentrique comparé au concentrique (étude n°3). Toutefois, des travaux comparant les effets d'un réentraînement concentrique et excentrique dans la BPCO sévère n'ont pas montré de différence concernant FR et V_t entre les 2 modalités (Rocha Vieira et al., 2011).

La fréquence de pédalage (60 rpm pour Rocha Vieira et al. vs. 15 rpm dans notre étude) pourrait jouer un rôle dans ces résultats contradictoires. Durant le pédalage concentrique, un couplage entre la fréquence de pédalage et la FR a été mis en évidence (Kohl, Koller, & Jäger, 1981). Ainsi pour une puissance donnée, la FR serait plus importante pour des fréquences de pédalage élevées (Takano, 1988). Or, c'est l'effet opposé que l'on observe ici entre nos résultats et ceux de Rocha Vieira et al. Notre deuxième hypothèse pour expliquer cette différence est l'effet entraînement. Chez Rocha Vieira et al., les données ventilatoires en

pédalage concentrique et excentrique ont été comparées entre la 3^{ème} et 5^{ème} semaine de réentraînement excentrique, alors que dans notre étude n°3 chez les patients atteints de BPCO et celle chez les sujets sains (Lechauve et al., 2014), le régime ventilatoire a été étudié après 1 à 3 séances de pédalage excentrique.

Les conséquences d'une ventilation plus tachypnéique chez des patients atteints de BPCO sévère pourraient être, 1) une diminution de l'efficacité ventilatoire liée à l'augmentation du ratio espace mort / Vt (VD/Vt) (Gagnon et al., 2012), 2) l'apparition ou l'augmentation d'une distension dynamique ; toutes deux génératrices de dyspnée et d'intolérance à l'effort (O'Donnell, Reville, & Webb, 2001). Nous n'avons pas mesuré la distension durant l'étude n°3, mais nous avons observé une bonne tolérance des patients à la modalité excentrique sans augmentation significative de la dyspnée (échelle de Borg modifiée) par rapport au pédalage concentrique. Chez le sujet sain, une augmentation de VD/Vt a été observée (Lechauve et al., 2014), mais pas chez nos patients atteints de BPCO sévère. Nous pensons que cette différence pourrait être due à la différence du niveau de $\dot{V}E$ étudié ($\sim 48 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ pour Lechauve et al. vs. $25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ dans notre étude n°3).

L'hypothèse avancée pour expliquer la différence de régime ventilatoire au cours du pédalage excentrique met en lien la constatation d'une activité électromyographique plus importante au niveau du biceps brachial qu'au cours du pédalage concentrique et l'observation d'une réduction du Vt. En effet la stabilisation durant le mouvement de freinage exécuté au cours du pédalage excentrique (position semi-allongée) nécessite la contraction des muscles des bras (maintien grâce aux accoudoirs). Or, la contraction du biceps durant le pédalage excentrique imposerait une contrainte à l'expansion de la cage thoracique (Lechauve et al., 2014). Cette hypothèse doit être confirmée par d'autres travaux, en particulier chez le patient.

3. Perturbations de l'activité neuro-végétative durant et après un exercice de pédalage excentrique

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué spécifiquement l'activité neuro-végétative au cours du pédalage excentrique prolongé. Les études disponibles ne concernent pas les réponses neuro-végétatives au pédalage excentrique en aigu, mais après un réentraînement excentrique en résistance de plusieurs semaines, et leurs résultats sont contradictoires (Gois et al., 2014; Melo et al., 2008). Nous tenons donc à souligner le caractère novateur des résultats présentés dans l'étude n°2a.

Au cours du pédalage excentrique et concentrique prolongé, réalisé à même $\dot{V}O_2$, nous avons observé une altération de l'activité baroréflexe (réduction significative du nombre de séquences et tendance à la diminution de la pente) durant l'exercice excentrique. Cette altération d'activité baroréflexe était associée à une augmentation de la concentration en noradrénaline plasmatique, suggérant une augmentation de l'activité sympathique (étude n°2a). Ces résultats peuvent être mis en lien avec de précédents travaux, faisant l'hypothèse qu'à demande métabolique similaire (même $\dot{V}O_2$) les différences d'ajustement cardio-circulatoire durant le pédalage excentrique et concentrique ne pouvaient être expliquées uniquement par le métaboréflexe. En effet, une activité électromyographique plus élevée a été observée au cours du pédalage excentrique en raison de la puissance mécanique (tension musculaire) accrue nécessaire pour atteindre une sollicitation métabolique similaire (Dufour et al., 2007). Ainsi, une mise en jeu du mécanoréflexe plus importante au cours de l'exercice excentrique pourrait être à l'origine d'ajustements cardio-circulatoires différents entre les 2 modalités, mais également d'une altération de l'activité neuro-végétative en faveur d'une augmentation de l'activité sympathique durant le pédalage excentrique (Isner-Horobeti et al., 2013).

À l'issue du pédalage excentrique cette fois, un retard de réactivation parasympathique (indices HRR60 absolu et normalisé significativement plus faibles) a été mis en évidence au décours de sessions courtes (6 minutes) de pédalage excentrique et concentrique malgré une puissance mécanique similaire (100 W) (étude n°1). La récupération parasympathique post-exercice durant un exercice concentrique dépend de l'intensité de ce dernier (Arduini et al., 2011), et la restauration de l'activité parasympathique est ainsi plus longue à l'issue d'exercices de haute intensité (Heffernan, Kelly, Collier, & Fernhall, 2006). Dans le cas présent, l'intensité mécanique était similaire et la réponse métabolique plus faible, n'expliquant pas l'observation d'un retard de récupération parasympathique. Comme évoqué précédemment (Partie II. 1.5. Réponses corticales), les tâches excentriques semblent plus complexes, nécessitant une activation corticale plus précoce et plus importante, suggérant une programmation centrale différente (Guilhem et al., 2010). Or, la commande centrale est impliquée dans les ajustements cardiaques à l'effort et la récupération parasympathique (Fisher, 2014; Fisher et al., 2013), et pourrait donc jouer un rôle dans les réglages neuro-végétatifs en réponse au pédalage excentrique. Cette hypothèse n'a toutefois pas été étudiée et reste à démontrer.

Au cours d'un exercice, métaboréflexe et mécanoréflexe sont stimulés (Fisher, 2014). Toutefois, en supposant qu'à même $\dot{V}O_2$ la stimulation du métaboréflexe est similaire, mais

que l'activité mécanoréflexe est plus importante au cours du pédalage excentrique (i.e. puissance mécanique 2,5 à 5 fois plus élevée selon les études) (Dufour et al., 2007), alors la stimulation totale métaboréflexe plus mécanoréflexe pourrait être plus importante. Cette hyperstimulation pourrait potentiellement conduire à une prédominance de l'activité sympathique post-exercice à l'issue du pédalage excentrique, contribuant par exemple à un retard de récupération parasympathique, comme rapporté au cours de l'exercice concentrique impliquant une contribution anaérobie importante (Buchheit et al., 2007). Cette hypothèse est soutenue par le constat d'une concentration en noradrénaline demeurant plus élevée à l'issue du pédalage excentrique prolongé (étude n°2a,b) (Rakobowchuk et al., 2017), alors que les sujets ont réalisé les 2 sessions d'exercice (concentrique et excentrique) à $\dot{V}O_2$ équivalente.

Il est nécessaire de poursuivre les investigations afin de confirmer et affiner ces observations car ces potentielles perturbations neuro-végétatives peuvent être problématiques chez les patients atteints de BPCO et présentant déjà une dysfonction neuro-végétative (Chhabra et al., 2015; Taranto-Montemurro et al., 2016; van Gestel & Steier, 2010). Ceci est d'autant plus vrai que la dysfonction neuro-végétative dans la BPCO est considérée comme un facteur de mauvais pronostic et pourrait moduler les mécanismes inflammatoires (Lacasse et al., 2005).

4. Ajustements cardio-vasculaires au cours du pédalage excentrique prolongé

Au cours du pédalage concentrique et excentrique prolongé (45 minutes), nos résultats montrent des ajustements cardio-vasculaires différents entre les 2 modalités (étude n°2a). En effet nous avons observé pour une même $\dot{V}O_2$, un $\dot{Q}c$ équivalent, mais un VES plus faible associé à une FC plus élevée durant le pédalage excentrique. Dans la littérature, ce qui a été rapporté, à même demande métabolique, est un $\dot{Q}c$ et une FC plus élevés pour un moindre VES en excentrique (Dufour et al., 2007). Ces observations divergent en partie de nos résultats mais la durée d'exercice était sensiblement plus courte (6 minutes vs. 45 minutes). La moindre augmentation du VES durant le pédalage excentrique pourrait résulter de plusieurs facteurs.

Une augmentation de la post-charge pourrait partiellement expliquer la limitation du VES puisque nous avons également observé, pour une PAS similaire entre les 2 modalités, une pression artérielle diastolique supérieure vraisemblablement due à des résistances périphériques plus importantes (RVS plus élevées et moindre conductance) durant le pédalage

excentrique (étude n°2a,c). Ces observations peuvent être expliquées par (1) une augmentation de l'activité sympathique due aux tensions mécaniques plus importantes développées au cours du pédalage excentrique (fuseaux neuro-musculaires, organes tendineux de Golgi et afférences musculaires des groupes III et IV) ; (2) une réduction de la sympatholyse fonctionnelle qui contribue normalement à abaisser les résistances périphériques au cours d'un exercice d'intensité modérée (Saltin, 2007) ; (3) une augmentation de la contrainte mécanique imposée au niveau sur le lit vasculaire des membres inférieurs par les muscles. Nous privilégions les hypothèses (1) et (3) car elles sont supportées par nos données : altération de la fonction neuro-végétative et puissance mécanique plus importante au cours du pédalage excentrique. De plus, l'explication (2) ne s'accorde pas avec le fait que les 2 sessions de pédalage étant réalisées à même demande métabolique, la sympatholyse fonctionnelle est supposée équivalente.

Le régime ventilatoire au cours du pédalage excentrique pourrait également expliquer la limitation du VES. La respiration plus tachypnéique (étude n°3) observée semble être le reflet d'une contrainte à l'augmentation de l'expansion de la cage thoracique probablement liée à la contraction du biceps brachial (Lechauve et al., 2014). Or, le volume télédiastolique dépend de l'expansion de la cage thoracique au cours de l'exercice par le biais d'une augmentation du retour veineux (phénomène de dépression et d'aspiration). Ainsi, une contrainte à l'augmentation du volume thoracique pourrait limiter l'augmentation du volume télédiastolique et donc du VES au cours du pédalage excentrique.

Au niveau macrovasculaire, on note après le pédalage excentrique une réduction de la FMD brachiale (étude n°2b) (Rakobowchuk et al., 2017) accompagnée d'un AIX plus important (étude n°2a) car ne diminuant pas à l'issue de l'exercice excentrique (comme observé au décours du pédalage concentrique). Cependant, en l'absence d'augmentation des microparticules endothéliales circulantes, cette altération de la fonction vasculaire ne peut être mise en lien avec un endommagement de l'endothélium (étude n°2b) (Rakobowchuk et al., 2017) et nous pensons qu'elle suggère davantage un tonus vasomoteur supérieur au décours du pédalage excentrique, qu'une altération de la fonction endothéliale, avec un effet supposé transitoire. De plus les 2 sessions étant réalisées à même puissance métabolique et n'ayant pas observé d'augmentation des facteurs inflammatoires (protéine C-réactive, interleukine-1), nous pensons que ce tonus vasomoteur supérieur au décours du pédalage excentrique serait lié à une augmentation de l'activité sympathique (i.e. noradrénaline) plutôt qu'à un effet

inhibiteur de facteurs inflammatoires ou de dérivés réactifs de l'oxygène sur la sympatholyse fonctionnelle.

Du point de vue microvasculaire, aucune différence n'a été mise en évidence par la mesure du flux sanguin maximal hyperémique post-ischémie (étude n°2b) (Rakobowchuk et al., 2017). En outre, les mesures d'extraction et utilisation périphérique de l'O₂ obtenues par NIRS ne montrent pas de différence au niveau de la fonction microvasculaire durant le pédalage excentrique et concentrique (étude n°2c).

Dans le cadre de la BPCO, une augmentation de la rigidité artérielle, facteur indépendant de risque cardio-vasculaire, est fréquemment rapportée (Maclay et al., 2009; Mills et al., 2008). L'altération de la fonction vasculaire à la suite du pédalage excentrique est donc un élément important au regard de la volonté forte de le prescrire dans des populations souffrant de pathologies cardio-respiratoires.

5. Prescription du pédalage excentrique dans le cadre du réentraînement à l'effort dans la BPCO

Nos observations, ajoutées à celle de la littérature doivent probablement inviter à s'interroger sur la conduite du réentraînement à l'effort en excentrique dans la BPCO. Tout d'abord, ces données indiquent que non seulement une FC donnée ne correspond pas à la même demande métabolique ni à la même puissance mécanique entre concentrique et excentrique (Isner-Horobeti et al., 2013), mais elles indiquent aussi que la FC « dérive » au cours du pédalage excentrique prolongé (étude n°2a). Ainsi, l'utilisation de la FC comme marqueur de l'intensité mécanique ou métabolique dans le cadre d'un réentraînement peut s'avérer problématique puisque celle-ci n'est pas stable au cours de pédalage excentrique. Il pourrait donc être judicieux de baser la prescription du réentraînement excentrique sur les sensations d'effort perçues par le patient au niveau respiratoire et musculaire plutôt que sur la FC.

Nous avons également observé un retard de récupération parasympathique à l'issue de l'exercice excentrique et nous avons fait l'hypothèse d'une augmentation de l'activité sympathique, expliquant nombre de nos résultats. Cette modification a priori temporaire de la balance neuro-végétative pourrait être à l'origine d'une augmentation du métabolisme de repos et une utilisation préférentielle du métabolisme lipidique après un exercice de pédalage excentrique observée par plusieurs auteurs (Hackney et al., 2008; Paschalis et al., 2010;

Peñailillo, Blazeovich, & Nosaka, 2014). En comparant les pédalages concentrique et excentrique chez des sujets sains, nous n'avons observé aucune différence concernant la dépense énergétique ou l'utilisation des substrats (Isacco et al., 2016) (Annexe I). Dans cette étude (Isacco et al., 2016), les 2 sessions étaient réalisées à une « puissance métabolique » favorable à une utilisation préférentielle des lipides comme substrat énergétique, c'est-à-dire inférieure au SV1 (Lazzer et al., 2011). Dans ces conditions, la puissance mécanique était 2,5 fois plus élevée durant le pédalage excentrique que lors du pédalage concentrique. Ainsi, le réentraînement en pédalage excentrique pourrait apporter des gains fonctionnels plus importants, pour des effets a priori similaires au pédalage concentrique en matière d'utilisation énergétique.

Ces observations offrent des perspectives très intéressantes pour le réentraînement de patients présentant une BPCO sévère qui ont un excès de masse grasse. En effet, l'objectif pour les patients présentant une surcharge pondérale est d'augmenter la masse musculaire (masse « utile ») tout en favorisant la perte de masse grasse. Bien que le surpoids puisse être considéré comme « protecteur » dans la BPCO (diminution de la mortalité chez les patients en surpoids par rapport aux normopondérés), il majore la dyspnée et le risque d'apparition de pathologies cardio-vasculaires (Poulain et al., 2006).

Enfin, nous avons étudié l'impact de la fréquence de pédalage (30 à 60 rpm) au cours du pédalage concentrique et excentrique (étude n°1) (Ritter et al., 2016). Si nous n'avons observé aucun effet de la fréquence de pédalage sur les réponses physiologiques durant le pédalage concentrique, celle-ci semble influencer de manière significative les réponses cardio-respiratoires au pédalage excentrique, puisque FC, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}CO_2$ diminuent à mesure que la fréquence de pédalage augmente. La même tendance (non-significative) est observée concernant la récupération parasympathique, qui semble plus altérée à mesure que la fréquence augmente. Nous pensons que ces résultats peuvent être mis en lien avec la tension développée par le muscle à chaque cycle de pédalage. En effet, plus la fréquence est lente, plus la force produite à chaque « coup de pédale » doit être importante pour une puissance équivalente. Cette tension musculaire accrue pourrait augmenter la réponse cardio-respiratoire médiée par le mécanoréflexe (sensible à la tension musculaire) et la commande centrale qui intègre les afférences d'origine musculaire.

Cette notion peut être pertinente dans le cadre du réentraînement à l'effort dans la BPCO, car les sensations afférentes sont à l'origine d'une augmentation de la réponse ventilatoire qui contribue à la limitation à l'exercice (Gagnon et al., 2012). Aussi, d'autres études sont

nécessaires afin de comprendre les effets de la fréquence de pédalage sur les adaptations à l'exercice, avec un panel de fréquence plus important, chez le sujet sain et le patient. En raison de leur désadaptation à l'exercice, les patients souffrant de pathologies cardio-respiratoires chroniques sont en effet susceptibles de répondre très différemment par rapport aux sujets sains.

Conclusion et perspectives

Notre travail a confirmé que par rapport au pédalage concentrique, les réponses cardio-vasculaires et respiratoires sont ajustées différemment au cours du pédalage excentrique aigu, avec un réglage neuro-végétatif altéré et un effet délétère sur la fonction vasculaire. Nous pensons que ces effets potentiellement délétères sont transitoires.

En outre, nous sommes d'avis que le pédalage excentrique ne devrait pas remplacer l'exercice concentrique en endurance, bénéfique au niveau cardio-vasculaire et neuro-végétatif. En revanche, nous pensons que l'adjonction de pédalage excentrique pourrait favoriser la reprise d'activité chez les patients les plus déconditionnés et permettre des gains fonctionnels plus importants chez les patients répondant peu aux programmes de réhabilitation respiratoire habituels. Chez des patients atteints de BPCO, nous avons pu montrer que débiter le pédalage excentrique à une puissance mécanique correspondant au SV1 (concentrique) avec une incrémentation de 50% lors des premières séances permettait une augmentation rapide de la charge tout en limitant l'apparition de dommages musculaires et DOMS. Cet effet musculaire est probablement un des atouts de l'exercice excentrique.

Notre travail a également confirmé le caractère « tachypnéisant » du pédalage excentrique. Il reste néanmoins à déterminer si ce régime ventilatoire induit ou majore une distension dynamique dans la BPCO. L'évaluation de la distension dynamique ne pourra toutefois pas se faire par la mesure séquentielle de la capacité inspiratoire lors de l'exercice. En effet, l'évaluation de la distension dynamique par le biais de la mesure de la capacité inspiratoire suppose que la capacité pulmonaire totale soit constante tout au long de l'effort. Au cours du pédalage excentrique, il est possible qu'une contrainte musculaire portant sur la cage thoracique puisse entraîner une diminution de la capacité pulmonaire totale. Dans ces conditions, une diminution de la capacité inspiratoire durant l'exercice pourrait être interprétée à tort comme une augmentation du volume télé-expiratoire.

Nous souhaitons donc étudier l'effet du pédalage excentrique sur la distension dynamique dans la BPCO sévère par le biais d'outils plus adaptés à cette modalité particulière tels que la pléthysmographie optoélectronique (Priori et al., 2013) et la mesure continue de la pression œsophagienne. C'est l'objet d'une étude en projet (CONvEX).

Enfin, notre travail souligne la nécessité de mener à leur terme des études incluant du pédalage excentrique chez des patients afin d'étudier le rapport bénéfices/risques de cette modalité d'exercice et d'en affiner les conditions de prescription (intensité, durée et fréquence des séances, durée du réentraînement, fréquence de pédalage à privilégier).

Dans ce cadre, notre travail en cours sur les effets d'un réentraînement associant du pédalage excentrique à des exercices concentriques lors d'un programme de réhabilitation (vs. programme conventionnel, avec uniquement des exercices en concentrique) chez des patients atteints de BPCO sévère (Besançon) ou présentant un syndrome coronarien (Dijon) (étude ENERGETIC) pourrait apporter quelques réponses. Ce protocole est actuellement en cours de recrutement (46 patients sur 76 prévus pour le site de Besançon). À Besançon, nous avons réalisé une analyse intermédiaire portant sur 29 patients. Les principaux résultats (Annexe II) montrent que l'augmentation du temps d'endurance sur ergocycle n'est significative que dans le groupe « combiné », alors qu'une amélioration de la dyspnée, de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes et du Timed Up and Go test est observée et identique dans les 2 groupes. De plus, la qualité de vie (COPD Assessment Test et le Saint George Respiratory Questionnaire) n'est améliorée que dans le groupe combinant réentraînement concentrique et excentrique. Ces résultats intermédiaires sont encourageants quant à l'intérêt d'adjoindre un exercice excentrique à un programme de réhabilitation respiratoire dans la BPCO sévère.

Références bibliographiques

- Abbott, B. C., Bigland, B., & Ritchie, J. M. (1952). The physiological cost of negative work. *The Journal of Physiology*, *117*(3), 380-390.
- Abdo, W. F., & Heunks, L. M. (2012). Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Critical Care*, *16*(5), 323.
- Ahlquist, L. E., Bassett, D. R., Sufit, R., Nagle, F. J., & Thomas, D. P. (1992). The effect of pedaling frequency on glycogen depletion rates in type I and type II quadriceps muscle fibers during submaximal cycling exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *65*(4), 360-364.
- Al Haddad, H., Laursen, P., Chollet, D., Ahmaidi, S., & Buchheit, M. (2011). Reliability of resting and postexercise heart rate measures. *International Journal of Sports Medicine*, *32*(8), 598-605.
- Al Haddad, H., Laursen, P., Chollet, D., Lemaitre, F., Ahmaidi, S., & Buchheit, M. (2010). Effect of cold or thermoneutral water immersion on post-exercise heart rate recovery and heart rate variability indices. *Autonomic Neuroscience*, *156*(1-2), 111-116.
- Alfarroba, S., Rodrigues, F., Papoila, A. L., Santos, A. F., & Morais, L. (2016). Pulmonary Rehabilitation in COPD According to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Categories. *Respiratory Care*.
- Ameloot, K., Van De Vijver, K., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., ... Malbrain, M. L. (2014). Validation study of Nexfin® continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients. *Minerva Anestesiologica*, *80*(12), 1294-1301.
- Amiridis, I. G., Martin, A., Morlon, B., Martin, L., Cometti, G., Pousson, M., & van Hoecke, J. (1996). Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee extension in sedentary and highly skilled humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *73*(1-2), 149-156.
- Anderson, L., Oldridge, N., Thompson, D. R., Zwisler, A.-D., Rees, K., Martin, N., & Taylor, R. S. (2016). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(1), 1-12.
- Anderson, T. J. (2006). Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *The Canadian Journal of Cardiology*, *22*(Suppl B), 72B-80B.
- Arduini, A., Gomez-Cabrera, M.-C., & Romagnoli, M. (2011). Reliability of different models to assess heart rate recovery after submaximal bicycle exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *14*(4), 352-357.
- Asmussen, E. (1953). Positive and negative muscular work. *Acta Physiologica Scandinavica*, *28*(4), 364-382.
- Barnes, J. N., Trombold, J. R., Dhindsa, M., Lin, H.-F., & Tanaka, H. (2010). Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *Journal of Applied Physiology*, *109*(4), 1102-1108.

- Bartels, S. A., Stok, W. J., Bezemer, R., Boksem, R. J., Goudoever, J. van, Cherpanath, T. G. V., ... Ince, C. (2011). Noninvasive cardiac output monitoring during exercise testing: Nexfin pulse contour analysis compared to an inert gas rebreathing method and respired gas analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 25(5), 315-321.
- Bernard, S., LeBlanc, P., Whittom, F., Carrier, G., Jobin, J., Belleau, R., & Maltais, F. (1998). Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(2), 629-634.
- Besson, D., Joussain, C., Gremeaux, V., Morisset, C., Laurent, Y., Casillas, J.-M., & Laroche, D. (2013). Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(1), 30-40.
- Bolton, C. E., Bevan-Smith, E. F., Blakey, J. D., Crowe, P., Elkin, S. L., Garrod, R., ... British Thoracic Society Standards of Care Committee. (2013). British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*, 68 Suppl 2, ii1-30.
- Boushel, R., Langberg, H., Olesen, J., Gonzales-Alonzo, J., Bülow, J., & Kjaer, M. (2001). Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 11(4), 213-222.
- Boutouyrie, P., Achouba, A., Trunet, P., Laurent, S., & EXPLOR Trialist Group. (2010). Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 55(6), 1314-1322.
- Boutouyrie, P., Ong, K. T., & Laurent, S. (2009). La rigidité artérielle : un marqueur de risque intégrateur. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 21(8), 350-355.
- Brancaccio, P., Lippi, G., & Maffulli, N. (2010). Biochemical markers of muscular damage. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(6), 757-767.
- Buchheit, M., Al Haddad, H., Laursen, P., & Ahmaidi, S. (2009). Effect of body posture on postexercise parasympathetic reactivation in men: Body posture and parasympathetic reactivation. *Experimental Physiology*, 94(7), 795-804.
- Buchheit, M., Laursen, P., & Ahmaidi, S. (2007). Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), H133-H141.
- Burleson, M. A., O'Bryant, H. S., Stone, M. H., Collins, M. A., & Triplett-McBride, T. (1998). Effect of weight training exercise and treadmill exercise on post-exercise oxygen consumption. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(4), 518-522.
- Burtin, C., Decramer, M., Gosselink, R., Janssens, W., & Troosters, T. (2011). Rehabilitation and acute exacerbations. *The European Respiratory Journal*, 38(3), 702-712. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079111>
- Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., ... Troosters, T. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *The European Respiratory Journal*, 40(2), 338-344.

- Butcher, S. J., & Jones, D. R. L. (2012). The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Medicine*, 36(4), 307-325.
- Caldwell, J. T., Wardlow, G. C., Branch, P. A., Ramos, M., Black, C. D., & Ade, C. J. (2016). Effect of exercise-induced muscle damage on vascular function and skeletal muscle microvascular deoxygenation. *Physiological Reports*, 4(22).
- Carmichael, M. D., Davis, J. M., Murphy, E. A., Carson, J. A., Van Rooijen, N., Mayer, E., & Ghaffar, A. (2010). Role of brain macrophages on IL-1 β and fatigue following eccentric exercise-induced muscle damage. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(4), 564-568.
- Casaburi, R., Porszasz, J., Burns, M. R., Carithers, E. R., Chang, R. S., & Cooper, C. B. (1997). Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(5), 1541-1551.
- Casillas, J.-M., Besson, D., Hannequin, A., Gremeaux, V., Morisset, C., Tordi, N., ... Laroche, D. (2015). Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion on the maximal capacities in chronic heart failure. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*.
- Casillas, J.-M., Gremeaux, V., Damak, S., Feki, A., & Pérennou, D. (2007). Entraînement à l'effort au cours des pathologies cardiovasculaires.
- Chapman, D., Newton, M., Sacco, P., & Nosaka, K. (2006). Greater Muscle Damage Induced by Fast Versus Slow Velocity Eccentric Exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 27(8), 591-598.
- Charakida, M., Masi, S., Lüscher, T. F., Kastelein, J. J. P., & Deanfield, J. E. (2010). Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal*, 31(23), 2854-2861.
- Chen, T. C. (2006). Variability in muscle damage after eccentric exercise and the repeated bout effect. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 77(3), 362-371.
- Chen, T. C., & Hsieh, S. S. (2001). Effects of a 7-day eccentric training period on muscle damage and inflammation: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(10), 1732-1738.
- Cheung, K., Hume, P., & Maxwell, L. (2003). Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(2), 145-164.
- Chhabra, S. K., Gupta, M., Ramaswamy, S., Dash, D. J., Bansal, V., & Deepak, K. K. (2015). Cardiac sympathetic dominance and systemic inflammation in COPD. *COPD*, 12(5), 552-559.
- Choi, Y., Akazawa, N., Miyaki, A., Ra, S.-G., Shiraki, H., Ajisaka, R., & Maeda, S. (2014). Acute effect of high-intensity eccentric exercise on vascular endothelial function in young men: *Journal of Strength and Conditioning Research*, 1.
- Cleary, M. A., Kimura, I. F., Sitler, M. R., & Kendrick, Z. V. (2002). Temporal pattern of the repeated bout effect of eccentric exercise on Delayed-Onset Muscle Soreness. *Journal of Athletic Training*, 37(1), 32-36.

- Colson, S., Pousson, M., Martin, A., & Van Hoecke, J. (1999). Isokinetic elbow flexion and coactivation following eccentric training. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 9(1), 13-20.
- Coratella, G., Chemello, A., & Schena, F. (2016). Muscle damage and repeated bout effect induced by enhanced eccentric squats. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 56(12), 1540-1546.
- Corte, V. D., Tuttolomondo, A., Pecoraro, R., & Pinto, A. (2016). Inflammation, endothelial dysfunction and arterial stiffness as therapeutic targets in cardiovascular medicine. *Current Pharmaceutical Design*.
- Coudreuse, J. M., Dupont, P., & Nicol, C. (2004). Delayed post effort muscle soreness. *Annales De Readaptation Et De Medecine Physique: Revue Scientifique De La Societe Francaise De Reeducation Fonctionnelle De Readaptation Et De Medecine Physique*, 47(6), 290-298.
- Couillard, A., & Prefaut, C. (2010). Electrostimulation in the rehabilitation of patients with severe COPD: pertinent or not. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 27(2), 113-124.
- Dangers, L., Morelot-Panzini, C., Schmidt, M., & Demoule, A. (2014). Mécanismes neurophysiologiques de la dyspnée : de la perception à la clinique. *Réanimation*, 23(4), 392-401.
- Das, P., & Horton, R. (2012). Rethinking our approach to physical activity. *The Lancet*, 380(9838), 189-190.
- Davies, L. C., Francis, D. P., Scott, A. C., Ponikowski, P., Piepoli, M., & Coats, A. J. (2001). Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *Journal of Hypertension*, 19(7), 1279-1287.
- Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 suppl 1), III-27-III-32.
- De Sousa Sena, R., Nora, M., Jacinthe, B., Ruddy, R., Helen, P., Tanja, T., & Jean, B. (2013). Eccentric cycling exercise: A novel form of rehabilitation for patients with severe COPD? *European Respiratory Journal*, 42(Suppl 57), P3158.
- Degano, B., & Soumagne, T. (2014). Clinical and functional assessment in COPD: from case finding to follow-up. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 43(12 Pt 1), 1344-1352.
- Divo, M., Cote, C., de Torres, J. P., Casanova, C., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., ... BODE Collaborative Group. (2012). Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), 155-161.
- Dolezal, B. A., Potteiger, J. A., Jacobsen, D. J., & Benedict, S. H. (2000). Muscle damage and resting metabolic rate after acute resistance exercise with an eccentric overload. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(7), 1202-1207.
- Dubé, B.-P., Agostoni, P., & Laveneziana, P. (2016). Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 25(141), 317-332.
- Dufour, S. P., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Lampert, E., Hirth, C., Piquard, F., ... Richard, R. (2007). Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the

- exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(4), R1641-R1648.
- Dufour, S. P., Lampert, E., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Billat, V. L., Piquard, F., & Richard, R. (2004). Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(11), 1900-1906.
- Durmus, I., Kazaz, Z., Altun, G., & Cansu, A. (2014). Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(2), 421-425.
- Ellis, R., Shields, N., Lim, K., & Dodd, K. J. (2015). Eccentric exercise in adults with cardiorespiratory disease: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 29(12), 1178-1197.
- Elmer, S. J., McDaniel, J., & Martin, J. C. (2010). Alterations in neuromuscular function and perceptual responses following acute eccentric cycling exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 110(6), 1225-1233.
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., & Yue, G. H. (2004). Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Research*, 1023(2), 200-212.
- Farthing, J. P., & Chilibeck, P. D. (2003). The effects of eccentric and concentric training at different velocities on muscle hypertrophy. *European Journal of Applied Physiology*, 89(6), 578-586.
- Finkelstein, J., Cha, E., & Scharf, S. M. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4, 337-349.
- Fisher, J. (2014). Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. *Experimental Physiology*, 99(2), 300-305.
- Fisher, J., Adlan, A. M., Shantsila, A., Secher, J. F., Sørensen, H., & Secher, N. H. (2013). Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 15), 3777-3788.
- Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., ... Williams, M. A. (2013). Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation*, 128(8), 873-934.
- Folgering, H., & Herwaarden, C. (1994). Exercise limitations in patients with pulmonary diseases. *International Journal of Sports Medicine*, 15(03), 107-111.
- Franssen, F. M., Broekhuizen, R., Janssen, P. ., Wouters, E. F., & Schols, A. M. (2005). Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(1), 2-9.
- Fuhrman, C., & Delmas, M.-C. pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. (2010). [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 27(2), 160-168.

- Gaesser, G. A. (2007). Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports*, 7(1), 14-19.
- Gagnon, P., Bussi eres, J., Ribeiro, F., Gagnon, S., Saey, D., Gagn e, N., ... Maltais, F. (2012). Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(7), 606-615.
- Garrod, R., Marshall, J., Barley, E., & Jones, P. W. (2006). Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *The European Respiratory Journal*, 27(4), 788-794.
- Gielen, S., Laughlin, M. H., O'Conner, C., & Duncker, D. J. (2015). Exercise Training in Patients with Heart Disease: Review of Beneficial Effects and Clinical Recommendations. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(4), 347-355.
- Gleeson, M., Blannin, A. K., Zhu, B., Brooks, S., & Cave, R. (1995). Cardiorespiratory, hormonal and haematological responses to submaximal cycling performed 2 days after eccentric or concentric exercise bouts. *Journal of Sports Sciences*, 13(6), 471-479.
- Gleeson, N., Eston, R., Marginson, V., McHugh, M., & Bird, S. (2003). Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. *British Journal of Sports Medicine*, 37(2), 119-125.
- Gois, M. O., Campoy, F. A. S., Alves, T.,  vila, R. P., Vanderlei, L. C. M., & Pastre, C. M. (2014). The influence of resistance exercise with emphasis on specific contractions (concentric vs. eccentric) on muscle strength and post-exercise autonomic modulation: a randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 18(1), 30-37.
- Goldstein, D. S., McCarty, R., Polinsky, R. J., & Kopin, I. J. (1983). Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension*, 5(4), 552-559.
- Goon, P. K. Y., Lip, G. Y. H., Boos, C. J., Stonelake, P. S., & Blann, A. D. (2006). Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 8(2), 79-88.
- Gormley, S. E., Swain, D. P., High, R., Spina, R. J., Dowling, E. A., Kotipalli, U. S., & Gandrakota, R. (2008). Effect of intensity of aerobic training on VO₂max. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(7), 1336-1343.
- Gouzi, F., & Hayot, M. (2013). Peut-on encore parler de patients BPCO non r pondeurs   la r habilitation?  volution d'un concept. *La Lettre du pneumologue*, 16(4), 133-137.
- Gouzi, F., Pr faut, C., Abdellaoui, A., Roudier, E., de Rigal, P., Molinari, N., ... Hayot, M. (2013). Blunted muscle angiogenic training-response in COPD patients versus sedentary controls. *The European Respiratory Journal*, 41(4), 806-814.
- Gremeaux, V., Duclay, J., Deley, G., Philipp, J. L., Laroche, D., Pousson, M., & Casillas, J. M. (2010). Does eccentric endurance training improve walking capacity in patients with coronary artery disease? A randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 24(7), 590-599.
- Guilhem, G., Cornu, C., & Gu vel, A. (2010). Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 53(5), 319-341.

- Hackney, K. J., Engels, H.-J., & Gretebeck, R. J. (2008). Resting energy expenditure and delayed-onset muscle soreness after full-body resistance training with an eccentric concentration. *Journal of Strength and Conditioning Research / National Strength & Conditioning Association*, 22(5), 1602-1609.
- Hayot, M., & Galera, O. (2012). Électrostimulation : place dans les maladies chroniques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 4(4), 307-309.
- Hayot, M., & Milic-Emili, J. (2000). La distension pulmonaire dynamique et son exploration chez le malade atteint d'affection obstructive chronique. *La Lettre du Pneumologue*, III(4), 145-148.
- Hedayatpour, N., & Falla, D. (2015). Physiological and neural adaptations to eccentric exercise: mechanisms and considerations for training, physiological and neural adaptations to eccentric exercise: mechanisms and considerations for training. *BioMed Research International, BioMed Research International*, 2015, 2015, e193741.
- Heffernan, K. S., Kelly, E. E., Collier, S. R., & Fernhall, B. (2006). Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 13(1), 80-86.
- Herzog, W. (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 116(11), 1407-1417.
- Hessel, A. L., Lindstedt, S. L., & Nishikawa, K. C. (2017). Physiological mechanisms of eccentric contraction and its applications: a role for the giant titin protein. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Higashi, Y., & Yoshizumi, M. (2004). Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology & Therapeutics*, 102(1), 87-96.
- Higbie, E. J., Cureton, K. J., Warren, G. L., & Prior, B. M. (1996). Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 81(5), 2173-2181.
- Hikida, R. S., Staron, R. S., Hagerman, F. C., Sherman, W. M., & Costill, D. L. (1983). Muscle fiber necrosis associated with human marathon runners. *Journal of the Neurological Sciences*, 59(2), 185-203.
- Holguin, F., Folch, E., Redd, S. C., & Mannino, D. M. (2005). Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*, 128(4), 2005-2011.
- Hoppeler, H., & Herzog, W. (2014). Eccentric exercise: many questions unanswered. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 116(11), 1405-1406.
- Howatson, G., Van Someren, K., & Hortobágyi, T. (2007). Repeated bout effect after maximal eccentric exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 28(7), 557-563.
- Huxley, A. F. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry*, 7, 255-318.

- INSERM Collective Expertise Centre. (2000). Physical activity: Contexts and effects on health. In *INSERM Collective Expert Reports*. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale.
- Isacco, L., Ritter, O., Tordi, N., Laroche, D., Degano, B., Bouhaddi, M., ... Mourot, L. (2016). Similar substrate oxidation rates in concentric and eccentric cycling matched for aerobic power output. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, 41(11), 1204-1207.
- Isner-Horobeti, M.-E., Dufour, S. P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E., & Richard, R. (2013). Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(6), 483-512.
- Jónsdóttir, S., Andersen, K. K., Sigurosson, A. F., & Sigurosson, S. B. (2006). The effect of physical training in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 8(1), 97-101.
- Joyner, M. J., & Green, D. J. (2009). Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *The Journal of Physiology*, 587(23), 5551-5558.
- Kohl, J., Koller, E. A., & Jäger, M. (1981). Relation between pedalling- and breathing rhythm. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 47(3), 223-237.
- Lacasse, M., Maltais, F., Poirier, P., Lacasse, Y., Marquis, K., Jobin, J., & LeBlanc, P. (2005). Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 99(7), 877-886.
- Lacasse, Y., Goldstein, R., Lasserson, T. J., & Martin, S. (2006). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003793.
- LaStayo, P., Ewy, G., Pierotti, D., Johns, R., & Lindstedt, S. (2003). The positive effects of negative work: increased muscle strength and decreased fall risk in a frail elderly population. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(5), M419-424.
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacomo, F., & Lindstedt, S. (2014). Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 116(11), 1426-1434.
- LaStayo, P., Pierotti, D. J., Pifer, J., Hoppeler, H., & Lindstedt, S. L. (2000). Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(5), R1282-R1288.
- LaStayo, P., Reich, T. E., Urquhart, M., Hoppeler, H., & Lindstedt, S. L. (1999). Chronic eccentric exercise: improvements in muscle strength can occur with little demand for oxygen. *The American Journal of Physiology*, 276(2 Pt 2), R611-615.
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., ... Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588-2605.

- Laveneziana, P., Palange, P., & Faculty, on behalf of the E. R. S. (2012). Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 40(3), 522-529.
- Lazzer, S., Lafortuna, C., Busti, C., Galli, R., Agosti, F., & Sartorio, A. (2011). Effects of low- and high-intensity exercise training on body composition and substrate metabolism in obese adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(1), 45-52.
- Lechauve, J. B., Perrault, H., Aguilaniu, B., Isner-Horobeti, M. E., Martin, V., Coudeyre, E., & Richard, R. (2014). Breathing patterns during eccentric exercise. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 202, 53-58.
- Leong, C. H., McDermott, W. J., Elmer, S. J., & Martin, J. C. (2014). Chronic eccentric cycling improves quadriceps muscle structure and maximum cycling power. *International Journal of Sports Medicine*, 35(07), 559-565.
- Linnamo, V., Strojnik, V., & Komi, P. V. (2002). EMG power spectrum and features of the superimposed M-wave during voluntary eccentric and concentric actions at different activation levels. *European Journal of Applied Physiology*, 86(6), 534-540.
- Longrois, D., Guinot, P.-G., & Depoix, J.-P. (2012). Régulation du tonus vasomoteur. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 31, Supplément 1, S25-S30.
- Maclay, J. D., McAllister, D. A., Mills, N. L., Paterson, F. P., Ludlam, C. A., Drost, E. M., ... Macnee, W. (2009). Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(6), 513-520.
- MacMillan, N. J., Kapchinsky, S., Jagoe, T., Baril, J., Purves-Smith, F., Sena, R. D. S., ... Taivassalo, T. (2013). Comparison Of Skeletal Muscle Hypertrophy In Eccentric Versus Concentric Cycling In COPD. In *C18. PULMONARY REHABILITATION HIGHLIGHTS* (Vol. 1-276, p. A3810-A3810). American Thoracic Society.
- MacMillan, N. J., Kapchinsky, S., Konokhova, Y., Gouspillou, G., de Sousa Sena, R., Jagoe, R. T., ... Taivassalo, T. (2017). Eccentric Ergometer Training Promotes Locomotor Muscle Strength but Not Mitochondrial Adaptation in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Maddocks, M., Nolan, C. M., Man, W. D.-C., Polkey, M. I., Hart, N., Gao, W., ... Higginson, I. J. (2016). Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(1), 27-36.
- Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigaré, R., ... ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. (2014). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(9), e15-62.
- Margaritelis, N. V., Theodorou, A. A., Baltzopoulos, V., Maganaris, C. N., Paschalis, V., Kyparos, A., & Nikolaidis, M. G. (2015). Muscle damage and inflammation after eccentric exercise: can the repeated bout effect be removed? *Physiological Reports*, 3(12).

- Marqueste, T., Decherchi, P., Messan, F., Kipson, N., Grélot, L., & Jammes, Y. (2004). Eccentric exercise alters muscle sensory motor control through the release of inflammatory mediators. *Brain Research*, *1023*(2), 222-230.
- Marquis, K., Debigaré, R., Lacasse, Y., LeBlanc, P., Jobin, J., Carrier, G., & Maltais, F. (2002). Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(6), 809-813.
- Mathur, N., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of Inflammation*, *2008*, 109502.
- Mattace-Raso, F. U. S., Cammen, T. J. M. van der, Hofman, A., Popele, N. M. van, Bos, M. L., Schalekamp, M. A. D. H., ... Witteman, J. C. M. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. *Circulation*, *113*(5), 657-663.
- McHugh, M. P. (2003). Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *13*(2), 88-97.
- Mebazaa, A., & Payen, D. (2008). *L'insuffisance cardiaque aiguë*. Springer Science & Business Media.
- Melo, R. C., Quitério, R. J., Takahashi, A. C. M., Silva, E., Martins, L. E. B., & Catai, A. M. (2008). High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *British Journal of Sports Medicine*, *42*(1), 59-63.
- Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Sandoo, A., van Zanten, J. J. C. S. V., Toms, T. E., John, H., & Kitas, G. D. (2010). Vascular function and inflammation in rheumatoid arthritis: the role of physical activity. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, *4*, 89-96.
- Meyer, K., Steiner, R., LaStayo, P., Lippuner, K., Allemann, Y., Eberli, F., ... Hoppeler, H. (2003). Eccentric exercise in coronary patients: central hemodynamic and metabolic responses. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *35*(7), 1076-1082.
- Meziani, F., Delabranche, X., Mortaza, S., & Asfar, P. (2008). Les microparticules circulantes : un nouvel acteur dans le sepsis ? *Réanimation*, *17*(2), 120-125.
- Mills, N. L., Miller, J. J., Anand, A., Robinson, S. D., Frazer, G. A., Anderson, D., ... Macnee, W. (2008). Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*, *63*(4), 306-311.
- Mitchell, G. F., Hwang, S.-J., Vasani, R. S., Larson, M. G., Pencina, M. J., Hamburg, N. M., ... Benjamin, E. J. (2010). Arterial stiffness and cardiovascular events. *Circulation*, *121*(4), 505-511.
- Mörlin, C., Wallin, B. G., & Eriksson, B. M. (1983). Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive man. *Acta Physiologica Scandinavica*, *119*(2), 117-121.
- Munk, P. S., Breland, U. M., Aukrust, P., Ueland, T., Kvaløy, J. T., & Larsen, A. I. (2011). High intensity interval training reduces systemic inflammation in post-PCI patients. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal*

- of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, 18(6), 850-857.
- Nader, G. A., & Lundberg, I. E. (2009). Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(6), 599-603.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., ... ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. (2006). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(12), 1390-1413.
- Nosaka, K., Sakamoto, K., Newton, M., & Sacco, P. (2001). The repeated bout effect of reduced-load eccentric exercise on elbow flexor muscle damage. *European Journal of Applied Physiology*, 85(1-2), 34-40.
- O'Donnell, D. E., McGuire, M., Samis, L., & Webb, K. A. (1998). General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(5 Pt 1), 1489-1497.
- O'Donnell, D. E., Reville, S. M., & Webb, K. A. (2001). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(5), 770-777.
- O'donnell, D.-E. (2008). Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 25(10), 1305-1318.
- Okamoto, T., Masuhara, M., & Ikuta, K. (2006). Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *Journal of Human Hypertension*, 20(5), 348-54.
- Ortega, F., Toral, J., Cejudo, P., Villagomez, R., Sánchez, H., Castillo, J., & Montemayor, T. (2002). Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(5), 669-674.
- Overend, T. J., Versteegh, T. H., Thompson, E., Birmingham, T. B., & Vandervoort, A. A. (2000). Cardiovascular stress associated with concentric and eccentric isokinetic exercise in young and older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 55(4), B177-B182.
- Palange, P., Forte, S., Onorati, P., Manfredi, F., Serra, P., & Carlone, S. (2000). Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 88(5), 1715-1720.
- Paschalis, V., Nikolaidis, M. G., Giakas, G., Theodorou, A. A., Sakellariou, G. K., Fatouros, I. G., ... Jamurtas, A. Z. (2010). Beneficial changes in energy expenditure and lipid profile after eccentric exercise in overweight and lean women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20(1), e103-111.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 Suppl 3, 1-72.
- Peers, K. H. E., & Lysens, R. J. J. (2005). Patellar tendinopathy in athletes: current diagnostic and therapeutic recommendations. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 35(1), 71-87.

- Peñailillo, L., Blazevich, A., & Nosaka, K. (2014). Energy expenditure and substrate oxidation during and after eccentric cycling. *European Journal of Applied Physiology*, *114*(4), 805-814.
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., & Nosaka, K. (2013). Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *45*(9), 1773-1781.
- Pereira, T., Maldonado, J., Coutinho, R., Cardoso, E., Laranjeiro, M., Andrade, I., & Conde, J. (2014). Invasive validation of the Complior Analyse in the assessment of central artery pressure curves: a methodological study. *Blood Pressure Monitoring*, *19*(5), 280-287.
- Perrey, S., Betik, A., Candau, R., Rouillon, J. D., & Hughson, R. L. (2001). Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *91*(5), 2135-2142.
- Piccin, A., Murphy, W. G., & Smith, O. P. (2007). Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Reviews*, *21*(3), 157-171.
- Piperno, D., Huchon, G., Pribil, C., Boucot, I., & Similowski, T. (2003). The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. *Respiratory Medicine*, *97 Suppl C*, S33-42.
- Pitzalis, M. V., Mastropasqua, F., Passantino, A., Massari, F., Ligurgo, L., Forleo, C., ... Rizzon, P. (1998). Comparison Between Noninvasive Indices of Baroreceptor Sensitivity and the Phenylephrine Method in Post-Myocardial Infarction Patients. *Circulation*, *97*(14), 1362-1367.
- Ploeger, H. E., Takken, T., de Greef, M. H. G., & Timmons, B. W. (2009). The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exercise Immunology Review*, *15*, 6-41.
- Porszasz, J., Emtner, M., Goto, S., Somfay, A., Whipp, B. J., & Casaburi, R. (2005). EXercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with copd*. *Chest*, *128*(4), 2025-2034.
- Poulain, M., Doucet, M., Major, G. C., Drapeau, V., Sériès, F., Boulet, L.-P., ... Maltais, F. (2006). The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *174*(9), 1293-1299.
- Priori, R., Aliverti, A., Albuquerque, A. L., Quaranta, M., Albert, P., & Calverley, P. M. A. (2013). The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *114*(8), 1066-1075.
- Puente-Maestu, L., Sáenz, M. L., Sáenz, P., Ruíz de Oña, J. M., Rodríguez-Hermosa, J. L., & Whipp, B. J. (2000). Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD. *The European Respiratory Journal*, *15*(6), 1026-1032.
- Puhan, M. A., Gimeno-Santos, E., Scharplatz, M., Troosters, T., Walters, E. H., & Steurer, J. (2011). Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD005305.

- Puhan, M. A., Scharplatz, M., Troosters, T., & Steurer, J. (2005). Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respiratory Research*, 6, 54.
- Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., Hanania, N. A., Criner, G., van der Molen, T., ... European Respiratory Society. (2011). Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine*, 155(3), 179-191.
- Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., ... Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(6), 532-555.
- Rakobowchuk, M., Ritter, O., Wilhelm, E. N., Isacco, L., Bouhaddi, M., Degano, B., ... Mourot, L. (2017). Divergent endothelial function but similar platelet microvesicle responses following eccentric and concentric cycling at a similar aerobic power output. *Journal of Applied Physiology*, jap.00602.2016.
- Raupach, T., Bahr, F., Herrmann, P., Luethje, L., Heusser, K., Hasenfuß, G., ... Andreas, S. (2008). Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *European Respiratory Journal*, 32(2), 387-392.
- Ribeiro, F., Alves, A., Duarte, J., & Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*, 141(3), 214-221.
- Ribeiro, F., Thériault, M., Debigaré, R., & Maltais, F. (2013). Should all patients with COPD be exercise trained? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 114(9), 1300-1308.
- Ricci-Vitor, A., Bonfim R, Fosco LC, Bertolini GN, Ramos EM, Ramos D, ... Vanderlei LC. (2013). Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(6), 793-801.
- Ring, M., Eriksson, M. J., Zierath, J. R., & Caidahl, K. (2014). Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 37(11), 999-1007.
- Ritter, O., González Represas, A., Garcia, I., Beaven, C. M., Tordi, N., & Mourot, L. (2016). Evaluation of autonomic function after concentric and eccentric cycling exercise at different pedalling frequencies. *Jacobs Journal of Physiotherapy and Exercise*, 2(2).
- Rocha Vieira, D. S., Baril, J., Richard, R., Perrault, H., Bourbeau, J., & Taivassalo, T. (2011). Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD*, 8(4), 270-274.
- Roig, M., & Reid, W. D. (2009). Electrical stimulation and peripheral muscle function in COPD: A systematic review. *Respiratory Medicine*, 103(4), 485-495.

- Rooyackers, J. M., Berkeljon, D. A., & Folgering, H. T. M. (2003). Eccentric exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Für Rehabilitationsforschung. Revue Internationale de Recherches de Réadaptation*, 26(1), 47-49.
- Rooyackers, J. M., Dekhuijzen, P. N. R., van Herwaarden, C. L. A., & Folgering, H. T. M. (1997a). Ventilatory response to positive and negative work in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 91(3), 143-149.
- Rooyackers, J. M., Dekhuijzen, P. N., van Herwaarden, C. L., & Folgering, H. T. (1997b). Potassium and ventilation during positive and negative work in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 17(5), 475-485.
- Rowell, L. B., O'Leary, D. S., & Kellogg, D. L. (2010). Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.
- Rugbjerg, M., Iepsen, U. W., Jørgensen, K. J., & Lange, P. (2015). Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10, 791-801.
- Saey, D., Michaud, A., Couillard, A., Côté, C. H., Mador, M. J., LeBlanc, P., ... Maltais, F. (2005). Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(10), 1109-1115.
- Safar, M. (2004). Facteurs mécaniques prédictifs du risque cardiovasculaire : pression pulsée et rigidité artérielle. *Médecine thérapeutique Cardiologie*, 2(3), 175-178.
- Sala, E., Roca, J., Marrades, R. M., Alonso, J., Gonzalez De Suso, J. M., Moreno, A., ... Wagner, P. D. (1999). Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(6), 1726-1734.
- Saltin, B. (2007). Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans. *The Journal of Physiology*, 583(Pt 3), 819-823.
- Sandoo, A., Carroll, D., Metsios, G. S., Kitas, G. D., & Veldhuijzen van Zanten, J. J. (2011). The association between microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 13(3), R99.
- Schattenkerk, D. W. E., Lieshout, J. J. van, Meiracker, A. H. van den, Wesseling, K. R., Blanc, S., Wieling, W., ... Westerhof, B. E. (2009). Nexfin Noninvasive Continuous Blood Pressure Validated Against Riva-Rocci/Korotkoff. *American Journal of Hypertension*, 22(4), 378-383.
- Schünemann, H. J., Dorn, J., Grant, B. J., Winkelstein, W., & Trevisan, M. (2000). Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*, 118(3), 656-664.
- Sergysels, R., Similowski, T., & Roche, N. (2008). La distension doit-elle devenir la préoccupation principale de la prise en charge de la BPCO ? *Revue Des Maladies Respiratoires*, 25(10), 1219-1222.

- Seymour, J. M., Spruit, M. A., Hopkinson, N. S., Natanek, S. A., Man, W. D.-C., Jackson, A., ... Wouters, E. F. M. (2010). The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *The European Respiratory Journal*, 36(1), 81-88.
- Shantsila, E., Wrigley, B., Shantsila, A., Tapp, L. D., Blann, A. D., Gill, P. S., & Lip, G. Y. H. (2011). Ethnic differences in macrovascular and microvascular function in systolic heart failure. *Circulation. Heart Failure*, 4(6), 754-762.
- Shim, C. Y. (2011). Arterial-Cardiac Interaction: The Concept and Implications. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 19(2), 62-66.
- Shimizu, M., & Kario, K. (2008). Role of the augmentation index in hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2(1), 25-35.
- Shindoh, C., Hida, W., Kikuchi, Y., Taguchi, O., Miki, H., Takishima, T., & Shirato, K. (1994). Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. *Chest*, 105(3), 790-797.
- Sin, D. D., & Man, S. F. P. (2003). Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 107(11), 1514-1519.
- Société de Pneumologie de Langue Française. (2010a). Recommendation for the clinical practice management of COPD. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 27(5), 522-548.
- Société de Pneumologie de Langue Française. (2010b). Réhabilitation du patient atteint de BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires*, 27, S36-S69.
- Souza-Teixeira, F. de. (2012). Eccentric Resistance Training and Muscle Hypertrophy. *Journal of Sports Medicine & Doping Studies*, S1(01).
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., Paepe, K. D., & Decramer, M. (2002). Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *European Respiratory Journal*, 19(6), 1072-1078.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., ... ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(8), e13-64.
- Stanish, W. D., Rubinovich, R. M., & Curwin, S. (1986). Eccentric exercise in chronic tendinitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (208), 65-68.
- Steiner, R., Meyer, K., Lippuner, K., Schmid, J.-P., Saner, H., & Hoppeler, H. (2003). Eccentric endurance training in subjects with coronary artery disease: a novel exercise paradigm in cardiac rehabilitation? *European Journal of Applied Physiology*, 91(5-6), 572-578.
- Stendardi, L., Binazzi, B., & Scano, G. (2007). Exercise dyspnea in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(4), 429-439.
- Swenne, C. A. (2013). Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Netherlands Heart Journal*, 21(2), 58-60.

- Takahashi, A. C. M., Melo, R. C., Quitério, R. J., Silva, E., & Catai, A. M. (2009). The effect of eccentric strength training on heart rate and on its variability during isometric exercise in healthy older men. *European Journal of Applied Physiology*, *105*(2), 315-323.
- Takano, N. (1988). Effects of pedal rate on respiratory responses to incremental bicycle work. *The Journal of Physiology*, *396*(1), 389-397.
- Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Perger, E., Salameh, M., Pini, L., Corda, L., ... Tantucci, C. (2016). Cardiac sympathetic hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *COPD*, *13*(6), 706-711.
- Task Force. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, *93*(5), 1043-1065.
- Troosters, T., Gosselink, R., & Decramer, M. (2001). Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, *21*(1), 10-17.
- Van der Spoel, A. G. E., Voogel, A. J., Folkers, A., Boer, C., & Bouwman, R. A. (2012). Comparison of noninvasive continuous arterial waveform analysis (Nexfin) with transthoracic Doppler echocardiography for monitoring of cardiac output. *Journal of Clinical Anesthesia*, *24*(4), 304-309.
- van Gestel, A. J., & Steier, J. (2010). Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, *2*(4), 215-222.
- Vanfleteren, L. E., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V. P. M., Bruijnzeel, P. L. B., ... Franssen, F. M. E. (2013). Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *187*(7), 728-735.
- Vanfleteren, L. E., Spruit, M. A., Groenen, M. T. J., Bruijnzeel, P. L. B., Taib, Z., Rutten, E. P. A., ... Franssen, F. M. E. (2013). Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal*, *erj01693-2013*.
- Vaz Fragoso, C. A., Clark, T., & Kotch, A. (1993). The tidal volume response to incremental exercise in COPD. *Chest*, *103*(5), 1438-1441.
- Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., ... Rodriguez-Roisin, R. (2013). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *187*(4), 347-365.
- Vivodtzev, I., & et al. (2006). Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest*, *129*(6), 1540-1548.
- Vivodtzev, I., Minet, C., Wuyam, B., Borel, J.-C., Vottero, G., Monneret, D., ... Pépin, J.-L. (2010). Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. *Chest*, *137*(3), 585-592.

- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., ... Agusti, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *The European Respiratory Journal*, 49(3).
- Wagner, P. D. (2008). Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *The European Respiratory Journal*, 31(3), 492-501.
- Walsh, B., Tonkonogi, M., Malm, C., Ekblom, B., & Sahlin, K. (2001). Effect of eccentric exercise on muscle oxidative metabolism in humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(3), 436-441.
- Warburton, D. E. R., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. D. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 801-809.
- Wasserman, K., Hansen, J., Sue, D., Stringer, W., & Whipp, B. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Wilhelm, E. N., González-Alonso, J., Parris, C., & Rakobowchuk, M. (2016). Exercise intensity modulates the appearance of circulating microvesicles with proangiogenic potential upon endothelial cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 311(5), H1297-H1310.
- Ye, C., Younus, A., Malik, R., Roberson, L., Shaharyar, S., Veledar, E., ... Nasir, K. (2016). Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*.



Similar substrate oxidation rates in concentric and eccentric cycling matched for aerobic power output

Laurie Isacco, Ophélie Ritter, Nicolas Tordi, Davy Laroche, Bruno Degano, Malika Bouhaddi, Mark Rakobowchuk, and Laurent Mourot

Abstract: This study investigated substrate oxidation in concentric and eccentric cycling matched for aerobic power output in the postprandial state. Energy expenditure, respiratory exchange ratio, and fat and carbohydrate oxidation rates were measured at rest and after 15, 30, and 45 min of eccentric and concentric cycling in 12 men. Absolute and relative aerobic power output and energy expenditure were similar during concentric and eccentric exercise. No effect of exercise modality was observed for substrate metabolism.

Key words: eccentric, exercise, metabolism, substrate utilization, energy expenditure, postprandial.

Résumé : Cette étude examine l'oxydation des substrats lors d'un exercice de pédalage en concentrique et en excentrique appariés pour la puissance métabolique et réalisés en condition postprandiale. La dépense énergétique, le quotient respiratoire, le taux d'oxydation des glucides et des lipides ont été évalués au repos et à la 15^e minute, 30^e minute et 45^e minute de l'exercice concentrique et excentrique chez 12 hommes. La production absolue et relative de puissance aérobie et la dépense énergétique sont similaires entre les deux modalités. On n'observe pas d'effet de la modalité de l'exercice sur le métabolisme des substrats.

Mots-clés : excentrique, exercice physique, métabolisme, utilisation des substrats, dépense énergétique, postprandial.

Introduction

Eccentric exercise is characterized by high muscle force relative to cross-sectional area and lower metabolic costs and cardiovascular responses when compared with concentric exercise at a similar mechanical power (Lastayo et al. 1999; Isner-Horobeti et al. 2013; Penailillo et al. 2014). These characteristics give eccentric exercise advantages over concentric exercise when it is used to improve health and functional capacity of less fit individuals (Isner-Horobeti et al. 2013). Thus, there is growing interest in eccentric exercise prescription amongst healthy sedentary and diseased individuals (Lastayo et al. 1999; Penailillo et al. 2014).

Abolished or reduced fat oxidation manifests during the progression of metabolic diseases and is associated with weight gain and comorbidities (Kelley 2005). Chronic prolonged exercise is well known to improve muscle oxidative function and the ability to oxidize lipids in individuals with metabolic impairments (Dumortier et al. 2005; Bordenave et al. 2008). The contribution of carbohydrate (CHO) and fat to fuel utilization during exercise is dependent upon the relative metabolic rate (percentage of maximal aerobic power output; $\dot{V}O_{2max}$) and the duration of exercise as well as genetics, age, sex, body composition, and nutritional and training status (Jeukendrup and Wallis 2005). Prolonged exercise

at low-to-moderate aerobic power output (from 30% to 55% of $\dot{V}O_{2max}$) is thus recommended to maximize fat utilization (Lazzer et al. 2011).

There is a growing interest in eccentric exercise as a modality in metabolic disease management with the aim to target fat oxidation amongst healthy persons and individuals with metabolic impairments. Transient insulin resistance, intramyocellular lipid pool changes, decreased CHO utilization, and enhanced reliance upon fat as a substrate during and/or following different eccentric exercise modalities have been reported (Kirwan et al. 1992; Krishnan et al. 2003; Hughes et al. 2010; Beaven et al. 2014; Gavin et al. 2015).

To date, only one study has compared fuel oxidation during continuous eccentric and concentric exercise, and it suggested that eccentric exercise led to preferential fat oxidation at the same mechanical power (Penailillo et al. 2014). However, differences in energy expenditure (EE) between concentric and eccentric exercise may limit the interpretation of the findings and thus the physical activity recommendations. According to the authors, before prescribing exercise to individuals it is important to understand the fuel utilization characteristics of eccentric cycling. Thus, they highlighted the need for further studies examining whether differences in fat oxidation exist when concentric and

Received 24 February 2016. Accepted 6 August 2016.

L. Isacco. EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Franche-Comté University, 25000 Besançon, France.

O. Ritter. EA 4267 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Franche-Comté University, 25000 Besançon, France; Cardiac and Pulmonary Rehabilitation Centre of Franche-Comté, 25770 François, France.

N. Tordi. EA 4267 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Franche-Comté University, 25000 Besançon, France; Inserm CIC-CIT 808, Regional University Hospital of Besançon, 25000 Besançon, France.

D. Laroche. Inserm CIC-P 803, Technologic Investigation Platform, University Hospital of Dijon, 21079 Dijon, France.

B. Degano and M. Bouhaddi. EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Franche-Comté University, 25000 Besançon, France; Physiology-Functional Explorations, Regional University Hospital of Besançon, 25000 Besançon, France.

M. Rakobowchuk. Faculty of Science, Department of Biological Sciences, Thompson Rivers University, Kamloops, BC V2C 0C8, Canada.

L. Mourot. EA 3920 and Exercise Performance Health Innovation Platform, Franche-Comté University, 25000 Besançon, France; Inserm CIC-CIT 808, Regional University Hospital of Besançon, 25000 Besançon, France.

Corresponding author: Laurie Isacco (email: laurie.isacco@univ-fcomte.fr).

Copyright remains with the author(s) or their institution(s). Permission for reuse (free in most cases) can be obtained from RightsLink.

eccentric cycling are compared at the same aerobic power and not at the same workload. In this context, the aim of the present study was to investigate whether substrate oxidation differs between concentric and eccentric cycling matched for aerobic power output in the postprandial state.

Materials and methods

Subjects

Power calculation based on previous work (Penailillo et al. 2014) suggested a sample size of 10 participants would allow detection of a 20% change in lipid oxidation rates with a standard deviation of 15%, a probability of 0.05, and a beta level of 0.80.

Twelve healthy, recreationally active men were studied. They had a mean (\pm SD) age of 29.2 ± 6.1 years, body mass index of 23.3 ± 2.7 kg·m⁻², and $\dot{V}O_{2\max}$ of 51.5 ± 10.0 mL·min⁻¹·kg⁻¹. Smokers and individuals taking medication were excluded. Participants had not practiced regular physical activity involving a substantial eccentric component for at least 6 months before the beginning of the study (running was tolerated with the exception of prolonged downhill running, which was an exclusion criterion), nor had participants been familiarized with eccentric protocols, including cycling, prior to this study. The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the relevant ethics authorities (RCB number 2014-A00501-46). All participants gave written informed consent.

Experimental design

Each participant reported to the laboratory on 3 occasions. Participants were instructed to abstain from stimulants (coffee, tea) and alcoholic beverages and from strenuous physical activity for 24 h prior to each session. The first session included anthropometric and maximal oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\max}$) measurements. At the second and third sessions, participants were asked to complete, 4 h after a standardized meal, a 45-min bout of either concentric (CON) or eccentric (ECC) cycling. The 2 sessions were randomly assigned and were separated by a month owing to the potential for delayed onset muscle soreness, muscle-tendon behavior changes, and long-term protective muscle adaptations triggered by the ECC exercise (Isner-Horobeti et al. 2013; Penailillo et al. 2015).

Determination of $\dot{V}O_{2\max}$

$\dot{V}O_{2\max}$ was determined during a standard graded exhaustive cycling exercise test on a cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode, Groningen, Netherlands). After a 5-min warm-up at 75 W, power output was increased by 25 W every 3 min until exhaustion. Strong verbal encouragement was given throughout the test. Respiratory gases (oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$)) were measured breath-by-breath (Vmax Encore 29C technology, SensorMedics, Yorba Linda, Calif., USA).

Experimental sessions

Energy content of the standardized meal represented 9.5 to 10 kcal·kg⁻¹ of body mass, and qualitative aspects of the meal were typical (55% CHO, 30% lipids, and 15% protein) (Isacco et al. 2013). Both the CON and ECC cycling bouts were performed for 45 min at 35% of $\dot{V}O_{2\max}$ determined from the incremental exercise test, and heart rate was continuously monitored. The exercise intensity and duration were selected to favor fat oxidation and to produce an ECC cycling intensity similar to that in Penailillo et al.'s protocol (2014) so as to enable direct comparisons.

Exercises were performed on specific ergometers in a semi-recumbent position at a selected cadence of 30 rpm. This low cadence was required because performing high-velocity eccentric contractions requires a high degree of coordination, and the custom-made ergometer had limited capacities in this regard. Comparable ergometer types were used to maintain similar hemodynamic effects during CON and ECC cycling. CON cycling was performed

on a semi-recumbent concentric ergometer (Excite+Recline, Technogym SpA, Cesena, Italy) and ECC exercise was performed on a semi-recumbent prototype (Inserm U887 and Tech med, Champs sur Yonne, France) (Casillas et al. 2016). Participants were instructed to resist the backward movements of the cranks and to maintain a steady power output, which was displayed on a screen in front of them and was targeted to elicit the required oxygen consumption. A short familiarization period was performed at the end of the first visit to the laboratory (≈ 5 min) and immediately before the ECC cycling bout (≈ 5 min) to ensure the work was feasible for the participants.

Energy expenditure and substrate oxidation rates

As previously described (Isacco et al. 2013), total EE (kJ) over the 45 min was calculated as follows: $\dot{V}O_2$ (L·min⁻¹) \times energy equivalent of oxygen \times duration (min).

Respiratory exchange ratio (RER; $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) and CHO and fat oxidation rates (mg·min⁻¹ and mg·min⁻¹·kg⁻¹) were calculated at rest and after 15, 30, and 45 min (mean over 2 min) of CON or ECC exercise (Peronnet and Massicotte 1991):

$$\text{CHO} = 4.585\dot{V}CO_2 - 3.2255\dot{V}O_2$$

$$\text{Fat} = 1.6946\dot{V}O_2 - 1.7012\dot{V}CO_2$$

where CHO and Fat are in mg·min⁻¹, and $\dot{V}CO_2$ and $\dot{V}O_2$ are in mL·min⁻¹.

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm SD. The statistical analysis was performed using Statistica (version 8.00; StatSoft Inc., Tulsa, Okla., USA). Aerobic power output, EE, mechanical power, and heart rate were compared between CON and ECC exercise with a paired *t* test. The effects of exercise modality (CON vs. ECC) and time on RER and on CHO and fat oxidation rates were assessed using 2-way repeated-measures ANOVA. When a significant effect was found, post hoc multiple comparisons were made using Tukey's post hoc analysis. Statistical significance was set at *p* < 0.05.

Results

By design, absolute (mL·min⁻¹) and relative (mL·min⁻¹·kg⁻¹ and % $\dot{V}O_{2\max}$) aerobic power outputs were similar during CON and ECC exercise (1327.4 ± 201.5 vs. 1245.7 ± 344.9 mL·min⁻¹; 17.8 ± 2.4 vs. 16.7 ± 3.6 mL·min⁻¹·kg⁻¹; $35.4\% \pm 5.5\%$ vs. $32.7\% \pm 6.6\%$ $\dot{V}O_{2\max}$, respectively). Similarly, total EE was similar during CON and ECC exercise (1228.5 ± 185.1 vs. 1143.2 ± 336.7 kJ, respectively). To reach similar aerobic power outputs, participants were required to perform the ECC exercise at ~ 2.5 times the mechanical power output of the CON exercise (210.1 ± 37.6 vs. 82.3 ± 15.9 W, respectively; *p* < 0.001). As expected, the mean heart rate was significantly higher (*p* < 0.05) during ECC cycling than during CON cycling (111.8 ± 15.7 vs. 104.0 ± 9.5 beats·min⁻¹, respectively). RER decreased with the duration of exercise (*p* < 0.05) without any effect of exercise modality (Fig. 1A).

Similarly, absolute and relative CHO oxidation rates decreased and fat oxidation rates increased with exercise duration, with no significant difference in the kinetics of substrate utilization between modalities (Figs. 1B and 1C). Finally, despite a substrate utilization shift (CON: 53.1% CHO and 46.9% fat vs. ECC: 46.2% CHO and 53.8% fat), no significant difference in absolute and relative CHO and fat contributions to total EE during CON and ECC exercise was observed (Fig. 1D).

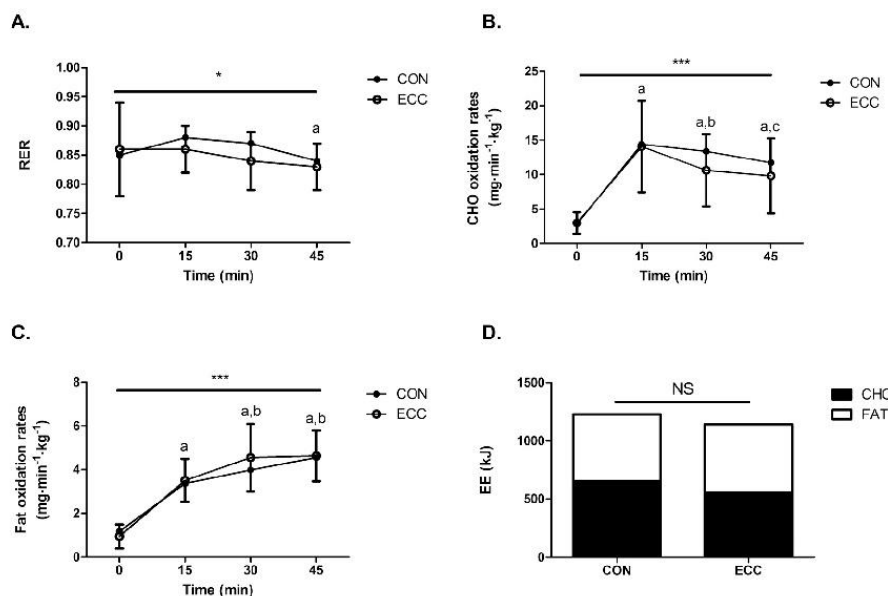
The CHO contribution to total EE ranged from 436.4 kJ to 1005.7 kJ (20.0% interindividual variability) and from 267.8 kJ to 1057.3 kJ (32.6% interindividual variability) during CON and ECC exercise, respectively. The fat contribution to total EE ranged from 376.0 kJ to 999.9 kJ (22.6% interindividual variability) and

Pagination not final (cite DOI) / Pagination provisoire (citer le DOI)

Isacco et al.

3

Fig. 1. Substrate oxidation during prolonged concentric and eccentric cycling. (A) Respiratory exchange ratio (RER) during prolonged concentric (CON) and eccentric (ECC) cycling. Values are presented as mean \pm SD. *, Time effect at $p < 0.05$; a, significantly different from 15 min at $p < 0.01$. (B) Carbohydrate (CHO) oxidation rates during prolonged CON and ECC cycling. Values are presented as mean \pm SD. ***, Time effect at $p < 0.001$; a, significantly different from rest at $p < 0.001$; b and c, significantly different from 15 min at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively. (C) Fat oxidation rates during prolonged CON and ECC cycling. Values are presented as mean \pm SD. ***, Time effect at $p < 0.001$; a, significantly different from rest at $p < 0.001$; b, significantly different from 15 min at $p < 0.001$. (D) Overall CHO and fat oxidation-dependent energy expenditure (EE) during prolonged CON and ECC cycling. Values are means. NS, nonsignificant.



from 350.1 kJ to 814.9 kJ (30.6% interindividual variability) during CON and ECC exercise, respectively.

Discussion

With the growing interest in eccentric exercise as a modality, the present study sought to determine whether substrate oxidation rates 4 h after a standardized meal differed between 45-min bouts of CON and ECC cycling matched for aerobic power output rather than mechanical power. Under these conditions, there were no exercise modality differences in RER or in CHO and fat oxidation rates. The current study involved ECC aerobic power outputs that were similar to those in previous work, and our results support the assumption of Penailillo et al. (2014) that fat oxidation would not differ between concentric and eccentric cycling performed at the same aerobic power. Beaven et al. (2014) observed lower RER during eccentric compared with concentric exercise performed during 4-min arm cycling at 40%, 60%, and 80% of peak concentric workload, which suggested a greater reliance on lipids as an energy supply during eccentric exercise. However, owing to the duration, intensity, and/or modality, previous studies (Beaven et al. 2014; Penailillo et al. 2014) used exercises different from what would be expected to favor fat utilization (Lazzer et al. 2011). A transient state of insulin resistance has been observed after eccentric exercise, suggesting substrate metabolism is altered with a decrease in insulin-mediated glucose uptake (Kirwan et al. 1992). As highlighted by Penailillo et al. (2014), understanding substrate utilization under matched absolute aerobic power outputs would provide useful information when prescribing eccentric exercise. It has been reported that eccentric exercise induces myofibrillar Z-line damage, mitochondrial disturbances, and/or increased inflammatory and immune responses that may

reduce the ability of muscles to store and use intracellular substrates such as glycogen and intramyocellular lipids, increase fat oxidation, and/or downregulate the insulin signaling pathway (Kirwan et al. 1992; Krishnan et al. 2003; Hughes et al. 2010; Beaven et al. 2014; Gavin et al. 2015). Whether aerobic power output is the determining factor in fuel selection during all modalities of exercise (Jeukendrup and Wallis 2005) is not known. The present results support the idea that it is the determining factor during prolonged isoenergetic CON and ECC cycling. However, while it was not significant, the observed “metabolic shift” in the contributions of CHO and fat to EE between CON and ECC cycling requires future study involving protocols of longer duration. Moreover, it may be questioned whether the low cadence (30 rpm) during CON cycling might be the reason for the similar fuel oxidation between exercise modalities. To the best of our knowledge, no study has compared substrate oxidation between prolonged concentric and eccentric cycling at different pedaling rates. Previous results suggest that the aerobic power output and thus the total EE of exercise are determinants of fuel utilization at different pedaling rates during concentric cycling (Deschenes et al. 2000; Kang et al. 2004). Thus, it may be assumed that concentric cycling matched for aerobic power output and performed at 30 rpm or higher cadence (e.g., 50–60 rpm) would not have induced significant differences in substrate oxidation rates.

The increased mechanical power output required to achieve similar aerobic power output during ECC exercise confers additional health benefits and may favor strength gains (Lastayo et al. 1999) with similar fat utilization even at low metabolic intensities. It is worth noting that the aerobic power output in the present study was low but similar to that in the study of Penailillo et al. (2014), thus enabling comparisons, and also that these exercise

intensities would be easy for most individuals to sustain. Nutritional status has a major impact on substrate oxidation rates, and exercise performed under fasting conditions would have favored higher lipid oxidation (Isacco et al. 2012). However, from the perspective of free-living conditions or rehabilitation programs (work/daily schedule; individuals with limited exercise capacities), the postprandial state appears to be a more relevant testing condition.

Further studies involving hormonal and other measurements at different workloads would provide a better understanding of the mechanisms contributing to substrate utilization during eccentric and concentric cycling matched for aerobic power output and would improve exercise prescription. Moreover, relative substrate contributions are a function of a number of factors (Brooks and Mercier 1994; Jeukendrup and Wallis 2005) that lead to a broad range of substrate oxidation rates even within a homogeneous group (Venables et al. 2005; Bogdanis et al. 2008; Croci et al. 2014). It may be assumed that unaccustomed eccentric cycling will lead to increased intersubject variability. Similarly, concentric and eccentric cycling bouts previously displayed large inter-variability and range differences (Penailillo et al. 2014). Thus, interindividual differences in fuel utilization must be considered when making individual physical activity recommendations.

To our knowledge, this is the first study to investigate substrate oxidation during 45 min of ECC and CON cycling matched for aerobic power output in the postprandial state. Under these conditions, similar fuel oxidation rates and kinetics were observed between the 2 exercise modalities. Eccentric cycling may be used to favor strength gains with similar fat oxidation rates compared with concentric cycling. In addition, these findings add to the current literature on the prevention and the treatment of metabolic diseases. Whether these findings are consistent amongst populations with impaired metabolic status warrants further study.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff of the Regional University Hospital of Besançon for their technical assistance.

References

- Beaven, C.M., Willis, S.J., Cook, C.J., and Holmberg, H.C. 2014. Physiological comparison of concentric and eccentric arm cycling in males and females. *PLoS ONE*, **9**: e112079. doi:10.1371/journal.pone.0112079. PMID:25372404.
- Bogdanis, G., Pappaspyrou, A., Lakomy, H., and Nevill, M. 2008. Effects of inertia correction and resistive load on fatigue during repeated sprints on a friction-loaded cycle ergometer. *J. Sports Sci.* **26**: 1437–1445. doi:10.1080/02640410802209000. PMID:18923956.
- Bordenave, S., Metz, L., Flavier, S., Lambert, K., Ghanassia, E., Dupuy, A.M., et al. 2008. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* **34**: 162–168. PMID:18396088.
- Brooks, G.A., and Mercier, J. 1994. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J. Appl. Physiol.* **76**: 2253–2261. PMID:7928844.
- Casillas, J.M., Besson, D., Hannequin, A., Gremeaux, V., Morisset, C., Tordi, N.,

et al. 2016. Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion on the maximal capacities in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **52**(2): 159–168. PMID:25587804.

- Croci, I., Borrani, F., Byrne, N.M., Wood, R.E., Hickman, I.J., Chenevierre, X., and Malatesta, D. 2014. Reproducibility of Fatmax and fat oxidation rates during exercise in recreationally trained males. *PLoS ONE*, **9**: e97930. doi:10.1371/journal.pone.0097930. PMID:24886715.
- Deschenes, M.R., Kraemer, W.J., McCoy, R.W., Volek, J.S., Turner, B.M., and Weinslein, J.C. 2000. Muscle recruitment patterns regulate physiological responses during exercise of the same intensity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279**: R2229–R2236. PMID:11080090.
- Dumortier, M., Thoni, G., Brun, J.F., and Mercier, J. 2005. Substrate oxidation during exercise: impact of time interval from the last meal in obese women. *Int. J. Obes. (Lond.)*, **29**: 966–974. doi:10.1038/sj.ijo.0802991.
- Gavin, J.P., Myers, S., and Willems, M.E. 2015. The accumulative effect of concentric-biased and eccentric-biased exercise on cardiorespiratory and metabolic responses to subsequent low-intensity exercise: a preliminary study. *J. Hum. Kinet.* **49**: 131–140. PMID:26839613.
- Hughes, J.D., Johnson, N.A., Brown, S.J., Sachinwalla, T., Walton, D.W., and Stannard, S.R. 2010. Effects of eccentric exercise-induced muscle damage on intramyocellular lipid concentration and high energy phosphates. *Eur. J. Appl. Physiol.* **110**: 1135–1141. doi:10.1007/s00421-010-1605-5. PMID:20706732.
- Isacco, L., Thivel, D., Pelle, A.M., Zouhal, H., Duclos, M., Duche, P., and Boisseau, N. 2012. Oral contraception and energy intake in women: impact on substrate oxidation during exercise. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **37**(4): 646–656. doi:10.1139/h2012-031. PMID:22607658.
- Isacco, L., Duche, P., Thivel, D., Meddahi-Pelle, A., Lemoine-Morel, S., Duclos, M., and Boisseau, N. 2013. Fat mass localization alters fuel oxidation during exercise in normal weight women. *Med. Sci. Sports Exerc.* **45**: 1887–1896. doi:10.1249/MSS.0b013e3182935fe3. PMID:23531744.
- Isner-Horobeti, M.E., Dufour, S.P., Vautravets, P., Geny, B., Coudeyre, E., and Richard, R. 2013. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med.* **43**: 483–512. doi:10.1007/s40279-013-0052-y. PMID:23657934.
- Jeukendrup, A.E., and Wallis, G.A. 2005. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int. J. Sports Med.* **26**(S1): S28–S37. doi:10.1055/s-2004-830512. PMID:15702454.
- Kang, J., Hoffman, J.R., Wendell, M., Walker, H., and Hebert, M. 2004. Effect of contraction frequency on energy expenditure and substrate utilisation during upper and lower body exercise. *Br. J. Sports Med.* **38**: 31–35. doi:10.1136/bjism.2002.002121. PMID:14751942.
- Kelley, D.E. 2005. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J. Clin. Invest.* **115**: 1699–1702. doi:10.1172/JCI25758. PMID:16007246.
- Kirwan, J.P., Hickner, R.C., Yarasheski, K.E., Kohrt, W.M., Wiethop, B.V., and Holloszy, J.O. 1992. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J. Appl. Physiol.* (1985), **72**: 2197–2202. PMID:1629073.
- Krishnan, R.K., Evans, W.J., and Kirwan, J.P. 2003. Impaired substrate oxidation in healthy elderly men after eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.* (1985), **94**: 716–723. doi:10.1152/jappphysiol.00746.2002. PMID:12433853.
- Lastayo, P.C., Reich, T.E., Urquhart, M., Hoppeler, H., and Lindstedt, S.L. 1999. Chronic eccentric exercise: improvements in muscle strength can occur with little demand for oxygen. *Am. J. Physiol.* **276**: R611–R615. PMID:9950944.
- Lazzer, S., Laforluna, C., Busti, C., Galli, R., Agosti, F., and Sartorio, A. 2011. Effects of low- and high-intensity exercise training on body composition and substrate metabolism in obese adolescents. *J. Endocrinol. Invest.* **34**: 45–52. doi:10.1007/BF03346694. PMID:20808072.
- Penailillo, L., Blazevich, A., and Nosaka, K. 2014. Energy expenditure and substrate oxidation during and after eccentric cycling. *Eur. J. Appl. Physiol.* **114**: 805–814. doi:10.1007/s00421-013-2816-3. PMID:24390692.
- Penailillo, L., Blazevich, A.J., and Nosaka, K. 2015. Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Med. Sci. Sports Exerc.* **47**: 708–717. doi:10.1249/MSS.0000000000000473. PMID:25116087.
- Peronnet, F., and Massicotte, D. 1991. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can. J. Sport Sci.* **16**: 23–29. PMID:1645211.
- Venables, M.C., Achten, J., and Jeukendrup, A.E. 2005. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J. Appl. Physiol.* **98**: 160–167. PMID:15333616.

Annexe II. Résumé soumis pour communication au 17^{ème} Congrès de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (Dijon, 30-31 Octobre 2017)

Une composante d'exercice excentrique améliore-t-elle les effets d'une réhabilitation respiratoire dans la BPCO sévère ?

O. Ritter, L. Mourot, N. Tordi, D. Laroche, J.M. Casillas, B. Degano

Dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, la limitation ventilatoire à l'effort restreint considérablement la capacité d'exercice ce qui empêche les patients de profiter pleinement d'un reconditionnement traditionnel par l'exercice. Les patients BPCO peuvent atteindre lors d'un exercice aigu sur cycloergomètre des puissances supérieures en excentrique qu'en concentrique (LaStayo et al. 2014. *Journal of Applied Physiology*). Nous avons comparé un programme de réentraînement intégrant du pédalage excentrique à un programme traditionnel concentrique en termes de capacités fonctionnelles et de qualité de vie chez des patients atteints de BPCO sévère.

Les données présentées sont des résultats intermédiaires issus de l'étude ENERGETIC. Vingt-neuf patients souffrant de BPCO sévère ont été randomisés (stratification âge, sexe, indice de masse non grasse) en deux groupes (concentrique uniquement (CONC) vs combiné concentrique/excentrique (CONC/EXC)). Les deux groupes ont bénéficié de 20 séances de réhabilitation respiratoire sur 5 semaines comprenant pour tous du réentraînement en endurance sur cycloergomètre concentrique, et soit de la gymnastique (CONC), soit du pédalage excentrique (CONC/EXC). Le temps limite sur cycloergomètre à 75% de la puissance maximale atteinte avant réhabilitation (T_{lim}), la distance au test de marche de 6 minutes (TM6), le temps au test Up and Go (TUG), la dyspnée (échelle BDI/TDI) et la qualité de vie (auto-questionnaires CAT et SGRQ) ont été évalués avant et à l'issue de la réhabilitation. Les comparaisons ont été réalisées à l'aide d'un test *t* de Student.

Les groupes CONC (n=15) et CONC/EXC (n=14) avaient respectivement les caractéristiques suivantes : âge 64 ± 6 ans et 66 ± 6 ans ; VEMS : $43 \pm 10\%$ et $42 \pm 12\%$; DLCO : $54 \pm 19\%$ et $55 \pm 16\%$. À l'issue du réentraînement, on observe une amélioration de la dyspnée mesurée (TDI : $+3,3 \pm 2,7$ pour le groupe CONC et $+3,4 \pm 2,3$ pour le CONC/EXC), ainsi qu'une augmentation du TM6 (433 ± 110 vs 476 ± 95 m pour CONC, et 468 ± 90 vs 505 ± 73 m pour CONC/EXC) et du TUG ($5,6 \pm 1,3$ vs $4,9 \pm 0,8$ sec pour CONC, et $5,4 \pm 1,0$ vs $4,8 \pm 1,1$ sec pour CONC/EXC) dans les 2 groupes. En revanche, la qualité de vie évaluée par le CAT (18 ± 7 vs 17 ± 8 pour CONC et 20 ± 7 vs 16 ± 7 pour CONC/EXC) et le SGRQ (48 ± 19 vs 45 ± 18 pour CONC, et 50 ± 15 vs 44 ± 15 pour CONC/EXC) n'est améliorée que dans le groupe CONC/EXC. De même, l'augmentation du T_{lim} (779 ± 355 vs 977 ± 578 sec pour CONC, et 842 ± 568 vs 1295 ± 683 sec pour CONC/EXC) n'est significative que dans le groupe CONC/EXC.

Ces résultats intermédiaires sont encourageants quant à l'intérêt d'adjoindre un exercice excentrique à un programme de réhabilitation respiratoire dans la BPCO sévère.